



**HAL**  
open science

# Impact des caractéristiques du sommeil sur l'équilibre glycémique du diabète de type 1 : rôle du Social Jetlag

Sandra Larcher

► **To cite this version:**

Sandra Larcher. Impact des caractéristiques du sommeil sur l'équilibre glycémique du diabète de type 1 : rôle du Social Jetlag . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01331192

**HAL Id: dumas-01331192**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01331192v1>**

Submitted on 13 Jun 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**IMPACT DES CARACTÉRISTIQUES DU SOMMEIL  
SUR L'ÉQUILIBRE DU DIABÈTE DE TYPE 1 :  
Rôle du Social Jetlag**

**THÈSE  
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

DIPLÔME D'ÉTAT

**Sandra LARCHER**

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE\*  
Le 27 mai 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

Monsieur le Pr. Pierre-Yves BENHAMOU

Membres du jury :

Madame le Dr. Anne-Laure BOREL, directrice de thèse

Monsieur le Pr. Olivier CHABRE

Monsieur le Pr. Jean-Louis PEPIN

Madame le Dr. Sandrine LABLANCHE

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## RESUME

Les habitudes de sommeil ont évolué vers une durée de sommeil plus courte et un chronotype davantage vespéral (coucher tardif). L'heure de lever est quant à elle souvent dépendante des contraintes sociales ou familiales. Il en résulte une dette de sommeil potentiellement rattrapée les jours non travaillés, ceci induisant un décalage des horaires de sommeil (Social Jetlag) récurrent chaque semaine.

**Objectif principal :** Evaluer l'impact des caractéristiques du sommeil (durée, chronotype, social jetlag) sur l'équilibre glycémique du patient diabétique de type 1.

**Objectif secondaire :** Evaluer l'impact d'un décalage avec le rythme circadien endogène sur le contrôle glycémique du patient diabétique de type 1 (discordance chronotype mesuré par actimétrie avec DLMO salivaire (Dim Light Melatonin Onset)).

**Méthodes :** 81 adultes diabétiques de type 1 (46% femmes). Etude observationnelle transversale. Recueil des habitudes de sommeil par actimétrie 7 jours et journal du sommeil, questionnaires sur mode de vie, dépistage des troubles respiratoires par oxymétrie nocturne, évaluation du rythme endogène par mesure du DLMO salivaire.

**Critère de jugement :** HbA1c.

**Résultats :** En analyse univariée, on note l'absence d'association significative de la durée de sommeil avec l'HbA1c, mais la présence d'une association significative du chronotype ( $r=0.23$ ,  $p=0.042$ ) et du social jetlag ( $r=0.30$ ,  $p=0.008$ ) avec l'HbA1c. En analyse multivariée, le social jetlag était le seul paramètre indépendamment associé à l'HbA1c ( $\beta=0.012$  (0.006; 0.017),  $p<0.001$ ): HbA1c plus basse chez les patients avec un faible social jetlag (7.7% [7.1-8.7] and 8.7% [7.6-9.8],  $p=0.011$ ). Le DLMO n'était pas associé à l'HbA1c, mais on retrouvait une association DLMO tardif avec mauvaise efficacité du sommeil ( $r=-0.41$ ,  $p<0.001$ ) et index de fragmentation ( $r=0.35$ ,  $p=0.005$ ). Il n'est pas retrouvé de différence d'HbA1c entre les groupes DLMO/chronotype concordants ou discordants.

**Conclusion :** Le social jetlag, faible décalage mais récurrent chaque semaine, est associé à un moins bon équilibre glycémique chez le patient diabétique de type 1. Il n'est pas retrouvé d'association directe avec le décalage du rythme circadien endogène. Des études interventionnelles semblent intéressantes afin de déterminer si une correction du social jetlag pourrait améliorer le contrôle glycémique.

## REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Anne-Laure BOREL, je te remercie pour tout Anne-Laure, d'abord de m'avoir confié ce sujet et de m'avoir largement aidé dans la réalisation de ce travail, merci de m'avoir motivée à réaliser un master 2. J'avoue que je redoutais une année entière sans clinique. J'ai apprécié travailler à tes côtés, partager ce bureau (même si je trouve que c'est un peu particulier d'avoir des barreaux aux fenêtres!). J'aime ton enthousiasme et ta détermination vis-à-vis de la science mais apprécie également tes qualités cliniques et humaines, ta simplicité, ton écoute (et ce n'est pas toujours facile, notamment pour les patients GEROM). J'admire aussi ton efficacité, j'espère un jour pouvoir être un peu comme toi. Merci pour ton aide précieuse et tout ce que tu as pu m'apporter ! Je te souhaite une bien belle carrière de Professeur ☺ sans oublier une vie familiale épanouie.

A Monsieur le Professeur Pierre-Yves BENHAMOU, je vous remercie de présider cette thèse. Je vous remercie également pour votre soutien et la confiance dont vous me faites part. J'apprécie votre disponibilité, votre partage des connaissances dans la bonne humeur (j'en profite pour vous dire, mais également à Professeur Chabre, que j'ai apprécié ce retour des séances de bibliographie et espère que cela continuera !). C'est stimulant de travailler entourée de personnes « leaders » dans les grands projets de recherche, notamment en diabétologie. Autre chose, je veux les mêmes patients que les vôtres ! Cela n'aura pas été trop difficile de recruter mes 80 patients, ils sont tous sympas. D'ailleurs je les remercie par la même occasion pour leur participation ! Vous m'aviez dit qu'on finit par avoir une patientèle qui nous ressemble, hâte de voir ma patientèle à la fin de ma carrière ☺.

A Monsieur le Professeur Olivier CHABRE, je vous remercie pour votre passion pour l'endocrinologie (et notamment pour les surrénales!) mais également pour vos qualités de clinicien et pédagogue (même quand on frise « l'hypo » de 14h au staff du vendredi !). Merci pour votre soutien notamment lors des différentes présentations. Merci pour votre accessibilité à toute heure. Et enfin, merci pour votre confiance.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis PEPIN, je vous remercie d'avoir accepté d'être jury de cette thèse. Je vous remercie, ainsi que le laboratoire HP2, de m'avoir permise de travailler sur ce sujet.

A Madame le Docteur Sandrine LABLANCHE, je te remercie Sandrine de faire partie de ce jury. Avoir deux « assistantes » bosseuses et reconnues dans leur domaine était un véritable atout pour nous les internes. Vous nous montrez qu'il est possible de concilier vie familiale et carrière hospitalo-universitaire lorsqu'on est une femme, même si nous nous doutons que ce n'est peut-être pas tous les jours facile! Je te souhaite une très belle carrière dans le monde du diabète de type 1. En tout cas, tous les petits diabétiques que j'ai pu croiser en pédiatrie comptent beaucoup sur toi !

A Monsieur le Professeur HALIMI, je vous remercie pour votre enthousiasme, votre soutien et votre désir de transmettre auprès des internes. Merci pour toutes ces séances de bibliographie, ainsi que pour les articles et revues que vous mettiez à notre disposition.

A toutes les PH des Ecrins, Dr MULLER (qui m'a apporté une aide précieuse pour tous les avis notamment thyroïde ou pied !), Dr WION, Dr DEBATY, Dr COUMES.

A Dr Anne Laure COULON, merci Anne-Laure pour tes qualités de clinicienne, ta simplicité, tes qualités humaines, ta générosité (je pense notamment à Santé Diabète), ta bonne humeur. Merci pour ce semestre en endocrinologie que j'ai beaucoup apprécié. D'ailleurs je suis très contente de faire ce dernier semestre à la clinique mutualiste !

A Dr Marie Aude QUEMERAIS DURIEU, nous ne nous sommes pas forcément retrouvées dans des super conditions pour travailler (ambiance de déménagement au 1<sup>er</sup>), mais avons tout de même passés 3 mois en endocrinologie agréables. Merci à toi

A Dr Anne SPITERI et Dr Clémentine DUPUIS, à Anne et toute l'équipe de pédiatrie, je vous remercie pour ce stage que j'ai beaucoup apprécié et votre investissement au quotidien auprès de tous ces jeunes.

A toute l'équipe de Diabétologie-Endocrinologie d'Annecy, c'était vraiment chouette de travailler avec vous. Toujours sérieux mais aussi dans la bonne ambiance. C'est important pour moi de travailler avec le sourire. Je pense également à Manue (et sa maison !!!) et à Michel (Bienvenue à l'UPUM bis !).

A toute l'équipe des Ecrins, infirmières, aide-soignantes, secrétaires... quelques moments pas tendres au tout début (si si !) mais beaucoup mieux par la suite ☺, gardez cette bonne humeur actuelle ! et svp ...soyez indulgent(e)s avec chaque nouvel interne (surtout s'il débute, que ce n'est pas sa spé ou bien qu'il débarque d'une autre région où Cristalnet n'existe pas ... !).

