

***hERG*-encoded potassium channels play a role in blood glucose regulation.**

Louise Hyltén-Cavallius, MD, working in Emergency Medicine, Region
Kronoberg (louise.hylten-cavallius@kronoberg.se).

Scholarship Research Year Student at Department of Biomedical
Science, University of Copenhagen 2014.

Supervisor: David Hallberg
MD, Specialist in Emergency medicine, Ph.D.

Abstract

Background

Loss-of-function mutations in *hERG* (encoding the $K_v11.1$ voltage-gated potassium channel) cause long-QT syndrome type 2 (LQT2) because of prolonged cardiac repolarisation. However, $K_v11.1$ is also present in pancreatic α and β cells and intestinal L and K cells, secreting glucagon, insulin, and the incretins glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), respectively. These hormones are crucial for blood glucose regulation, and patients with long-QT syndrome may also suffer from disturbed blood glucose regulation. This study will therefore measure secretion of these hormones and monitor possible ECG changes in response to glucose ingestion in LQT2 patients with functional mutations in *hERG* and in matched healthy control participants. The hypothesis is that LQT2 patients have increased incretin and β -cell function and decreased α -cell function, and thus lower glucose levels.

Method

We will investigate the insulin and glucose regulation in patients with LQT2 and in BMI-age-gender matched controls. This will be done by a 6-hour Oral Glucose Tolerance Test including ECG monitoring and a Continuous Glucose Monitoring. Furthermore, participants will answer a questionnaire on hypoglycaemia symptoms.

Perspective

This study may lead to the discovery that patients with LQT2 not only suffer from increased risk of malignant arrhythmias but also an increased risk of reactive hypoglycaemia following glucose ingestion. Furthermore, *hERG* encoded potassium channels may be shown to play a clinically important role in blood glucose regulation.

Table of Content

Introduction.....	3
Objective.....	4
Method.....	4
Participant selection.....	4
Biochemical and Anthropometric Measures.....	4
Genetics.....	5
Oral Glucose Tolerance Test.....	5
Blood Samples.....	5
Electrocardiography.....	6
Hypoglycaemia Questionnaire.....	6
Continuous Glucose Monitoring.....	6
Sample Size and Power Calculation.....	6
Statistical analysis.....	7
Ethical issues.....	8
Timetable.....	9
Publication.....	9
Economics.....	9
Referenser.....	11
Bilagor:.....	14
Appendix 1:.....	15
Participant information for mutation carriers.....	15
Appendix 2:.....	19
Participant information for matched control subjects.....	19
Appendix 3.....	23
Informed consent for CGM.....	23

Introduction

Voltage-gated potassium (K_v) channels are known for their relation to malignant cardiac arrhythmias, where blocked or nonfunctional K_v channels cause long-QT syndrome (LQTS) because of impaired cardiac repolarization. Several inheritable mutations and many common drugs impair the function of K_v channels.¹⁻⁵ LQTS attributable to inherited mutations affects up to 1:2000 people. It is characterized by a prolonged QT interval and increases the risk of ventricular tachycardia of the Torsades de Pointes type, syncope, and sudden death.^{3,4} Mutations in *KCNQ1* cause LQTS type 1 (LQT1) attributable to impaired $K_v7.1$ channel function. Mutations in *hERG* (also known as *KCNH2*), cause LQTS type 2 (LQT2) because of impaired function of the pore-forming α -subunit of the voltage-gated $K_v11.1$ channel, which is a key player of repolarization in cardiac cells.³ LQT2 is the second most common type of congenital LQTS, and is specifically characterized by notched T waves in the ECG⁴ and a tendency to develop arrhythmias during sudden startling.⁵

Voltage-gated potassium (K_v) channels also play a role in glucagon and insulin secretion from the pancreatic α and β cells^{4,6-9} and possibly also in the secretion of the incretin gut hormones, glucagon-like peptide (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), secreted from intestinal L and K cells, respectively.¹⁰ These hormones are crucial for blood glucose regulation, and LQT1 patients suffer from hyperinsulinemia and postprandial hypoglycaemia presumably due to impaired $K_v7.1$ channel function in pancreatic α and β cells.⁷ Blockade of $K_v11.1$ channels results in depolarization of the resting membrane potential and increases action potential firing rate by 32% (investigated by patch-clamp technique) and the release of insulin by 77% in human pancreatic β cells.² Blocking $K_v11.1$ channels in α cells impairs glucagon secretion.⁸ Both conditions decrease glucose levels. Hypoglycaemia is associated with increased propensity for QT prolongation and other adverse cardiovascular effects.¹¹⁻¹³

Therefore, it is of interest to investigate whether LQT2 patients with functional mutations in *hERG* and impaired $K_v11.1$ channel function have increased glucose-stimulated insulin and incretin secretion and decreased levels of glucagon resulting in decreased glucose levels after oral glucose ingestion.

Objective

The aim of this study is to study blood glucose regulation of patients with LQT2 due to functional mutations in *hERG* compared to BMI-gender and age matched controls recruited from available Inter99 and Health cohorts. Furthermore, we will monitor and investigate if there are any ECG changes in response to glucose ingestion.

Method

Participant selection

We plan to perform a prospective case-control study on patients with LQT2 due to a loss-of-function mutations in *hERG*. The patient cohort will be recruited from the outpatient clinic at the Cardiology Department at Gentofte Hospital, Denmark. Two control subjects, matched to each individual patient with respect to body mass index (BMI), age, and gender, will be recruited for examination in the present study from regional population-based studies, the Inter99, Health2006, 2010, or DanFund studies.^{14,15} A computer algorithm, developed by a data manager independent of the research study, will be applied to randomly select the control subjects based on their match with respect to gender, ± 1 BMI, and age (± 3 years), inviting the closest matches first for participation in the study. Updated BMI and age will be used for matching. Control participants will be excluded if they have been diagnosed with any chronic disease, including diabetes mellitus, but will not be screened for prediabetes because this could induce selection bias toward a falsely healthier metabolic phenotype given their BMI.

All participants will take part in a 6-hour Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), ECG, Continuous Glucose Monitoring and answer a Questionnaire. Before examination, all participants will be fasting overnight and will not take any medication in the morning before examination.

Biochemical and Anthropometric Measures

Height and weight of LQT2 patients and control participants (without shoes and wearing light indoor clothes) will be measured before examination; BMI will be calculated as weight in

kilograms divided by the square of height in meters (kg/m²). The percentage of body fat will be measured with a bioimpedance analyser, Biodynamics BIA 310e (Biodynamics).