A tous les services où je suis passée en stage... Pour commencer, mon stage d'externe en endoc à Nancy (merci en particulier à tous ceux qui m'ont donné envie d'exercer cette spécialité à Dr KLEIN, Dr LANGBOUR ☺), au service de cardiologie de la Clinique mutualiste (à l'assistant Dr Julien Caron qui m'a beaucoup appris et à tous les PH, ils ont essayé de me faire changer de spécialité ces vilains ! j'ai adoré donner des avis cardiologiques à des cardio de ville ou aux urgentistes au bout de 3 mois de stage en cardio ;), merci pour le stétho, c'est toujours sympa un petit cadeau !), au service de Néphrologie (merci en particulier à Laure Croze pour sa patience et son côté pédagogue), à Paolo pour les dégustations de passtaaa et tous les autres.

A tous mes co-internes : A noter que je porte la poisse ou plutôt que j'ai la poisse... 2 fractures de pied chez 2 co internes... Ophélie, lors de mon premier stage... au bout de 3 semaines de stage... plus d'un mois d'immobilisation... puis Charlotte, en plein été en néphro. A Ophélie, Nicolas l'urgentiste, en cardio ; Claire, Anne Laure, Hélène la pharmacienne en diabéto ; l'équipe de la clinique de la thune : Charlotte, Benoit (à quand cette soirée échecs ?), Thomas (et Mumu) et Caro en néphro ; Manue en endoc diabéto Annecy, Marie et Elodie en endoc diabéto ☺, Lisa, Manon, Eve et Jessica.

Aux Endoc : à Claire (t'as eu le temps de faire de beaux mecs avant que je ponde ma thèse !☺), à Maurine (et toi une petite princesse ☺, j'espère que tu t'éclates à Chambéry), à Marie (Bon tu auras passé ton mémoire quand tu liras cette ligne ! reste plus que la thèse ! je pense que ce sera top à Annecy ☺), à Eve, Justine et Manon, et aux 3 petits nouveaux Johanna, Jessica et Nicolas. J'ai apprécié tous ces moments de retrouvailles à chaque occasion, cours, conférence... j'espère que vous allez faire durer ce nouveau groupe mis en place : 1<sup>er</sup> mercredi du mois, c'est endoc ! A Claudine et Raphael, j'espère que vous ne regrettez pas votre choix ;)

Pensée particulière à tous les internes rencontrés lors du premier semestre surtout ☺. C'était très chouette de pouvoir relâcher la pression de 1<sup>er</sup> semestre en votre compagnie ! Par contre, je ne pensais pas qu'il fallait être ultra sportif pour intégrer l'internat de Grenoble !

Je ne savais pas que « petite balade = 5 heures de marche, 800 m de dénivelé » et que « je skie moyennement = je descends les pistes noires, même verglacées ».

Donc je me suis retrouvée certaines fois dans quelques situations acrobatiques... Plus jamais je ne retourne au ski lors d'un jour blanc avec vous ! Plus jamais je ne crois un grenoblois lorsqu'il me dit que c'est easy.

Merci à tous les copains de l'internat ☺, toujours partants pour aller visiter le coin, pour une « balade » dans le Vercors ou autre : Georges mon voisin (et sa marmotte), Myrloose (merci de m'avoir embarquée au Pérou, très bon souvenir !), Caro (toujours partante pour une rando, un barbeuk, un partage de colis de viande ;), un bon resto, une soirée jeux... ☺), tout comme Fannoche (pas de regret d'avoir quitté Nancy pour Grenoble si ??, je pense que toi comme moi, on est loin d'être malheureuse dans cette région ☺), Mélanome (des séjours comme la Corse ou la Réunion sont à refaire ! le calme de Mafate me manque parfois !), les couples de la coloc' Brune et Benoit, Pauline et Charles, Stephanov (et ses randos à la frontale) et les autres qu'on voit moins maintenant (Chloé, Nicolas, Maxime, Charlotte, Fabio...).

Merci aux copains de la fac de Nancy ☺ (aux soirées déguisées de la coloc au fond du jardin, à Céline et Mathieu, Fanny, Marion et Nico, Perrine et PO, Mathilde (je garde en tête notre périple au bout du monde fin de D4, j'ai adoré, c'était cool de pouvoir partager toutes ces expériences avec toi !) (Et dire qu'on a fait nos premiers pas de clinique ensemble avec Céline, il y a maintenant 6 ans ?? Ne soyez plus jalouses si j'étais la préférée de Dr Cornette ;)), Nathalie et son Dom (Vive le groupe 1 d'anglais. Ah non c'est le groupe des mauvais. Tu as fait des progrès toi ? en tout cas je suis persuadée que tu es une très bonne anesth réa ☺), François, Ruben, Lucile, Cécile, Auréline... je suis toujours très contente de vous retrouver dans des endroits bien sympa à chaque fois ! Ne changez pas !!

Merci à mes colocs du 1 rue Marie Volait ☺ Hélène puis Anne Laure, puis Vivien (je te remercierai de nouveau après toi ! ☺). Hélène et Anne Laure, à qui je dois mes premières montées à la Bastille au pas de course ! J'avoue qu'avec Vivien, on n'a pas réussi à garder le même rythme ! En tout cas j'ai apprécié partager tous ces moments à l'appart ou en dehors. Merci pour votre soutien, notamment dans mes petits coups de pression (à faire les choses à la dernière minute..!). Merci à Gérald le coach également !



Merci à tous mes amis Meusiens, toujours meusiens ou expatriés ! Lucile, Clotilde, Audrey, la bande à Oey avec toutes leurs progénitures, la bande ne fait que s'agrandir !

Merci également à toute ma famille, à mes parents qui, malgré un emploi du temps professionnel bien trop chargé et malgré leurs caractères peu démonstratifs (surtout le papou Larcher !) nous ont toujours soutenus. Je ne pense pas avoir fait d'erreur en ayant fait le choix d'exercer la Médecine. Je sais que mon côté « sensible » vous fait un peu peur mais soyez rassurés, je me sens épanouie lorsque je suis au « travail » (sauf en garde, lorsqu'il est 5h du matin ! mais ça c'est fini !!). Je sais également que vous auriez préféré que je reste en Lorraine... mais ce n'est pas si loin !

Merci à mon grand frère Romain, je te souhaite une vie heureuse et sereine avec tes 3 A ☺ Angélique, Anna (la jolie princesse !) et Antonin.

Merci à mon petit frère le véto, Vincent ... 6 ans de moins et tu finis à une année d'intervalle de moi, c'est pas juste ça !! Je te souhaite une bonne fin d'études et suis fière que tu aies réussi à réaliser ton rêve d'enfance ☺.

Une pensée pour mes grands-parents (Robert, Jean, Suzanne déjà partis) et pour ma grande mère Germaine qui me fait toujours beaucoup rire.

Il me reste un bout de page pour dire merci à tout le reste de la famille, marraine, parrain, oncles, tantes, cousins, cousines...

Tu as cru que je t'avais oublié ?? Non ... quand même pas ! mon dernier coloc !! et celui-la il reste ici ☺ . Je commençais le recrutement des sujets de ma thèse quand on s'est rencontré. J'avais même failli accepter comme coloc mon premier patient recruté pour ma thèse, Javier ! Je trouve que c'est une belle anecdote ☺ , mais on s'était dit qu'au final un coloc de diabéto-diabétique n'était peut-être pas l'idéal ! Je suis très heureuse avec toi chéri, j'aime ta zénitude, j'aime qu'on parte en mode « aventuriers de l'extrême » à l'autre bout du monde, j'aime partager tous ces moments avec toi. J'aime quand tu me mets en confiance, par contre j'aime moins quand tu me dis « tu ne devrais pas stresser là ? c'est demain ta présentation » ... ☺ J'ai bien envie de continuer comme ça moi ☺, voire plus si affinités ... Eh, tu m'aimes ?

Oups...c'est peut-être un peu long tout ça... mais pas mal d'émotions en écrivant ces remerciements ! Et je suis sûre que j'ai oublié du monde !