Genetics

We will invite patients connected to the Cardiology Department in Gentofte Hospital whom were originally screened for functional mutations known to cause LQTS.¹⁶ Since we will study patients with a genetic disorder we will invite several members from the same families and therefor the same mutation. We plan to invite LQT2 patients from at least 5 different families, all heterozygous carriers of the following functional missense mutations:

bERG K101E, *bERG* I96T, *bERG* , *bERG* I400N, or *bERG* G572R.^{17,18}

The first 3 mutations mentioned are located in the Per-Arnt-Sim (PAS) domain, which contains a signal-sensing region and causes trafficking defects.¹⁹ I400N is in the S1 transmembrane segment and disrupts the voltage-sensing unit.¹⁷ G572R is in the S5 transmembrane segment and the pore-forming unit, and causes reduced activation of the channel or disturbs the channel's gating properties.¹⁸

Oral Glucose Tolerance Test

Blood samples for measurements of plasma glucose, serum insulin, serum C-peptide, plasma total GLP-1, plasma total GIP, plasma glucagon, and serum potassium will be taken after an overnight fast and during a 6-hour 75-g oral glucose tolerance test (OGTT). Fasting blood samples are taken 15, 10, and 0 minutes before glucose ingestion. Blood sampling will be repeated every 15 minutes for the first hour and then every half hour for the following 5 hours.

Blood Samples

Plasma glucose will be measured by a colorimetric assay on an automated Vitros 5.1 FS/5600 analyser (Ortho Clinical Diagnostics) with a lower limit of quantitation of 19.8 mg/dL and intra- and interassay coefficients of variation of 0.025.

Hypoglycaemic glucose values will be defined as blood glucose <70 mg/dL (3,9 mmol/L). The generic nondiabetic glycaemic threshold for impairment of cognitive function is <50 mg/dL (2,8 mmol/L)²⁰. This level is defined as serious hypoglycaemia based on The International Hypoglycaemia Group guidelines.²⁰

Serum potassium will be measured using Vitros 5.1 FS/5600 analyzer (Ortho Clinical Diagnostics). Intra- and interassay coefficients of variation are 0.05. The analytic detection limit is 1 mmol/L.

Serum insulin and C-peptide will both be measured on an automated Cobas e411 analyser (Roche). The analytic detection limit is 1.4 and 3 pmol/L with total intra- and interassay coefficients of variation of <0.04 and <0.025, respectively.

Plasma levels of total GLP-1, total GIP, and glucagon will be measured with validated radioimmunoassays.²¹⁻²³ The assays have a detection limit of <2 pmol/L (1 pmol/L for glucagon) and intra-assay and interassay coefficients of variation of <0.06 and 0.15, respectively.

Electrocardiography

ECG recordings (MAC1600 ECG machine [GE Healthcare]) will be made before each blood sampling: 5 minutes before glucose ingestion and repeated every 15 minutes for the first hour after glucose ingestion and then every half-hour for the following 5 hours. Five consecutive recordings at each time point. QT intervals will be corrected by heart rate with the Bazett formula ($QTcB = QT / (RR)^{1/2}$), and the Fridericia formula ($QTcF = QT / (RR)^{1/3}$).

Hypoglycaemia Questionnaire

An electronic questionnaire in the software SurveyXact will be completed by all participants. The questionnaire is an adapted standard questionnaire for symptoms of hypoglycemia.⁷

Continuous Glucose Monitoring

Continuous blood glucose monitoring (CGM) will be performed after the baseline examination using iPro2 (Medtronic) for a duration of between 3 and 7 days according to clinical recommendations²⁴ and following the manufacturer's manual.

Sample Size and Power Calculation

Prior data on LQT1 patients⁷ indicated that a difference of 2000 pmol/L×min in the incremental AUC₍₀₋₃₀₎ insulin response between 11 matched pairs would reject the null hypothesis (=no difference in insulin response) with power 0.8, $P < 0.05$. (Incremental and decremental AUC,

defined as the AUC above or below fasting level (mean of time point -15 , -10 , and 0), respectively, will be calculated in GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc) using the trapezoidal method with the fasting levels as baseline for the time curve.) To increase power we plan to include two matched control participants for every LQT2 patient. Data on 11 LQT2 patients and 22 matched controls and a difference of $2471 \text{ pmol/L} \times \text{min} \pm 489$, would render a power >0.9 , $P < 0.05$ (paired design).

Statistical analysis

Since this study will generate a lot of complex data we have asked for professional statistical help. Statistical analyses will be made in SAS Enterprise Guide 7.11, SAS institute.

All data will be tested for normal distribution (Shapiro-Wilk test) before further analyses were made. Mixed-model analysis of variance (ANOVA) with family mutation as an additional factor will be performed on patient group data.

To ensure that there are no significant differences between the LQT2 patients and the matched control group patient characteristics will be analysed with a paired t -test.

Prespecified primary variables for the OGTT are area under the curve (AUC) for hormones and glucose. All hormonal data will be analyzed by using mixed-model ANOVA contrasting LQT2 patients versus control participants in matching pairs.

Questionnaire data will be quantified as numeric categorical data, and differences in mean scores between patients and control participants will be tested with a paired t test.

Changes in QTcB, QTcF, and heart rate from baseline during the OGTT will be analyzed with a proc mixed ANOVA to study cardiac repolarization disturbances after glucose stimulation, and, if interaction between time and group are identified, the groups will subsequently be analyzed separately.

The continuous glucose monitoring will be analysed by dividing all monitored glucose values into four groups (blood glucose (BG) $< 2,8$; BG $2,8-3,9$; BG $3,9-7,8$ and BG $> 7,8$), followed by finding the total amount of minutes in each BG group for each participant. Since the participants may not be examined for the same amount of days, we will need to calculate their mean amount of minutes in each blood glucose interval per 24 hours. This data will then be tested for normal distribution and further analysed with either a students T-test or a non-parametric test.

Data will be presented as mean \pm standard error of the mean (or median and range where relevant) and a *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

Ethical issues

Before participation, informed written consent will be obtained from all participants. (Appendix 1-3.) The project was approved by The Committees on Health Research Ethics in the Capital Region of Denmark (reference number: H-4-2010-036) and was performed in accordance to the Helsinki Declaration II. Participation in the investigation is voluntary, and participants can retract their consent at any time ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: [NCT02775513](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02775513)).

During the OGTT participants will need to have a peripheral vascular catheter from which all blood samples are drawn, approximately 500 ml in total (about the same amount of blood withdrawn in a single blood donation) and they will have to be at the hospital for a full day (7 hours). Establishing a peripheral vascular access may result in a short time transient distress for the participant but is harmless. Ingestion of 75 g of glucose is about the same amount of calories as in 600 ml of soft drink.

The participants will be ECG monitored and watched by experienced medical staff, including a Cardiologist, during the whole examination. The risk of severe hypoglycaemia and adverse cardiac events are considered low, but if anything happens we have the ability to provide professional medical care immediately (iv. glucose bolus, iv. potassium, CPR, etc.) and a defibrillator will be kept on stand-by. After the examination we will provide a proper meal and do a medical check before participants are allowed to leave.