# LISTE PU-PH et MCU-PH 2015-2016



Affaire suivie par Kristina PENAUD [sp-medecine-pharmacie@ujf-grenoble.fr](mailto:sp-medecine-pharmacie@ujf-grenoble.fr)

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2015-2016

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie

PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHEPATRICK	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

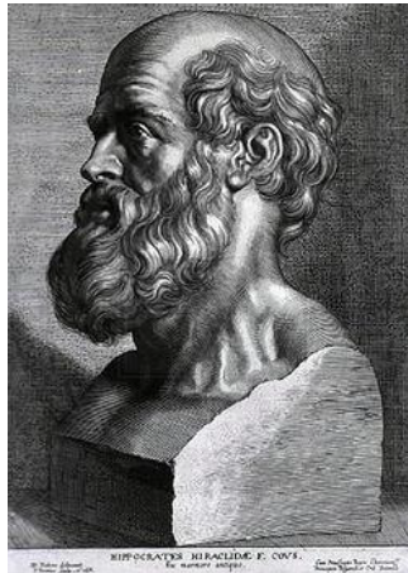


PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

# SERMENT D'HIPPOCRATE



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## ABRÉVIATIONS

BMI : Body mass index

BP : Blood pressure

CAN : Cardiac autonomic neuropathy

DLMO : Dim light melatonin onset

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

eGDR : Estimated glucose disposal rate

EPICES : Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé

HbA1c : Hémoglobine glycosylée

HDL : High density lipoprotein

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

LDL : Low density lipoprotein

MSF : Mid sleep free days

MDW : Mid sleep work days

ODI : Oxygen desaturation index

OR : Odds ratio

RR : Risque relatif

SAS : Syndrome d'apnées du sommeil

SCN : Suprachiasmatic nucleus

# SOMMAIRE

Résumé.....	1
Remerciements.....	2
Liste PU-PH et MCU-PH 2015-2016.....	7
Serment d’Hippocrate.....	11
Abréviations.....	12

## PREMIÈRE PARTIE: SOMMEIL ET MÉTABOLISME

### Contexte, définitions et données actuelles de la littérature

I. Contexte.....	16
II. Définitions des paramètres circadiens.....	18
1. Paramètres circadiens.....	18
2. Actimétrie : Mesure objective des paramètres circadiens.....	19
3. Chronotype endogène.....	20
III. État actuel des connaissances.....	20
1. Durée de sommeil et diabète.....	20
2. Effets des habitudes de sommeil sur le poids et le métabolisme du glucose.....	22
3. Effets des habitudes de sommeil chez les patients diabétiques de type 1.....	23
4. Revue de la littérature.....	23
Références première partie.....	24

## DEUXIÈME PARTIE: ARTICLE

### Impact des caractéristiques du sommeil sur l'équilibre du diabète de type 1, rôle du social jetlag

I. Objectifs de l'étude.....	28
II. Article.....	30
Abstract.....	31
Statement of Significance.....	32
Introduction.....	33
Methods.....	34
<i>Questionnaires</i> .....	34
<i>Wrist actimetry</i> .....	34
<i>Night-time pulse oximetry</i> .....	35
<i>Biologic measurements</i> .....	35
<i>Estimated glucose disposal rate (eGDR)</i> .....	36
<i>Statistical analysis</i> .....	36
Results.....	38
<i>Main objective</i> .....	38
<i>Univariate associations</i> .....	38
<i>Multivariable regression</i> .....	38
<i>Comparison of patients with a small or a large social jetlag</i> .....	38



<i>Secondary objective</i> .....	39
Discussion .....	40
Acknowledgments.....	43
References .....	44
Table 1. Characteristics of subjects .....	47
Table 2. Univariate associations with HbA1c.....	48
Table 3. Relative contribution toward the variance of HbA1c .....	49
Table 4. Comparisons of patients' characteristics according to social jetlag .....	50
Figure 1. Univariate correlations between social jetlag (Spearman correlation), Log Chronotype (Pearson correlation) and HbA1c .....	52
 <b>ANNEXES</b> .....	 53
Annexe 1. Article 1, Revue de littérature.....	54
Annexe 2. Score de somnolence d'Epworth et dépistage SAS .....	84
Annexe 3. Évaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé : Score EPICES.....	85
Annexe 4. Score de KARASEK.....	86
Annexe 5. Journal de sommeil sur 7 jours consécutifs .....	90
 <b>CONCLUSIONS DE LA FACULTÉ</b> .....	 91

# PREMIÈRE PARTIE :

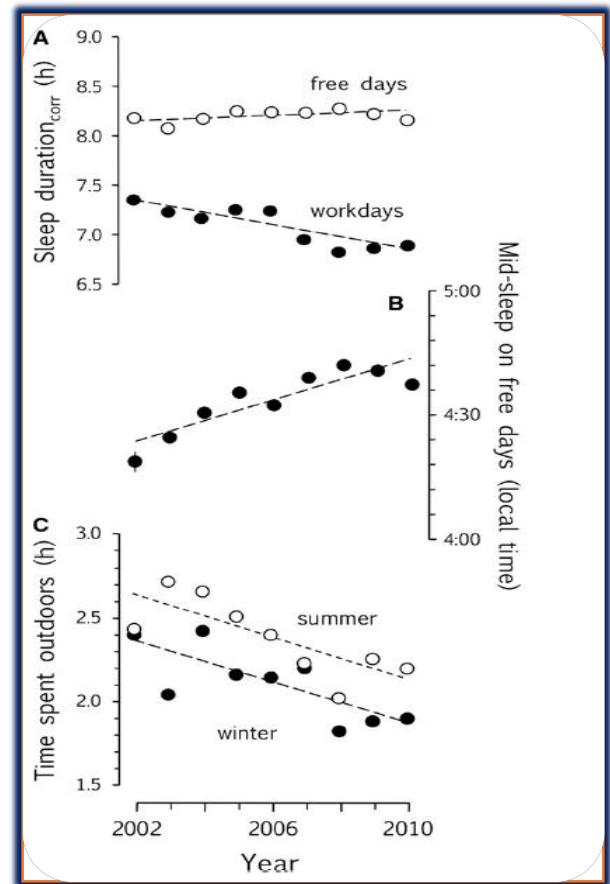
Sommeil et métabolisme :  
Contexte, définitions  
et données actuelles de la littérature

## I. Contexte

Le sommeil est un objet d'étude récent. Jusque dans les années 50, les scientifiques pensaient que celui-ci était uniforme. Ses troubles sont étudiés, quant à eux depuis les années 70.

Les habitudes de vie changent, les habitudes de sommeil aussi. Nous dormons de moins en moins, et très souvent insuffisamment par rapport à nos besoins. En l'espace de 50 ans, notre durée moyenne de sommeil s'est réduite d'environ 1h30, passant en dessous de la barre des 7h selon l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) (1).

Roenneberg en faisait également état en 2012, en constatant que la durée de sommeil s'était réduite les jours travaillés, que l'horaire de milieu de nuit était plus tardif mais également qu'en parallèle le temps passé à l'extérieur était plus court, été comme hiver (voir figure ci-dessus) (2).



Roenneberg, *Curr Biol* 2012

Cette dette de sommeil s'accompagne d'effets néfastes sur notre état de santé (dépression (3), déficit d'attention, obésité (4), hypertension artérielle (5), diabète (6,7,8)). Le bon sens nous demanderait de nous reposer davantage mais c'est sans compter sur les distractions qu'offre la vie moderne, un monde où la lumière est désormais accessible à toute heure. L'arrivée de l'électricité a permis l'instauration d'un travail continu dans un contexte de mondialisation ; d'autre part le développement de nouvelles technologies comme la télévision, internet, les réseaux sociaux ou encore les forums, offrent la possibilité de communiquer, travailler, se distraire ou jouer à toute heure. Tout ceci induit des comportements inappropriés en regard des rythmes circadiens endogènes.

Le système circadien, sous la dépendance du noyau supra-chiasmatique (situé au niveau de l'hypothalamus) joue un rôle majeur dans la détermination de nos rythmes journaliers : heure d'endormissement, de réveil, régulation du métabolisme et sécrétions hormonales (9).

L'être humain est programmé à dormir pendant les phases d'obscurité et veiller durant les phases de luminosité. Ce rythme est régulé par une hormone, la mélatonine, dont le taux augmente lorsqu'il fait sombre, favorisant l'endormissement. La mélatonine est une des voies importantes de l'entraînement de l'horloge. Plusieurs systèmes de l'organisme se synchronisent directement ou indirectement en fonction de la présence et de la concentration de la mélatonine dans la circulation sanguine (10). Chacun possède donc une horloge biologique interne synchronisée sur des marqueurs de temps naturels (alternance jour-nuit, température extérieure), mais également déterminée génétiquement. Le sujet respecte plus ou moins cette horloge interne dans ses horaires de coucher et lever, cela le plus souvent en lien avec des contraintes extérieures sociales créant ainsi un décalage entre horloge biologique et comportement. Ce décalage est bien sûr complet, chez les travailleurs nocturnes notamment (11). Un proverbe dit que « les heures de sommeil avant minuit comptent double » révélant une part de vérité. La quantité n'est pas tout, encore faut-il placer ses heures de sommeil au bon moment, c'est-à-dire le plus en phase possible avec son cycle naturel, qui dépend de la mélatonine.