At the end of the OGTT the participants will receive a Continuous Blood Glucose Monitor subcutaneously in their abdominal skin (the same type of monitor as patients with diabetes use to regulate their insulin dosage). This is normally neither painful nor harmful, but the participants will have to measure their blood sugar manually 4 times a day during the test period, which may be a discomfort.

Because the participation in this study require a full day at the hospital for the examination followed by a week of continuous blood glucose monitoring where the participants are expected to measure their blood glucose manually and do some documentation of their daily activities, the participants will receive a small honorary of 1600 Ddk to compensate for the inconvenience and

for lost income. Furthermore, participants will be reimbursed for transport to and from the hospital where the examination will take place.

All participants will get their own participant ID so that collected data is anonymous. All personal data will be handled according to current data protection regulation.

For more detailed information about potential risk/discomfort for participants and handling of data, please see the participant information and informed consent (Appendix 1-3).

Timetable

We plan to perform the clinical examinations of the study participants during 2014. The following analysis of blood samples, statistical analysis and finalising with a paper will continue until the end of 2015 .

Publication

Results from this study, if found to be significant and of value to the scientific community, will be submitted as a peer-reviewed scientific paper to a cardiology- or diabetes/metabolic-focused international journal.

Economics

This research project will be mainly be funded by the Novo Nordisk Foundation and the Lundbeck Foundation. See budget for further details. The research project will be performed at Department of Biomedical Science, University of Copenhagen, where all necessary expertise, apparatus, and guidance are present. The researchers involved in this study report no conflicts of interest.

Post	Funding from Novo Nordisk Foundation. (Dkk)	Founding from other sources. (Dkk)	Details
Blood sample analyses	360 000		Glucose, insulin, C-peptide, GLP-1, Potassium, HbA1c, FFA, Glucagon analyses from OGTT. 45 participants, 20 time points, 400 Dkk/ time point.
Remuneration for participants	72 000		Remuneration for participants, 1600 Dkk/participant.
Blood sugar examination	8 100		Glucose sensor and strips (300 Dkk/50 stk. 30 per participant.
Continuous blood sugar examination	15 750		Enlite sensor for Ipro2, 350 Dkk x 45 participants.
Continuous blood sugar examination	100 000		Ipro2 Medtronic monitor (10 pieces) 10 000 Dkk/ peace.
Scholarship		120 000	Scholarship from the Lundbeck Foundation.
TAP-salary	300 000		Salary for laboratory assistance.
IN TOTAL	855 850	120 000	

Referenser

1. Qiu HY, Yuan SS, Yang FY, Shi TT, Yang JK. HERG Protein Plays a Role in Moxifloxacin-Induced Hypoglycemia. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6741745. doi: 10.1155/2016/6741745. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation.* 2007;115:2481–2489. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665406. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, Wangari R, Moolman-Smook J, Brink PA, Kanters JK, Corfield VA, Christiansen M. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Hum Mutat.* 2009;30:1486–1511. doi: 10.1002/humu.21106. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, Shen J, Splawski I, Priori SG, Compton SJ, Yanowitz F, Benhorin J, Moss AJ, Schwartz PJ, Robinson JL, Wang Q, Zareba W, Keating MT, Towbin JA, Napolitano C, Medina A. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation.* 2000;102:2849–2855. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89–95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Mühlbauer E, Bazwinsky I, Wolgast S, Klemenz A, Peschke E. Circadian changes of ether-a-go-go-related-gene (Erg) potassium channel transcripts in the rat pancreas and beta-cell. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:768–780. doi: 10.1007/s00018-007-6478-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Torekov SS, Iepsen E, Christiansen M, Linneberg A, Pedersen O, Holst JJ, Kanters JK, Hansen T. KCNQ1 long QT syndrome patients have hyperinsulinemia and symptomatic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014;63:1315–1325. doi: 10.2337/db13-1454. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Hardy AB, Fox JE, Giglou PR, Wijesekara N, Bhattacharjee A, Sultan S, Gyulkhandanyan AV, Gaisano HY, MacDonald PE, Wheeler MB. Characterization of Erg K⁺ channels in alpha- and beta-cells of mouse and human islets. *J Biol Chem*. 2009;284:30441–30452. doi: 10.1074/jbc.M109.040659. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Rosati B, Marchetti P, Crociani O, Lecchi M, Lupi R, Arcangeli A, Olivotto M, Wanke E. Glucose- and arginine-induced insulin secretion by human pancreatic beta-cells: the role of HERG K(+) channels in firing and release. *FASEB J*. 2000;14:2601–2610. doi: 10.1096/fj.00-0077com. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Rogers GJ, Tolhurst G, Ramzan A, Habib AM, Parker HE, Gribble FM, Reimann F. Electrical activity-triggered glucagon-like peptide-1 secretion from primary murine L-cells. *J Physiol*. 2011;589(pt 5):1081–1093. doi: 10.1113/jphysiol.2010.198069. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52:1469–1474. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Reno CM, Daphna-Iken D, Chen YS, VanderWeele J, Jethi K, Fisher SJ. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation. *Diabetes*. 2013;62:3570–3581. doi: 10.2337/db13-0216. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*. 2010;33:1529–1535. doi: 10.2337/dc09-0354. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Thomsen TF, Ibsen H, Glümer C, Pisinger C. A randomized non-pharmacological intervention study for prevention of ischaemic heart disease: baseline results Inter99. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:377–386. doi: 10.1097/01.hjr.0000096541.30533.82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

15. Thuesen BH, Cerqueira C, Aadahl M, Ebstrup JF, Toft U, Thyssen JP, Fenger RV, Hersoug LG, Elberling J, Pedersen O, Hansen T, Johansen JD, Jørgensen T, Linneberg A. Cohort Profile: the Health2006 cohort, research centre for prevention and health. *Int J Epidemiol.* 2014;43:568–575. doi: 10.1093/ije/dyt009. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Hofman-Bang J, Behr ER, Hedley P, Tfelt-Hansen J, Kanters JK, Haunsøe S, McKenna WJ, Christiansen M. High-efficiency multiplex capillary electrophoresis single strand conformation polymorphism (multi-CE-SSCP) mutation screening of SCN5A: a rapid genetic approach to cardiac arrhythmia. *Clin Genet.* 2006;69:504–511. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00621.x. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Larsen LA, Andersen PS, Kanters J, Svendsen IH, Jacobsen JR, Vuust J, Wettrell G, Tranebjaerg L, Bathen J, Christiansen M. Screening for mutations and polymorphisms in the genes KCNH2 and KCNE2 encoding the cardiac HERG/MiRP1 ion channel: implications for acquired and congenital long Q-T syndrome. *Clin Chem.* 2001;47:1390–1395. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Larsen LA, Svendsen IH, Jensen AM, Kanters JK, Andersen PS, Møller M, Sørensen SA, Sandøe E, Jacobsen JR, Vuust J, Christiansen M. Long QT syndrome with a high mortality rate caused by a novel G572R missense mutation in KCNH2. *Clin Genet.* 2000;57:125–130. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Ke Y, Ng CA, Hunter MJ, Mann SA, Heide J, Hill AP, Vandenberg JI. Trafficking defects in PAS domain mutant Kv11.1 channels: roles of reduced domain stability and altered domain-domain interactions. *Biochem J.* 2013;454:69–77. doi: 10.1042/BJ20130328. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:155–157. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Orskov C, Jeppesen J, Madsbad S, Holst JJ. Proglucagon products in plasma of noninsulin-dependent diabetics and nondiabetic controls in the fasting state and after oral glucose and intravenous arginine. *J Clin Invest.* 1991;87:415–423. doi: 10.1172/JCI115012. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes*. 1994;43:535–539. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3575–3581. doi: 10.1210/jcem.85.10.6855. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Blevins TC. Professional continuous glucose monitoring in clinical practice 2010. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4:440–456. doi: 10.1177/193229681000400226. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Bilagor:

Appendix 1:

Participant information for mutation carriers.

Til

Vi kontakter Dem, da vi vil anmode om Deres deltagelse i det videnskabelige projekt: ”*Medfødte hjerterytmeforstyrrelser og deres betydning for sukkerstofskiftet.*” Forsøget drejer sig om at belyse om arvelige forhold influerer på bestemte hormoner i blodet, som styrer sukkerstofskiftet.

De bliver spurgt om deltagelse i denne undersøgelse da De er bærer af en ændring i Deres arvemasse, der udover at have betydning for regulering af hjerterytmen også formodes at være involveret i regulering af sukkerstofskiftet. Undersøgelsen vil give os mange vigtige informationer om områder i arvematerialet der er af betydning for sukkerstofskiftet, og om hvilke arvelige faktorer, der har betydning for udviklingen af aldersdiabetes, også kaldet type 2 diabetes.

De vil på forhånd blive spurgt i hvilket omfang De ønsker at blive orienteret om resultatet af undersøgelsen. De har mulighed for helt at frabede Dem orientering.

HVAD GÅR UNDERSØGELSEN UD PÅ?

Undersøgelsen er opdelt i to dele, hvor De først vil få taget blodprøver og EKG i forbindelse med at De har drukket sukkervand. Denne undersøgelse tager ca. 7 timer. Derefter bliver De bedt om at gå med en lille blodsukker måler derhjemme i 3-7 dage efter undersøgelsen.

De skal møde fastende fra kl. 22 om aftenen før undersøgelsen. Når De møder, vil De først modtage grundig mundtlig information om forsøget. De har ret til en bisidder ved gennemgangen af denne mundtlige information. De har ret til betænkningstid, inden der afgives skriftlig samtykke. Op til forsøgsdagen får De tilsendt et elektronisk spørgeskema som De bedes udfylde enten på forhånd, eller i løbet af forsøgsdagen. Dette spørgeskema omhandler Deres alder, sundhedsmæssige tilstand samt information angående sukkersyge og beslægtede sygdomme i den nærmeste familie.

Undersøgelsen går ud på at måle insulin og visse andre hormoner, som fra tarmen frigives til blodet når De drikker et glas sukkersødet vand. De møder fastende om morgenen. Der vil blive lagt et lille plastikrør (venflon) i en blodåre i den ene albuebøjning, hvorfra der tages blodprøver. Herefter vil De blive bedt om at drikke 75 g sukker opløst i vand. I løbet af de næste 6 timer udtages der 20 gange blodprøver (4-10 ml blod per prøve) fra det lille plastikrør, der er lagt i blodåren. I alt udtages ca. 500 ml blod. Herefter fjernes plastikrøret igen. De bør i alt afsætte ca. 7 timer til undersøgelsen. De kan godt blive lidt træt efter undersøgelsen, så det er vigtigt at De sætter tid af til at spise den frokost De får efter undersøgelsen, og ikke har alt for travlt ud af døren.

Efter afsluttet undersøgelse vil De gå hjem med en lille blodsukkermåler der sidder i maveskinnet. Denne bedes De at have på i 3-7 dage. Den fungerer således at der vil blive sat et meget tyndt lille plastikrør ind i huden på maven, hvilket normalt ikke mærkes som andet end et lille prik. På huden sidder der et lille chip (1x2x3 cm) der vil registrere Deres blodsukker de efterfølgende dage. De vil kunne foretage sig alt det De plejer, selv om De haver denne måler på. I forbindelse med at De haver denne måler på bedes De også notere hvad De spiser, og hvornår De dyrker motion samt måle Deres blodsukker med en almindelig blodsukkermåler 4 gange i døgnet.

ER DER RISICI OG UBEHAG VED UNDERSØGELSERNE?

Det er ikke farligt at drikke sukkervand. Der er ingen større risici forbundet med blodprøvetagning. Det at få taget en blodprøve kan medføre forbigående kortvarigt ubehag samt irritation og rødme omkring indstiksstedet i albuebøjningen. Den samlede blodmængde der udtages ved undersøgelsen svarer til en bloddonor tapning. Som bloddonor bør man dog ikke give blod 3 måneder før og 3 måneder efter undersøgelse. Under hele undersøgelsen vil Deres hjerterytme blive monitoreret med et elektrokardiogram og De vil være overvåget af hjerte kyndigt personale.

HAR JEG FORDELE AF AT DELTAGE I UNDERSØGELSEN?

De vil ved at deltage i dette studie bidrage til ny viden, der kan føre til udvikling af bedre behandling og forebyggelse af aldersdiabetes. Yderligere vil De få tilbudt individuel rådgivning hvor en læge vil fortælle Dem, hvad De kan gøre for at nedsætte Deres risiko for at udvikle aldersdiabetes på langt sigt. Desuden kan denne undersøgelse bidrage til yderligere viden om Deres hjertesygdom hvis de ønsker at blive informeret.

OMSTÆNDIGHEDER HVORVED DE VIL BLIVE UDELUKKET FRA FORSØGET

Alle deltagere skal være over 18 år og må ikke lide af svære sygdomme som kræft, lungesygdom, nyresygdom eller leversygdom.

FORTROLIGHED:

Vi vil i henhold til den til enhver tid gældende lovgivning omgås, opbevare og behandle al medicinsk og genetisk information fortroligt. Information omkring medicinsk og genetisk information vil IKKE blive givet til forsikringsselskaber, arbejdsgiver eller blive brugt til andre formål end de, der er beskrevet i denne aftale. Information fra dette studie vil blive gjort bredt tilgængeligt for forskere, læger og videnskabsfolk med henblik på en dybere forståelse af årsager til type 2 diabetes og med henblik på udviklingen af nye former for behandling af diabetes, men Deres identitet vil ikke på noget tidspunkt blive frigivet. Deres blodprøver og den information De har givet os, **vil blive opbevaret forskellige steder under koder uden Deres navn eller andre informationer, der muliggør direkte personidentifikation.** Det vil sige at opbevaring af personhenførbare data, herunder blodprøver, sker under iagttagelse af lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven. Vi vil dog stadig være i stand til at identificere Deres blodprøver, hvis vi har brug for det.