Durant la semaine, les horaires de lever et des repas sont en général imposées par l'emploi du temps professionnel, les contraintes familiales, les horaires d'école... Par contraste, les jours chômés ou libres permettent de respecter davantage les heures de réveil spontanées induisant un rattrapage de la dette de sommeil, et un décalage horaire relatif mais récurrent chaque semaine (1). Ce décalage est dépendant du chronotype du sujet, c'est-à-dire sa propension à être plutôt « couche-tard-lève tard », appelé chronotype « vespéral » ou plutôt « couche-tôt-lève tôt » appelé chronotype « matinal » (11). Les sujets à chronotype vespéral ont donc tendance à accumuler une dette de sommeil importante les jours travaillés et à rattraper cette dette de sommeil les jours libres en décalant leurs horaires de sommeil. Ce décalage horaire modéré mais récurrent est dénommé : « social jetlag » ou décalage horaire lié aux contraintes sociales.

## II. Définitions des paramètres circadiens

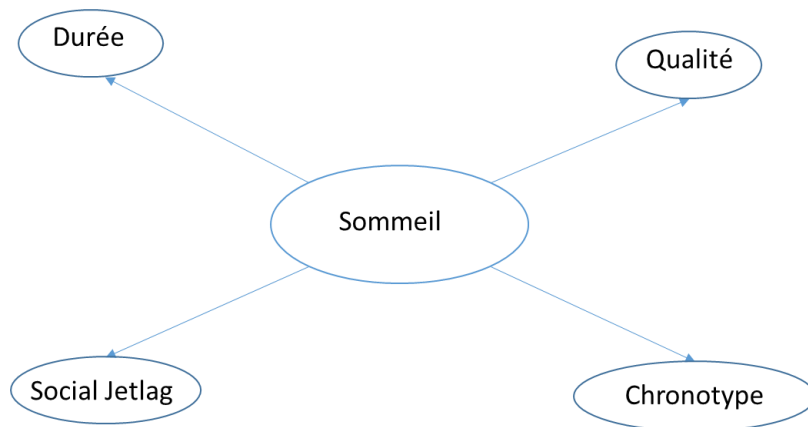
### 1. Paramètres circadiens

A partir d'un journal du sommeil et des données de l'actimétrie, plusieurs paramètres peuvent alors être calculés :

- la durée de sommeil moyenne (heure de réveil- heure d'endormissement) pour les jours travaillés, les jours libres et la moyenne sur 7 jours
- la dette de sommeil (valeur absolue de la différence de la durée de sommeil moyenne les jours libres moins la durée de sommeil moyenne les jours travaillés)

Le chronotype a été défini en 2003 par Roenneberg (12) comme l'heure de milieu de nuit des jours libres (heure d'endormissement-heure de lever) corrigée par la dette de sommeil (chronotype= heure de milieu de nuit des jours libres à laquelle on soustrait la moitié de la dette de sommeil).

Le décalage horaire social, appelé « Social Jetlag » par Roenneberg, est un indicateur du désalignement chronique lié aux contraintes sociales. Ce décalage horaire social est calculé comme la différence absolue entre l'heure de milieu de nuit des jours libres et celle des jours travaillés (« Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time, Chronobiology International, Informa Healthcare » 2014)



## 2. Actimétrie : Mesure objective des paramètres circadiens

L'Actiwatch AW7 (Cambridge Neurotechnology Ltd, Cambridge, UK) est un actigraphe mesurant l'activité grâce à un accélérateur piézoélectrique qui enregistre l'intensité, la quantité et la durée du mouvement. Le voltage généré est converti et stocké comme une « unité » d'activité. Ces « units » d'activité sont additionnées par intervalles d'une minute appelés « epochs ».

*The Actiwatch AW7*



Le logiciel (Actiwatchactivity and sleepanalysis 7.31, CamNtech Ltd., Cambridge, UK) est réglé pour détecter une activité avec une sensibilité intermédiaire, à raison de 40 “unités” d'activité par epoch. Le bouton de la montre Actiwatch doit être pressé au moment du coucher et du lever. Le logiciel détermine l'endormissement en trouvant la première période de 10 minutes consécutives d'immobilité suivant l'heure du coucher. L'heure du réveil correspond à la fin de l'immobilité la plus proche de l'heure de lever déterminée par le bouton de la montre. Le journal de sommeil permet de vérifier la validité des données enregistrées (13). L'Actiwatch-AW7 est un appareil de petite taille qui n'impacte pas les activités de la vie quotidienne. La capacité à déterminer objectivement la durée de sommeil par cet appareil a été validée (14).

Les paramètres pouvant être recueillis sont :

- la durée de sommeil supposée à partir de l'horaire de pression du bouton de la montre par le patient,
- la durée de sommeil effective mesurée à partir de la quantité de temps passé immobile,
- l'efficacité du sommeil (le pourcentage de temps passé effectivement endormi (immobile) entre l'endormissement et le réveil),
- la latence d'endormissement (temps séparant l'heure de coucher et l'heure d'endormissement).

### 3. Chronotype endogène

L'autre façon d'évaluer le chronotype du patient (appelé chronotype endogène ou horloge biologique interne) est de mesurer l'heure auquel le taux de Mélatonine s'élève au cours d'une soirée, en respectant certaines conditions : luminosité réduite inférieure à 50 lux, pas de brossage de dent, éviter de manger durant la période de prélèvements. Plus précisément, il s'agit de déterminer le DLMO (Dim light Mélatonine On set) pour chaque sujet, correspondant à l'heure où la pente d'ascension de Mélatonine est la plus élevée. Cette mesure a été validée (15), notamment par dosage salivaire (16) et au domicile du patient (17). Sept prélèvements salivaires espacés de 30 minutes entre 19h30 et 22h30 doivent être réalisés lors d'une soirée. Les « salivettes » doivent ensuite être conservées au frais (entre 2 et 6°) avant d'être stockées au laboratoire pour être analysées par méthode radio-immuno assay.

## III. État actuel des connaissances

### 1. Durée de sommeil et diabète

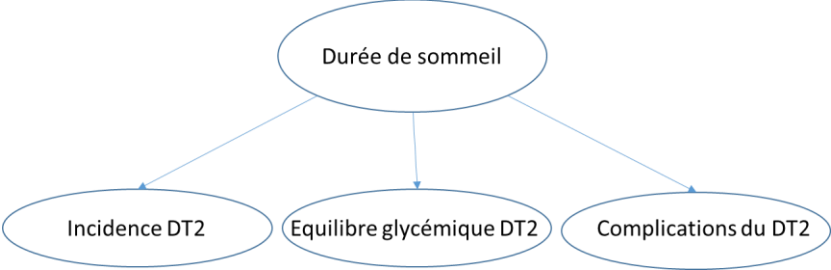
Deux méta-analyses reprenant des études prospectives ont été publiées.

La première, publiée dans Diabetes Care en 2010, analysait 9 études et retrouvait une association entre courte durée de sommeil et risque de développer un diabète de type 2, sans biais évident. Cette association était plus importante chez les hommes que chez les femmes (respectivement RR=2.07, 95% IC 1,16-3,72 et RR=1.07, 95% IC 0.90-1,28). Cependant, une longue durée de sommeil était également associée à une incidence plus élevée de diabète de type 2. L'hypothèse évoquée était celle d'une association entre longue durée de sommeil et troubles respiratoires du sommeil (18).

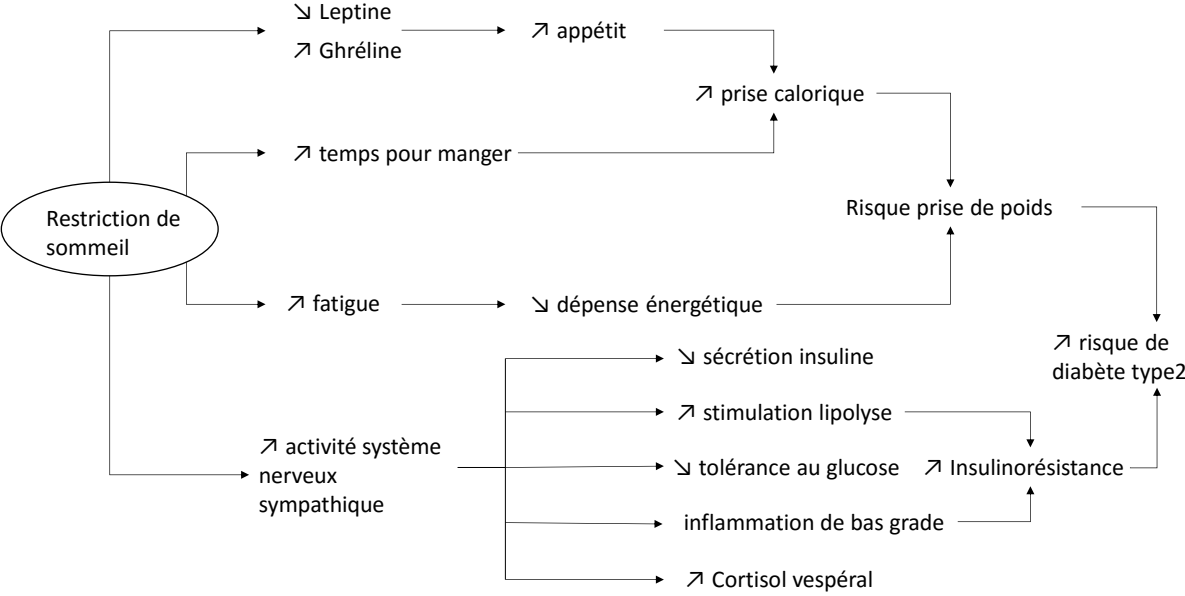
La deuxième méta-analyse, publiée dans Plos One en 2013, analysait 10 études, prenant en compte ainsi 447 124 sujets. Le risque de développer un diabète de type 2 chez les sujets ayant une courte durée de sommeil était cette fois hautement significatif (OR= 1.33, IC 1.20-1.48,  $p=4 \times 10^{-8}$ ) (19).