Blodprøverne vil blive analyseret løbende. Eventuelle rester af materialet vil efter forsøgets afslutning om 2 år med Deres tilladelse overgå til en forskningsbiobank på Steno Diabetes Center, oprettet med henblik på påvisning af ændringer i arvematerialet af betydning for udviklingen af type 2 diabetes. Blodprøverne i forskningsbiobanken kan kun anvendes til et nyt forskningsprojekt med tilladelse fra videnskabetisk komite. Blodprøverne opbevares i forskningsbiobanken i længstlevende forsøgsdeltagers levetid. Blodprøverne vil ikke blive givet videre til andre lande. De kan til enhver tid oplyse, at De ønsker Deres blodprøver destrueret. Projektet er anmeldt til datatilsynet.

Alle oplysninger om Deres helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om Dem som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt.

ØKONOMI:

De vil blive tilbudt 1600 kr. for deltagelse i dette studie. Der er skattepligt af dette honorar. Hvis ikke andet aftales, sørger De selv for transporten til og fra undersøgelsesstedet. Omkostningerne til transporten refunderes, så De undgår transportudgifter.

Signe Torekov, Jørgen Kanters, Jens Juul Holst, Torben Hansen og Oluf Pedersen har taget initiativ til projektet. Det beskrevne projekt er finansieret af Novo Nordisk og Københavns Universitet. Den forsøgsansvarlige, afd. læge Jørgen Kanters er tilknyttet hjerteafdelingen Gentofte sygehus og ansat på Københavns Universitet.

SPØRGSMAÅL:

Hvis De har yderligere spørgsmål om Deres rettigheder som forsøgsdeltager henvises til det vedlagte tillæg ”Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt”, eller De kan kontakte **De Videnskabsetiske Komitéer for Region Hovedstaden**, Regionsgården, Kongens Vænge 2, 3400 Hillerød, Tlf. 48 20 50 00.

Hvis De har specifikke spørgsmål til, eller ønsker information omkring studiet eller hvis der opstår problemer, er De velkommen til at kontakte forsøgskoordinator Louise Hyltén-Cavallius, hylten@sund.ku.dk, tlf. 2833 2554, eller de ansvarlige for projektet humanbiolog PhD, Signe Torekov, torekov@sund.ku.dk, tlf. 3532 7536 / 2298 3827, professor, læge Torben Hansen, torben.hansen@sund.ku.dk, tlf. 4443 9391 / 3075 9391, eller afd. læge Jørgen Kanters tlf. 2875 7402, jkanters@sund.ku.dk.

HVEM KAN JEG KONTAKTE HVIS JEG ØNSKER AT KLAGE?

De har mulighed for at få aktindsigt i forsøgsplanen efter bestemmelserne i ”lov om offentlighed i forvaltningen”. Hvis der som følge af Deres deltagelse i forsøget skulle ske en skade, bedes De kontakte lægen, som er ansvarlig for forsøget. De vil modtage eventuel erstatning i overensstemmelse med dansk lovgivning, der omfatter ”Lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet”. Erstatningen kan nedsættes eller efter omstændighederne helt bortfalde, hvis De forsætligt eller ved grov uagtsomhed har medvirket til skadens opståen. Hvis De ønsker at søge erstatning, skal De sende en ansøgning til Patientforsikringen.

Hvis De som forsøgsperson mener, at De har fået en utilfredsstillende behandling, har De mulighed for at klage. De kan få yderligere information og de nødvendige blanketter gennem de ansvarlige for forsøget. I tvivlstilfælde kan De rette henvendelse gennem den regionale Videnskabsetiske Komité, der dækker Deres region. De skal indsende Deres klage til Patientklagenævnet.

Det skal understreges at:

Deltagelse i studiet er fuldstændig frivillig, samt at deltagelse kun sker efter, at både skriftlig og mundtlig information er givet og skriftligt samtykke er indhentet. Et givet tilsagn kan på et hvilket som helst tidspunkt tilbagekaldes uden at det på nogen måde vil få konsekvenser for Deres nuværende eller fremtidige behandling. Alle indsamlede oplysninger er underlagt reglerne om lægelig tavshedspligt. De har ret til betænkningstid før samtykke afgives.

Projektet er godkendt af **De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden**, og har protokol nummer H-4-2010-036. Denne institution kan i særlige tilfælde bede om adgang til Deres oplysninger med henblik på at se, at Deres rettigheder i studiet overholdes.

For at kunne måle Deres sukkerstofs-kifte og hormon niveauer i blodet skal følgende forskrifter nøje efterleves:

- 1) De skal være fastende (dvs. hverken ryge, drikke eller spise) fra kl. 22.00 aftenen før undersøgelsen skal foregå. I denne sammenhæng regnes tyggegummi og indtagelse af medicin i form af tabletter også for at spise, dvs. at evt. Medicin som f. eks. betablokkere først skal indtages efter forsøgets afslutning.
- 2) De må ikke cykle eller løbe på dagen hvor De skal undersøges.
- 3) De må ikke have dyrket sport eller motion dagen før undersøgelsen.
- 4) De må ikke nyde alkohol 24 timer før undersøgelsen.
- 5) I øvrigt skal De i dagene op til undersøgelsen leve og spise som De plejer.

Hvis De vil deltage, bedes De ringe og aftale tid til undersøgelse med forsøgs-koordinator Louise Hyltén-Cavallius, på telefon **2833 2554** mandag til fredag kl. 9 – 15.

Med venlig hilsen

Louise Hyltén-Cavallius
Prægraduat medicinsk forskningsårs studerende

Torben Hansen
Professor, læge, ph.d.

Signe Torekov
Post doc, Humanbiolog,
Ph.d i medicin

Jørgen Kanters
Afd. læge, Lektor

Steno Diabetes Center
Niels Steensensvej 2
2820 Gentofte

Københavns Universitet
Blegdamsvej 3
2200 København N

Appendix 2:

Participant information for matched control subjects.

Til

Vi kontakter Dem, da vi vil anmode om Deres deltagelse i det videnskabelige projekt: ”*Medfødte hjerterytmeforstyrrelser og deres betydning for sukkerstofskiftet.*” Forsøget drejer sig om at belyse om arvelige forhold influerer på bestemte hormoner i blodet, som styrer sukkerstofskiftet.