D'après les données du Registre du diabète de Fukuoka, chez les patients diabétiques de type 2 connus, la courbe représentant l'HbA1c en fonction de la durée de sommeil, prend un aspect de courbe en U, les patients avec la meilleure hémoglobine glyquée ayant une durée de sommeil moyenne de 7h (20). D'autre part, la même équipe publiait en 2013 qu'une courte ou longue durée de sommeil était associée à la présence de micro albuminurie chez le patient diabétique de type 2 (21).

Ainsi la durée de sommeil semble être associée à l'incidence, à l'équilibre et à certaines complications du diabète de type 2.



Les mécanismes pouvant expliquer le risque de développement d'un diabète de type 2 sont décrits dans la figure ci jointe :

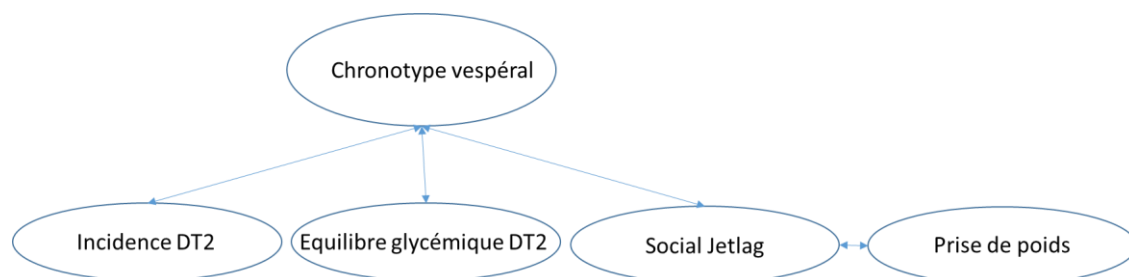




## 2. Effets des habitudes de sommeil sur le poids et le métabolisme du glucose

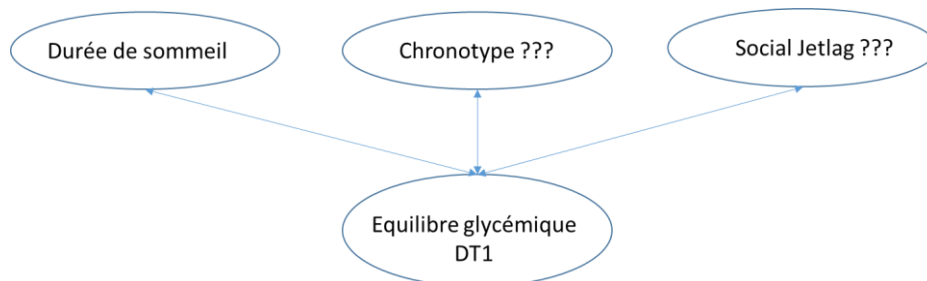
Le non-respect des horaires physiologiques d'endormissement et de lever est associé à une détérioration de l'état de santé. Les travailleurs nocturnes en sont l'exemple avec un plus grand risque d'ulcères gastroduodénaux, de maladies coronariennes, de syndrome métabolique et même de certains cancers (22). Des travaux expérimentaux chez l'homme ont été menés en organisant un non-alignement progressif des rythmes alimentaires et de sommeil décalés chaque jour de 4 heures. Lorsque le non-alignement atteint 12h, les sujets sécrètent moins de leptine, leur insulino-sensibilité décroît jusqu'à présenter une intolérance au glucose, leur pression artérielle augmente, leur cycle du cortisol est totalement inversé (23). Chez l'animal, des souris nourries durant leur phase inactive (normalement dédiée au sommeil) prennent plus de poids que des souris nourries avec les mêmes quantités de nourriture pendant leur phase active (période éveillée) (24).

Le degré de décalage horaire lié à des contraintes sociales (Social jetlag) dépend du chronotype du sujet, c'est-à-dire de sa propension spontanée à être plutôt « du soir » ou « du matin ». Les sujets à chronotype « vespéral » accumulent une dette de sommeil durant les jours de travail qui se rattrape les jours libres. Ils sont donc plus à risque de présenter un décalage horaire lié aux contraintes sociales (11). Ce décalage horaire lié aux contraintes sociales est associé à une prise de poids plus importante après dix années de suivi (2). Une étude récente a retrouvé que les patients diabétiques de type 2 présentaient un chronotype plus tardif par comparaison à des sujets contrôles sans diabète (25). Enfin, une étude récente de Reutrakul et coll., publiée dans Diabetes Care en 2013 a montré qu'un chronotype vespéral était associé à un moins bon contrôle glycémique chez des patients porteurs d'un diabète de type 2 (26).



### 3. Effets des habitudes de sommeil chez les patients diabétiques de type 1

Peu d'études se sont intéressées aux particularités du sommeil chez les patients porteurs d'un diabète de type 1. Une étude réalisée par Estrada et coll. (27) a montré que les patients diabétiques de type 1 ainsi que les membres de leur famille présentaient une durée de sommeil inférieure aux recommandations dans 40% des cas, mais sans faire de distinction entre les sujets diabétiques et les autres membres de la famille. Dans l'étude de Van Dijk et coll. (28), les diabétiques de type 1 présentaient une qualité subjective de sommeil dégradée ainsi qu'un plus grand risque d'avoir un syndrome d'apnées du sommeil que les sujets témoins. La qualité de sommeil n'était pas associée au niveau de contrôle glycémique. L'équipe grenobloise a montré que plus la durée de sommeil des sujets diabétiques de type 1 était courte, plus ils risquaient de présenter un profil tensionnel de type « non-dipper » (absence de baisse physiologique de la tension artérielle nocturne ; étude DIAPASOM) (29). Elle a également montré, dans une étude prospective incluant 40 patients diabétiques de type 1, que la prévalence du syndrome d'apnées du sommeil, définie par un index d'apnées-hypopnées supérieur à 15 événements/h était de 40% (30). Enfin, la même équipe a mis en évidence que les patients diabétiques de type 1 avec une durée de sommeil moyenne inférieure à 6,5h avaient un moins bon contrôle glycémique (DIAPASOM 2) (31).



### 4. Revue de la littérature

Notre travail de revue de littérature a été publié dans *Diabetes & Metabolism* en Septembre 2015. L'article se trouve en annexe (Annexe 1).

## Références première partie

1. Enquête Sommeil et rythme de vie. 2009. pp. 1–22. <http://www.institut-sommeilvigilance.org/documents/Presse-JNS-2009.pdf>
2. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol* 2012; 22:939-43.
3. Gaspar-Barba, E., Calati, R., Cruz-Fuentes, C. S., Ontiveros-Uribe, M. P., Natale, V., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2009). Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *Journal of affective disorders*, 119(1), 100-106.
4. Guyon, A., & Spiegel, K. (2015). Sommeil court et risque d'obésité. *Obésité*, 10(1), 51-59.
5. Gangwisch, J. E. (2014). A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. *American journal of hypertension*, 27(10), 1235-1242.
6. Gangwisch, J. E., Heymsfield, S. B., Boden-Albala, B., Buijs, R. M., Kreier, F., Pickering, T. G., ... & Malaspina, D. (2007). Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large US sample. *Sleep*, 30(12), 1667-1673.
7. Knutson, K. L., Spiegel, K., Penev, P., & Van Cauter, E. (2007). The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep medicine reviews*, 11(3), 163-178.
8. Yaggi, H. K., Araujo, A. B., & McKinlay, J. B. (2006). Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 29(3), 657-661.
9. Claustrat, B. (2009). Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du sommeil*, 6(1), 12-24.
10. Morin, L. P., & Allen, C. N. (2006). The circadian visual system, 2005. *Brain research reviews*, 51(1), 1-60.
11. Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology international*, 23(1-2), 497-509.
12. Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., & Merrow, M. (2003). Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of biological rhythms*, 18(1), 80-90.
13. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. (2003). Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep*, 26(3), 337-341.
14. Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., & Pollak, C. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. American Academy of Sleep Medicine Review Paper. *Sleep*, 26(3), 342-392.

15. Bonmati-Carrion, M., Middleton, B., Revell, V., Skene, D., Rol, A., & Madrid, J. (2013). Ambulatory monitoring in humans: a new method to objectively assess circadian phase as compared with dim light melatonin onset (DLMO). *Sleep Medicine*, *14*, e79.
16. Gooneratne, N. S., Metlay, J. P., Guo, W., Pack, F. M., Kapoor, S., & Pack, A. I. (2003). The validity and feasibility of saliva melatonin assessment in the elderly. *Journal of pineal research*, *34*(2), 88-94.
17. Pullman, R. E., Roepke, S. E., & Duffy, J. F. (2012). Laboratory validation of an in-home method for assessing circadian phase using dim light melatonin onset (DLMO). *Sleep medicine*, *13*(6), 703-706.
18. Cappuccio, F. P., D'Elia, L., Strazzullo, P., & Miller, M. A. (2010). Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes A systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, *33*(2), 414-420.
19. Holliday, E. G., Magee, C. A., Kritharides, L., Banks, E., & Attia, J. (2013). Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis. *PLoS One*, *8*(11), e82305.
20. Ohkuma, T., Fujii, H., Iwase, M., Kikuchi, Y., Ogata, S., Idewaki, Y., ... & Kitazono, T. (2013). Impact of Sleep Duration on Obesity and the Glycemic Level in Patients With Type 2 Diabetes The Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care*, *36*(3), 611-617.
21. Ohkuma, T., Fujii, H., Iwase, M., Ogata-Kaizu, S., Ide, H., Kikuchi, Y., ... & Kitazono, T. (2013). Association between sleep duration and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka diabetes registry. *PLoS one*, *8*(11), e78968.
22. Boivin, D. B., Tremblay, G. M., & James, F. O. (2007). Working on atypical schedules. *Sleep medicine*, *8*(6), 578-589.
23. Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(11), 4453-4458.
24. Arble, D. M., Bass, J., Laposky, A. D., Vitaterna, M. H., & Turek, F. W. (2009). Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity*, *17*(11), 2100-2102.
25. Nakanishi-Minami, T., Kishida, K., Funahashi, T., & Shimomura, I. (2012). Sleep-wake cycle irregularities in type 2 diabetics. *Diabetology & metabolic syndrome*, *4*(1), 1.
26. Reutrakul, S., Hood, M. M., Crowley, S. J., Morgan, M. K., Teodori, M., Knutson, K. L., & Van Cauter, E. (2013). Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes care*, *36*(9), 2523-2529.
27. Estrada, C. L., Danielson, K. K., Drum, M. L., & Lipton, R. B. (2012). Insufficient sleep in young patients with diabetes and their families. *Biological research for nursing*, *14*(1), 48-54.

28. Van Dijk, M., Donga, E., Van Dijk, J. G., Lammers, G. J., Van Kralingen, K. W., Dekkers, O. M., ... & Romijn, J. A. (2011). Disturbed subjective sleep characteristics in adult patients with long-standing type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, *54*(8), 1967-1976.
29. Borel, A. L., Benhamou, P. Y., Baguet, J. P., Debaty, I., Levy, P., Pépin, J. L., & Mallion, J. M. (2009). Short Sleep Duration Is Associated With a Blood Pressure Nondipping Pattern in Type 1 Diabetes The DIAPASOM study. *Diabetes Care*, *32*(9), 1713-1715.
30. Borel, A. L., Benhamou, P. Y., Baguet, J. P., Halimi, S., Levy, P., Mallion, J. M., & Pépin, J. L. (2010). High prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in a type 1 diabetic adult population: a pilot study. *Diabetic Medicine*, *27*(11), 1328-1329.
31. Borel, A. L., Pépin, J. L., Nasse, L., Baguet, J. P., Netter, S., & Benhamou, P. Y. (2013). Short sleep duration measured by wrist actimetry is associated with deteriorated glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes care*, *36*(10), 2902-2908.

## DEUXIÈME PARTIE : Article

Étude de l'impact des caractéristiques  
du sommeil sur l'équilibre glycémique  
du diabète de type 1 :  
Rôle du social jetlag

## I. Objectifs du travail

Comme nous avons pu le constater dans la première partie, le sommeil est un facteur déterminant de notre santé. La dette de sommeil ou le travail de nuit sont souvent les premiers paramètres mis en cause. Cependant, il y a peu d'études évaluant les autres caractéristiques du sommeil. Des études ont été menées chez les patients diabétiques de type 2 concernant l'influence du chronotype notamment. Les études sont encore plus rares chez les patients diabétiques de type 1 : seul l'impact de la durée de sommeil sur l'équilibre glycémique a été étudié.

Objectif principal :

Nous souhaitons, à l'occasion de ce travail de thèse, évaluer l'impact des caractéristiques du sommeil (durée de sommeil, chronotype et social Jetlag) sur l'équilibre glycémique du patient diabétique de type 1.

Objectif secondaire :

Nous souhaitons déterminer si un désalignement vis-à-vis des rythmes circadiens endogènes (mesuré par la DLMO) des patients porteurs d'un diabète de type 1 impactait leur contrôle glycémique.

Recueil de potentiels facteurs de confusion :

D'autre part, nous avons également recueilli les conditions de vie socio-économiques des sujets comme potentiels facteurs de confusion entre habitudes de sommeil et équilibre glycémique : catégorie socioprofessionnelle, score de précarité (Score Epices, Annexe 3), statut familial et évaluation du stress au travail (Job content questionnaire de Karasek, Annexe 4).

Nous avons évalué la présence de troubles respiratoires du sommeil par oxymétrie nocturne pour tenir compte de la présence éventuelle de troubles respiratoires du sommeil comme facteur de confusion possible entre sommeil et équilibre glycémique.

Sur le plan méthodologique, l'effectif nécessaire a été estimé à partir de la publication préalable (Borel et al, 2013), anticipant une différence d'HbA1c (8.5% (1.2) contre 7.7% (1.0)) entre les deux groupes, séparés par la médiane du Social Jetlag. L'effectif de 39 patients par groupe était nécessaire, en incluant un pourcentage de perdus de vue de 10%, soit 80 patients atteints d'un diabète de type 1 au total.

Il m'aura fallu un an (décembre 2013 à décembre 2014) afin de recruter, soit à l'occasion d'une consultation, soit à l'occasion d'un stage d'éducation thérapeutique ou d'une d'hospitalisation pour une mise sous pompe à insuline, 81 adultes atteints de diabète de type 1, suivis au sein du service de Diabétologie du CHU de Grenoble.

Le critère d'évaluation de l'équilibre glycémique du diabète retenu était le critère classique de l'hémoglobine glycosylée, appelée aussi hémoglobine glyquée ou HbA1c, dosage biologique sur prélèvement veineux non à jeun, reflétant l'équilibre glycémique des 3 derniers mois.

Quant aux caractéristiques du sommeil, nous souhaitions les mesurer de la façon la plus objective possible, c'est pourquoi nous avons demandé aux patients de porter durant sept jours une montre actimétrique. Les données manquantes dues à des problèmes techniques ou d'oubli d'actionner le bouton au lever ou au coucher, étaient complétées à l'aide du journal du sommeil (Annexe 5) que l'on demandait au patient de remplir sur cette même période.

Le chronotype endogène ou rythme biologique interne était déterminé par le DLMO, à l'aide des sept prélèvements salivaires recueillis sur une soirée.

La méthodologie, présentée de manière plus exhaustive, ainsi que les résultats et la discussion de l'étude sont présentés dans l'article suivant, écrit et réalisé avec l'aide précieuse de Dr Anne Laure BOREL. A noter que cet article est actuellement en cours de review pour la revue *European Journal of Endocrinology*.

J'ai eu par ailleurs le plaisir de présenter les données de notre revue de littérature lors d'une communication orale au congrès de la SFD 2015.