For nogle år siden var De så venlig at deltage i den videnskabelige undersøgelse Inter99, Helbred 2006, Helbred 2010 eller DanFund på Befolkningsundersøgelserne (Forskningcenter for Forebyggelse og Sundhed) i Glostrup der bl.a. undersøgte sukkerstofskiftet. Disse undersøgelser foregik som et samarbejde mellem Befolkningsundersøgelserne i Glostrup og Steno Diabetes Center i Gentofte. Undersøgelsen har givet os mange vigtige informationer om områder i arvematerialet af betydning for sukkerstofskiftet, men vi mangler fortsat vigtige ’brikker’ i vores viden om både fysiologiske og arvelige faktorer, der forudsiger udviklingen af aldersdiabetes (også kaldet type 2 diabetes). Det er også vigtigt at kende til faktorer, der beskytter mod aldersdiabetes.

For at få størst mulig information vedrørende de hormoner og arvelige forhold der påvirker sukkerstofskiftet, vil vi gerne supplere de tidligere foretagne undersøgelser med en opfølgende undersøgelse. Denne undersøgelse medfører, at man nemmere og mere nøjagtigt kan komme på sporet af fysiologiske og arvelige forhold af betydning for ændringer i sukkerstofskiftet, specielt ændringer, der kan give eller beskytte mod diabetes.

De bliver spurgt om deltagelse i denne undersøgelse da De ikke er bærer af en ændring i Deres arvemasse, der udover at have betydning for regulering af hjerterytmen også formodes at være involveret i regulering af sukkerstofskiftet. De er blevet udvalgt som kontrol person til undersøgelsen da De har samme køn, alder og body mass index (BMI) som en person der er bærer af den arvelige ændring i generne.

De vil på forhånd blive spurgt i hvilket omfang De ønsker at blive orienteret om resultatet af undersøgelsen. De har mulighed for helt at frabede Dem orientering.

HVAD GÅR UNDERSØGELSEN UD PÅ?

Undersøgelsen er opdelt i to dele, hvor De først vil få taget blodprøver og EKG i forbindelse med at De har drukket sukkervand. Denne undersøgelse tager ca. 7 timer. Derefter bliver De bedt om at gå med en lille blodsukker måler derhjemme i 3-7 dage efter undersøgelsen.

De skal møde fastende fra kl. 22 om aftenen før undersøgelsen. Når De møder, vil De først modtage grundig mundtlig information om forsøget. De har ret til en bisidder ved gennemgangen af denne mundtlige information. De har ret til betænkningstid, inden der afgives skriftlig samtykke. Op til forsøgsdagen får De tilsendt et elektronisk spørgeskema som De bedes udfylde enten på forhånd, eller i løbet af forsøgsdagen. Dette spørgeskema omhandler Deres alder, sundhedsmæssige tilstand samt information angående sukkersyge og beslægtede sygdomme i den nærmeste familie.

Undersøgelsen går ud på at måle insulin og visse andre hormoner, som fra tarmen frigives til blodet når De drikker et glas sukkersødet vand. De møder fastende om morgenen. Der vil blive lagt et lille plastikrør (venflon) i en blodåre i den ene albuebøjning, hvorfra der tages blodprøver. Herefter vil De blive bedt om at drikke 75 g sukker opløst i vand. I løbet af de næste 6 timer udtages der 20 gange blodprøver (4-10 ml blod per prøve) fra det lille plastikrør, der er lagt i blodåren. I alt udtages ca. 500 ml blod. Herefter fjernes plastikrøret igen. De bør i alt afsætte ca. 7 timer til undersøgelsen. De kan godt blive lidt træt efter undersøgelsen, så det er vigtigt at De sætter tid af til at spise den frokost De får efter undersøgelsen, og ikke har alt for travlt ud af døren.

Efter afsluttet undersøgelse vil De gå hjem med en lille blodsuktermåler der sidder i maveskinnet. Denne bedes De at have på i 3-7 dage. Den fungerer således at der vil blive sat et meget tyndt lille plastikrør ind i huden på maven, hvilket normalt ikke mærkes som andet end et lille prik. På huden sidder der et lille chip (1x2x3 cm) der vil registrere Deres blodsukker de efterfølgende dage. De vil kunne foretage sig alt det De plejer, selv om De haver denne måler på. I forbindelse med at De haver denne måler på bedes De også notere hvad De spiser, og hvornår De dyrker motion samt måle Deres blodsukker med en almindelig blodsuktermåler 4 gange i døgnet.

ER DER RISICI OG UBEHAG VED UNDERSØGELSERNE?

Det er ikke farligt at drikke sukkervand. Der er ingen større risici forbundet med blodprøvetagning. Det at få taget en blodprøve kan medføre forbigående kortvarigt ubehag samt irritation og rødme omkring indstiksstedet i albuebøjningen. Den samlede blodmængde der udtages ved hver undersøgelse svarer til en bloddonor tapping. Som bloddonor bør man dog ikke give blod 3 måneder før og 3 måneder efter undersøgelse.

HAR JEG FORDELE AF AT DELTAGE I UNDERSØGELSEN?

De vil ved at deltage i dette studie bidrage til ny viden, der kan føre til udvikling af bedre behandling og forebyggelse af aldersdiabetes. Yderligere vil De få tilbudt individuel rådgivning hvor en læge vil fortælle Dem, hvad De kan gøre for at nedsætte Deres risiko for at udvikle aldersdiabetes på langt sigt. Herudover vil du også bidrage med viden om medfødte hjerterytmeforstyrrelser, da det er den patientgruppe vi undersøger i forbindelse med studiet.

OMSTÆNDIGHEDER HVORVED DE VIL BLIVE UDELUKKET FRA FORSØGET

Alle deltagere skal være over 18 år og må ikke lide af svære sygdomme som kræft, lungesygdom, nyresygdom eller leversygdom.

FORTROLIGHED:

Vi vil i henhold til den til enhver tid gældende lovgivning omgås, opbevare og behandle al medicinsk og genetisk information fortroligt. Information omkring medicinsk og genetisk information vil IKKE blive givet til forsikringssselskaber, arbejdsgiver eller blive brugt til andre formål end de, der er beskrevet i denne aftale. Information fra dette studie vil blive gjort bredt tilgængeligt for forskere, læger og videnskabsfolk med henblik på en dybere forståelse af årsager til type 2 diabetes og med henblik på udviklingen af nye former for behandling af diabetes, men Deres identitet vil ikke på noget tidspunkt blive frigivet. Deres blodprøver og den information De har givet os, **vil blive opbevaret forskellige steder under koder uden Deres navn eller andre informationer, der muliggør direkte personidentifikation.** Det vil sige at opbevaring af personhenførbare data, herunder blodprøver, sker under iagttagelse af lov om behandling af

personoplysninger og sundhedsloven. Vi vil dog stadig være i stand til at identificere Deres blodprøver, hvis vi har brug for det.