## II. Article

### **Impact of sleep behavior on glycemic control in type 1 diabetes: the role of social jetlag.**

**Short title:** “Sleep behavior and type 1 diabetes”

Sandra Larcher, MSc <sup>a</sup>, Anne-Sophie Gauchez, MD. <sup>bc</sup>, Sandrine Lablanche, MD, PhD. <sup>ad</sup>, Jean-Louis Pépin, MD, PhD <sup>ef</sup>, Pierre-Yves Benhamou <sup>a</sup>, MD, PhD, Anne-Laure Borel, MD, PhD <sup>ae</sup>.

#### **Affiliations:**

- a. Grenoble Alpes University Hospital, Pole DIGIDUNE, Endocrinology Department, Grenoble, France
- b. Grenoble Alpes University Hospital, Pole biology, “Institut de Biologie et de Pathologie”, France
- c. UMR-S INSERM 1039, Grenoble Alpes University, France
- d. “Laboratoire de bioénergétique fondamentale et appliquée”, INSERM U1055, Grenoble Alpes University, France
- e. Hypoxia Pathophysiology laboratory, INSERM U1042, Grenoble Alpes University, Grenoble, France.
- f. Grenoble University Hospital, Pole Thorax et Vaisseaux, Physiology, Sleep and Exercise Clinic, Grenoble, France.

**Institution where the research took place:** Grenoble Alpes University Hospital, FRANCE

#### **Grants:**

- “Association Nationale pour les Traitements A Domicile, les Innovations et la Recherche” and “Société Francophone de Diabétologie”,
- « Fondation du souffle-comité national contre les maladies respiratoires »
- « Fond Agir pour les maladies chroniques »
- « Resmed Foundation ».

**Tables: 4**

**Figures: 1**

**Abstract:**

Sleep behavior is changing toward shorter sleep duration and later chronotype. It results in a sleep debt that is acquitted on work-free days, inducing a small but recurrent sleep misalignment each week, referred to as “social jetlag”. These sleep habits could affect health through misalignment with circadian rhythms.

**Study Objectives:** To address the impact of sleep behavior on glycemic control in patients with type 1 diabetes, independently of other lifestyle or sleep-related factors. Secondary objective: to address whether circadian phase impacts glycemic control.

**Methods:** Eighty adult patients with type 1 diabetes (46% female) were included in a cross-sectional, observational study. Sleep behavior was addressed objectively by a 7-days actimetry, lifestyle by questionnaires, sleep breathing disorders by nocturnal oximetry and circadian phase by dim light melatonin onset (DLMO). Main outcome: HbA1c.

**Results:** Univariate analyses showed that chronotype ( $r=0.23$ ,  $p=0.042$ ) and social jetlag ( $r=0.30$ ,  $p=0.008$ ) were significantly associated with HbA1c. In multivariable analysis, social jetlag was the only sleep habit independently associated with HbA1c ( $\beta=0.012$  (0.006; 0.017),  $p<0.001$ ). HbA1c was lower in patients with a social jetlag below vs. above the median (7.7% [7.1-8.7] and 8.7% [7.6-9.8],  $p=0.011$ ). DLMO was not associated with HbA1c. However, the later the DLMO the worse the sleep efficiency ( $r=-0.41$ ,  $p<0.001$ ) and fragmentation index ( $r=0.35$ ,  $p=0.005$ ).

**Conclusions:** Social jetlag, a small but recurrent circadian misalignment, is associated with worse glycemic control in type 1 diabetes whereas circadian phase is not. Further intervention studies should address the potential improvement of glycemic control by correcting social jetlag.

**Keywords:** Sleep, type 1 diabetes, Social jetlag, chronotype, HbA1c

## **Statement of Significance**

Change in sleep behavior is a current societal paradigm that could lead to adverse health outcomes. In particular, it could affect the control of chronic diseases. In the present paper, we learn that social jetlag is a factor associated with a worse glycemic control in patient with type 1 diabetes. This association is independent of socio-economic factors, dietary habits or sleep breathing disorders. Next step will have to address the potential improvement of glycemic control by reducing social jetlag: educational, drug or technological interventions that target phase-delayed disorders could be tested; conversely, interventions could be designed to adapt social schedule to each individual biological circadian phase.

## Introduction

Sleep behavior in the general population is changing toward shorter sleep duration and a later chronotype (i.e. the tendency to go to bed and wake up later) <sup>1</sup>. Having a late chronotype but with wake-up time under the constraints of a social schedule leads to a reduction in sleep duration on working days. This results in a sleep debt that is acquitted on work free days, inducing a small but recurrent sleep misalignment each week, between working and free days. This misalignment has been referred to as “social jetlag”<sup>2</sup>. Such societal changes lead to adverse health outcomes. In patients with diabetes, the impact of sleep behavior on metabolic health has received increasing attention <sup>3</sup>. Patients with type 1 diabetes, who slept less than 6.5 h a night, have poorer glycemic control <sup>4</sup>. In addition, patients with type 2 diabetes who present with a late chronotype have a worse glycemic control, independent of body weight <sup>5</sup>.

On the other hand, sleep behavior is likely to be associated with other lifestyle factors that could be confounders for any association between sleep behavior and glycemic control. The social gradient of health is known to impact outcomes of patients with type 1 diabetes <sup>6</sup>. Conversely, socio-economic status <sup>7</sup>, workplace social capital (job demand, job control, social support at work) are known to impact sleep behavior <sup>8</sup>. In addition, sleep behavior might impact eating habits <sup>9</sup>. These eating habits as well as sleep diseases could be potential confounders for the relation between sleep behavior and glycemic control.

Main objective of the study was to evaluate which specific sleep behavior, which is sleep duration, sleep debt, chronotype or social jetlag, might be related to glycemic control independently of other lifestyle or sleep-related factors. Second objective was to evaluate whether circadian phase and misalignment between circadian phase and social time may interact with glycemic control.

Thus, the present work has assessed sleep behavior objectively by 7-day wrist actimetry. Other lifestyle factors were carefully collected (socio-economic status, job strain, dietary habits). Sleep breathing disorders were screened by nocturnal oximetry. Circadian phase was estimated by dim light melatonin onset (DLMO). The main outcome was glycemic control, as estimated by glycated haemoglobin.

## **Methods**

Eighty-one ambulatory adult men and women with type 1 diabetes were prospectively recruited from Grenoble university hospital (France) between January 2014 and November 2014 in an observational, cross-sectional study. One patient dropped-out for personal reasons immediately after inclusion and was therefore excluded from analyses. Exclusion criteria were pregnancy, acute diabetes-related disorder within the last three-months and shift-work.

Patients underwent a medical examination and anthropometric measurements by the same investigator (SL) who also collected their medical history and the following data. All patients signed an informed consent and the study was approved by the ethic committee Sud-Est V (IRB 6705).

### ***Questionnaires:***

Patients were asked about their familial status, level of education and employment status. Precarity was assessed by the “Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d’Examens de Santé” (EPICES) questionnaire <sup>10</sup>. This is a French questionnaire [Assessment of insecurity and health Inequalities in Health Examination Centers] giving a continuous score ranging between 0 (absence of precarity) and 100 (highest level of precarity) with a threshold set at 30.

Job strain was assessed by the KARASEK questionnaires. The demand-control model proposed by Karasek defines job strain as a consequence of the combination of high psychological job demands and low job decision latitude. The patients are classified in three conditions: without job strain, with job strain, with job strain and social isolation at work <sup>11</sup>.

The 24-h dietary recall was realized by interview and was unexpected by patients since it was performed on the day of inclusion. Patients reported the timing, content and quantity of food consumption during the last 24h. Evening collation refers to a small quantity of food taken after dinner, in a later and separate time than dinner <sup>12</sup>.

### ***Wrist actimetry***

The Actiwatch-AW7 (Cambridge Neurotechnology Ltd, Cambridge, UK) was worn 7 consecutive days. The software (Actiwatch activity and sleep analysis 7.31, CamNtech Ltd., Cambridge, UK) was set to detect activity with “medium” sensitivity, i.e. 40 counts per epoch. Data collected were 7-days mean sleep duration, sleep latency (i.e. time to fall asleep after going

to bed), sleep fragmentation index (i.e. the sum of “percent mobile” and “percent immobile bouts” less than 1-min duration to the number of “immobile bouts” during sleep) and sleep efficiency (i.e. percent of time spent asleep reported on time spent in bed) <sup>13</sup>. In addition, a self-reported sleep diary was completed, as recommended <sup>14</sup>. Sleep debt was calculated as the absolute value of sleep duration during week-ends (Saturday and Sunday nights) minus sleep during the week. Chronotype was calculated as the mid-sleep time (mid-point between sleep onset and wake time) on free days (MSF) with further correction for sleep debt as follows: Chronotype=MSF-0.5xsleep debt <sup>15</sup>. Social jetlag, defined as the circadian misalignment induced by a social schedule <sup>2</sup>, was calculated as the absolute difference between mid-sleep time on free days and week days (MSW) =|MSW – MSF|. This definition was also used for unemployed subjects taking in account that social constraints might be different between week and week-end, based on children or non-working activities. Finally, it has been shown that; season of assessment could have an effect on sleep duration, chronotype and social jetlag <sup>16</sup>. Thus, season of assessment was taking into account, described as “daily saving time” for the summer period where social time is 1-h in advance (end of March to end of October) and “standard time” for the winter period (end of October to end of March) <sup>16</sup>.