Blodprøverne vil blive analyseret løbende. Eventuelle rester af materialet vil efter forsøgets afslutning om 2 år med Deres tilladelse overgå til en forskningsbiobank på Steno Diabetes Center, oprettet med henblik på påvisning af ændringer i arvematerialet af betydning for udviklingen af type 2 diabetes. Blodprøverne i forskningsbiobanken kan kun anvendes til et nyt forskningsprojekt med tilladelse fra videnskabetisk komite. Blodprøverne opbevares i forskningsbiobanken i længstlevende forsøgsdeltagers levetid. Blodprøverne vil ikke blive givet videre til andre lande. De kan til enhver tid oplyse, at De ønsker Deres blodprøver destrueret. Projektet er anmeldt til datatilsynet.

Alle oplysninger om Deres helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om Dem som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt.

ØKONOMI:

De vil blive tilbudt 1600 kr. for deltagelse i dette studie. Der er skattepligt af dette honorar. Hvis ikke andet aftales, sørger De selv for transporten til og fra undersøgelsesstedet. Omkostningerne til transporten refunderes, så De undgår transportudgifter.

Signe Torekov, Jørgen Kanters, Jens Juul Holst, Torben Hansen og Oluf Pedersen har taget initiativ til projektet. Det beskrevne projekt er finansieret af Novo Nordisk og Københavns Universitet. Den forsøgsansvarlige, afd. læge Jørgen Kanters er tilknyttet hjerteafdelingen Gentofte sygehus og ansat på Københavns Universitet.

SPØRGSMÅL:

Hvis De har yderligere spørgsmål om Deres rettigheder som forsøgsdeltager henvises til det vedlagte tillæg ”*Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt*”, eller De kan kontakte De Videnskabetiske Komitéer for Region Hovedstaden, Regionsgården, Kongens Vænge 2, 3400 Hillerød, Tlf. 4820 5000.

Hvis De har specifikke spørgsmål til, eller ønsker information omkring studiet eller hvis der opstår problemer, er De velkommen til at kontakte forsøgskoordinator Louise Hyltén-Cavallius, hylten@sund.ku.dk, tlf. 2833 2554, eller de ansvarlige for projektet humanbiolog PhD, Signe Torekov, torekov@sund.ku.dk, tlf. 3532 7536 / 2298 3827, professor, læge Torben Hansen, torben.hansen@sund.ku.dk, tlf. 4443 9391 / 3075 9391, eller afd. læge Jørgen Kanters tlf. 2875 7402, jkanters@sund.ku.dk.

HVEM KAN JEG KONTAKTE HVIS JEG ØNSKER AT KLAGE?

De har mulighed for at få aktindsigt i forsøgsplanen efter bestemmelserne i ”lov om offentlighed i forvaltningen”. Hvis der som følge af Deres deltagelse i forsøget skulle ske en skade, bedes De kontakte lægen, som er ansvarlig for forsøget. De vil modtage eventuel erstatning i overensstemmelse med dansk lovgivning, der omfatter ”Lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet”. Erstatningen kan nedsættes eller efter omstændighederne helt bortfalde, hvis De forsætligt eller ved grov uagtsomhed har medvirket til skadens opståen. Hvis De ønsker at søge erstatning, skal De sende en ansøgning til Patientforsikringen.

Hvis De som forsøgsperson mener, at De har fået en utilfredsstillende behandling, har De mulighed for at klage. De kan få yderligere information og de nødvendige blanketter gennem de ansvarlige for forsøget. I tvivlstilfælde kan De rette henvendelse gennem den regionale Videnskabetiske Komité, der dækker Deres region. De skal indsende Deres klage til Patientklagenævnet.

Det skal understreges at:

Deltagelse i studiet er fuldstændig frivillig, samt at deltagelse kun sker efter, at både skriftlig og mundtlig information er givet og skriftligt samtykke er indhentet. Et givet tilsagn kan på et hvilket som helst tidspunkt tilbagekaldes uden at det på nogen måde vil få konsekvenser for Deres nuværende eller fremtidige behandling. Alle indsamlede oplysninger er underlagt reglerne om lægelig tavshedspligt. De har ret til betænkningstid for samtykke afgives

Projektet er godkendt af **De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden**, og har protokol nummer H-4-2010-036. Denne institution kan i særlige tilfælde bede om adgang til Deres oplysninger med henblik på at se, at Deres rettigheder i studiet overholdes.

For at kunne måle Deres sukkerstofskifte og hormon niveauer i blodet skal følgende forskrifter nøje efterleves:

- 1) De skal være fastende (dvs. hverken ryge, drikke eller spise) fra kl. 22.00 aftenen før undersøgelsen skal foregå. I denne sammenhæng regnes tyggegummi og indtagelse af medicin i form af tabletter også for at spise, dvs. at evt. medicin skal først indtages efter forsøgets afslutning.
- 2) De må ikke cykle eller løbe på dagen hvor De skal undersøges.
- 3) De må ikke have dyrket sport eller motion dagen før undersøgelsen.
- 4) De må ikke nyde alkohol 24 timer før undersøgelsen.
- 5) I øvrigt skal De i dagene op til undersøgelsen leve og spise som De plejer.

Hvis De vil deltage, bedes De ringe og aftale tid til undersøgelse med forsøgskoordinator Louise Hyltén-Cavallius, på telefon **28 33 25 54** mandag til fredag kl. 9 – 15, eller returnere svarbrevet.

Med venlig hilsen

Louise Hyltén-Cavallius
Prægraduat medicinsk forskningsårsstuderende

Torben Hansen
Professor, læge, ph.d.

Signe Torekov
Post doc, Humanbiolog,
Ph.d i medicin

Jørgen Kanters
Afd. læge, Lektor

Steno Diabetes Center
Niels Steensensvej 2
2820 Gentofte

Københavns Universitet
Blegdamsvej 3
2200 København N

Appendix 3

Informed consent for CGM.

PATIENTSAMTYKKEERKLÆRING

Medtronic iPro™2 og CareLink™ iPro™

Til patienten,

Læs venligst denne Patientsamtykkeerklæring omhyggeligt, da du vil blive bedt om at acceptere og give dit samtykke til de betingelser og vejledninger, der er anført herunder, vedrørende din brug af den digitale Medtronic iPro™2 digitale recorder ("iPro2"), en enhed til kontinuerlig glukosemåling, og denne kliniks brug af det web-baserede program CareLink iPro i forbindelse med behandling af din diabetes. Hvis der er noget i denne samtykkeerklæring, som du ikke forstår, eller som du har problemer med, så kontakt venligst klinikken. Bemærk venligst, at hvis du ikke kan acceptere reglerne i denne samtykkeerklæring, kan vores klinik ikke tilbyde dig en iPro2, og vi kan heller ikke bruge programmet CareLink iPro i forbindelse med behandling af din diabetes.

Denne Patientsamtykkeerklæring er et separat dokument og et supplement til eventuelle andre dokumenter vedrørende samtykke eller tilladelser, som du måtte have modtaget fra vores klinik.

iPro2

iPro2 er en kontinuerlig glukosemåler, der placeres på kroppen i nogle få dage (så mange dage som angivet af vores klinik og/eller din læge), og som løbende vil registrere dine glukoseniveauer. Resultatet af målingerne kan lagres, overføres i en rapport, analyseres etc. (via web-sitet CareLink iPro) og vil være en hjælp for vores klinik til bedre behandling af din diabetes. iPro2 bør kun bruges i overensstemmelse med vores instruktioner. Når du vælger at bære iPro2, accepterer og tiltræder du følgende:

- a) Du accepterer at måle dit blodsukker mindst 4 gange i døgnet med fingerprikmetoden.
- b) Du accepterer at notere alle måltider, al medicinindtagelse og andre relevante aktiviteter på et observationsskema.
- c) Du accepterer at kontrollere indstiksstedet dagligt og se efter, at sensoren sidder korrekt, og at indstiksstedet ikke er irriteret, overdrevent rødt eller smertende (Du forstår, at mulige risici omfatter inflammation, infektion og/eller blødning på sensorens indstikssted).
- d) Du accepterer at returnere iPro2 inden _____ dage efter afslutning af den angivne brugsperiode.
- e) Du accepterer, at overholde alle forsigtighedsregler ved håndtering af iPro2, og du erklærer, at du forstår, at det er et følsomt medicinsk udstyr. Du kan drages til ansvar for tab eller tyveri af iPro2 eller en hvilken som helst skade eller fejlfunktion, der skyldes ufornuftig eller usædvanlig aktivitet.
- f) Desuden accepterer du at følge alle øvrige specifikke instruktioner, som vi giver vedrørende iPro2, og straks at kontakte klinikken, hvis du har problemer eller spørgsmål i relation til iPro2.

Hvis du har spørgsmål af nogen art vedrørende iPro2, så kontakt venligst vores klinik og om nødvendigt egen læge eller andet relevant sundhedspersonale.

CareLink iPro – Generel information og beskyttelse af patientens personlige oplysninger

iPro2 benytter et program, der kaldes CareLink iPro. Det er et centraliseret web-baseret program fra Medtronic, der benyttes af læger og sundhedspersonale til at overføre, lagre og analysere glukosemålinger fra patienter, der har båret en iPro2. Ud over glukosemålingerne fra iPro2 kan vi også overføre visse andre informationer af hensyn til identifikation herunder dit navn, fødselsdato, et ID-nummer for patienten og begrænset information vedrørende din diabetestype (samlet omtalt som “personfølsomme oplysninger”). Når dine personfølsomme oplysninger er overført via web-sitet CareLink iPro (<http://www.carelinkipro.com> i USA; <http://ipro.medtronic.com> uden for USA), vil disse oplysninger blive lagret på en sikker servercomputer (database), der befinder sig i Medtronic's anlæg i USA (Minnesota) for patienter i USA, eller på en sikker servercomputer, der befinder sig i Medtronic's anlæg i Heerlen, Holland, for alle patienter uden for USA. Derfor bedes du bemærke, at dine personfølsomme oplysninger kan krydse landegrænser, når de sendes til en CareLink iPro-server.

Vores klinik og Medtronic anser det for meget vigtigt at beskytte og sikre dine personfølsomme oplysninger (dvs. dine helbredsmæssige og personlige oplysninger). Medtronic har gennemført store sikkerhedsmæssige foranstaltninger og forholdsregler med hensyn til dine personfølsomme oplysninger, når de bruges i forbindelse med web-sitet CareLink iPro og lagres på CareLink iPro-serveren. Alle personfølsomme oplysninger, der sendes via web-sitet CareLink iPro, vil blive sendt til CareLink iPro-serveren ved brug af protokollen HTTPS og kraftig (128-bit) kryptering. Desuden er hver CareLink iPro-server udstyret med en sikkerhedsarkitektur, der består af et trelags firewall-system samt passwordbeskyttelse, der er konstrueret til at beskytte mod forkert brug af dine personfølsomme oplysninger.

Medtronic's adgang til personfølsomme oplysninger

Bemærk venligst, at Medtronic har ansvaret for såkaldt hosting og vedligeholdelse af CareLink iPro-servere og derfor vil have adgang til de af dine personfølsomme oplysninger, som vores klinik har eller vil overføre via web-sitet CareLink iPro. Medtronic kan også gennemgå dine personfølsomme oplysninger med det formål at udvikle eller forbedre firmaets produkter, behandlinger eller ydelser til gavn for fremtidige patienter. Medtronic kan også gøre dette ved at analysere, undersøge, gennemføre uddannelse og/eller monitorere de data (almindeligvis i opsummeret form), som er lagret på CareLink iPro-servere. Bemærk venligst, at Medtronic ikke vil gennemgå personfølsomme oplysninger med det formål at identificere kliniske eller helbredsmæssige forhold vedrørende dig eller andre individuelle patienter.

Udover de herover nævnte former for systembeskyttelse håndhæver Medtronic som firma også internt vigtige regler og retningslinjer til beskyttelse af patienters personfølsomme oplysninger herunder begrænsning af adgang til kun at gælde ansatte (og visse leverandører), som har brug for pågældende information for at udføre deres arbejde.

Medtronic vil tage alle relevante skridt for at sikre, at benyttede leverandører overholder relevante standarder og retningslinjer for hemmeligholdelse af patientdata.

Dine personfølsomme oplysninger, der er lagret på en CareLink iPro-server, vil aldrig blive brugt til markedsføring over for dig, aldrig indgå i nogen postliste og aldrig blive solgt til nogen til brug for markedsføring. Desuden vil Medtronic ikke give adgang til dine personfølsomme oplysninger for nogen ekstern instans eller for nogen tredjepart. Der er begrænsede undtagelser for dette forbud såsom tilfælde, hvor personfølsomme oplysninger er (1) gjort fuldstændigt uidentificerbare (anonymiserede), så du (eller nogen anden individuel patient) ikke kan identificeres på nogen måde, (2) hvor adgangen kræves af en offentlig myndighed, en retsinstans eller lignende myndighed og (3) oplysninger givet for at beskytte en persons helbred, sikkerhed eller velfærd.

* * * * *

Ved at underskrive herunder bekræfter jeg at have læst, fuldt ud forstået og accepteret ovenstående regler i denne samtykkeerklæring inklusiv de regler, der gælder for brug af iPro2 og for lagring og brug af mine personfølsomme oplysninger (som beskrevet herover) via web-sitet CareLink iPro. Jeg har haft mulighed for at stille spørgsmål og få dem besvaret. Jeg er klar over, at mit samtykke afgives frivilligt, og at jeg kan afvise at deltage eller at bruge iPro2 og fordelene ved CareLink iPro.

Patientens underskrift (eller gyldig stedfortræder)

Dato

Patientens navn med blokbogstaver