### ***Night-time pulse oximetry***

Patients were screened for obstructive sleep apnea by nocturnal oximetry with NONIN 2500 finger pulse oximeter (Nonin Medical Inc., Minneapolis, Minnesota, USA). Threshold was 3% oxygen desaturation index (ODI) above 10 events/h <sup>17</sup>.

### ***Biologic measurements***

Melatonin concentrations were measured from saliva samples collected every 30 min, starting from 19:30 until 22:30. DLMO usually occurs within this time interval <sup>18</sup>. Participants were allowed to drink water only and had no fluids for 25 min before each sample collection. Saliva was collected under dim light conditions (<50 lux) defined as a room with lights out expect for a small, distant light or TV screen. The radio-immunoassay had an intra-assay precision <5% and an inter-assay precision of 7.0% (Melatonin direct Saliva RIA IBL International GMBH, Flughafenstrasse 52a D-22335 Hamburg, Germany). The limit of detection for this assay was 0.3 pg/ml.

For some time points with inadequate saliva volume the melatonin determination was not possible. Patients were included in melatonin analyses if they had at least 4 out of the 7 possible

measurements. Sixteen out of 80 patients had more than 3 missing samples. Forty-four had all seven samples available. Eleven, 6 and 3 patients had only 1 sample, 2 and 3 out of seven missing, respectively. Where melatonin production is low, the definition of DLMO depends on baseline data availability<sup>19</sup>, which we did not have. Therefore, to use an objective criterion, the 30 min epoch in which the greatest rise in melatonin occurred was retained to define DLMO. For statistical analysis the time at the end of this epoch was chosen as the DLMO, as previously proposed<sup>20</sup>.

HbA<sub>1c</sub> was measured to reflect 3-months glycemic control, unaffected by acute variation of plasmatic glycaemia (high-pressure liquid chromatography, Varian II, Bio-Rad, Hercules, California). Microalbuminuria was measured by immunoturbidimetry (Nephelometer Annalyser II, Berhing, Marburg, Germany). Plasma HDL-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, and creatinine levels were determined according to standardized procedures<sup>21-23</sup>.

### ***Estimated glucose disposal rate (eGDR)***

To estimate insulin sensitivity, eGDR was calculated as follows:  $eGDR \text{ (mg/kg/min)} = 21.158 + (-0.09 \times \text{waist circumference}) + (-3.407 \times \text{hypertension}) + (-0.551 \times \text{HbA1c})$  as validated in<sup>24,25</sup>.

### ***Statistical analysis***

Sample size was estimated based on a previous study<sup>4</sup>, anticipating a significant difference in HbA<sub>1c</sub> (i.e. 8.5% (1.2) vs. 7.7% (1.0)) between patients with short or longer social jetlag, separated by the median, and taking into account a 10% risk of dropout.

The normal distribution of variables was verified by the Shapiro-Wilk test. Chronotype, sleep fragmentation, percent of daily caloric intake taken at dinner showed skewed distributions and were normalized by log transformation. Other skewed variables were not normalized despite mathematical transformation and were then tested by non-parametric tests where necessary.

Actimetry data were available for 75 patients and a sleep diary for 79 patients. Sleep behavior parameters were extracted from actimetry when available and from the sleep diary when actimetric data were missing (n=4), as recommended<sup>14</sup>. Other missing values (always below 10%) were replaced by medians.

***Main objective:*** Crude associations with HbA<sub>1c</sub> were tested for each clinically relevant parameter. Quantitative variables were tested by a Pearson or Spearman correlations, for normally and not normally distributed variables, respectively. ANOVA tests were used to address

association between qualitative variables and HbA1c. All univariate associations that demonstrated a p value below 0.2 for their link to HbA1c were then entered in a multivariable forward regression model with HbA1c as dependent variable, looking for independent contributors to the variance of HbA1c. Collinearity between sleep variables was assessed before entering independent variables into the multivariable model. R coefficients were between 0.32 and 0.41. The variables being specific and collinearity acceptable ( $r < 0.70$ ), only one model including all sleep variables was built.

Characteristics of patients were then compared by Wilcoxon tests and Chi square tests (Fisher test if  $n < 5$ ) between those having a small and those having a larger social jetlag, separated by the median of social jetlag.

*Secondary objective:* melatonin measurements were missing in 16 patients out of 80 (20%). Thus, analyses of melatonin related variables were conducted on 64 patients. DLMO was examined for its potential association with HbA1c as well as with sleep related variables.



## Results

Characteristics of patients are reported in Table 1. Sixty-five percent of patients were married, 54% were graduates, 51% worked full-time, 11% part-time, and the others were not in work. Working patients had non-flexible schedules in 32% of cases but very flexible schedules in 10% of cases. Patients were living in precarity in 20% of cases, according to the EPICES score. For working patients, the KASAREK questionnaire identified 77% of patients having a non-stressful job, 5% with job strain and 18% with job strain and social isolation at work. Assessment of data was realized during “daily saving time” (or summer time) for 43 patients and “standard time” (or winter time) for 37 patients. Sleep duration, chronotype, social jetlag, sleep latency, sleep efficiency or sleep fragmentation were not different according to season assessment. Patients assessed during the “daily saving time” tended to have a more important sleep debt than patients assessed during “standard time” (65 [31-135] vs. 42 [22-79] min, respectively,  $p=0.074$ ).

### *Main objective*

#### Univariate associations

Tobacco consumption, Log of chronotype and social jetlag were significantly associated with HbA1c (Figure 1, Table 2). Two patients had social jetlag above 200 min and thus could have undue amounts of leverage with social jetlag. Analyses were repeated after removing these two outliers without modifying the link between social jetlag and HbA1c ( $r=0.27$ ,  $p=0.017$ ).

#### Multivariable regression

Social jetlag, coffee consumption, evening collation, tobacco consumption and being single (vs. married) were independently associated with greater HbA1c and explain 42% of HbA1c variance (Table 3). The independent association of social jetlag was not changed by removing the two outliers who presented with social jetlag above 200 min ( $\beta$  coefficient (95, CI) 0.013 (0.006; 0.020),  $p<0.001$ ). Stratification of analyses between active vs. inactive patients did not alter the link between social jetlag and glycemic control (data not shown).

#### Comparison of patients with a small or a large social jetlag

Patients were divided into two groups according to the median of social jetlag (Table 4). The HbA1c was higher in patients with a larger social jetlag than in those with a small social jetlag. Patients with a larger social jetlag also had a later chronotype and a more important sleep debt. They were more often smokers, their triglyceride levels were higher and they tended to be

younger ( $p=0.065$ ). They did not differ for socio-economic variables. Neither daily insulin dose nor estimated glucose disposal rate were different between the two groups.

### ***Secondary objective***

DLMO was inversely correlated to age ( $r=-0.25$ ,  $p=0.045$ ). Men had a later DLMO than women (21.5h vs 21.0h,  $p=0.032$ , respectively). Patients assessed during “daily saving time” (summer) had a 30 min later DLMO than patients assessed during “standard time” (winter), (21.5 [21.0-22.0] vs. 21.0 [20.5-21.5] hours,  $p=0.015$ , respectively). DLMO did not correlate with HbA1c. There was not significant interaction between DLMO and season of assessment for the relationship with HbA1c. DLMO was not associated with chronotype, social jetlag or sleep duration. However, DLMO was positively correlated with sleep fragmentation ( $r=0.35$ ,  $p=0.005$ ) and inversely correlated with sleep efficiency ( $r=-0.41$ ,  $p<0.001$ ).

DLMO reflects the biological circadian phase as opposed to the socially induced chronotype (measured by actimetry). Thus, we compared HbA1c levels of patients who were concordant for early DLMO and early chronotype (or late DLMO and late chronotype) with those discordant between DLMO and chronotype. Patients were classified as early or late DLMO and chronotype according to the median of each variable. We found no difference between DLMO/chronotype concordant or discordant groups for HbA1c.

## Discussion

Both chronotype and social jetlag correlated with HbA1c in univariate correlations.

In the multivariable regression model, only social jetlag remained independently associated with HbA1c. Coffee consumption, evening collation, tobacco consumption and being single were also independently associated with greater HbA1c. DLMO was unexpectedly found to be linked to sleep quality (sleep efficiency and fragmentation index) but not with glycemic control.

Chronotype is characterized by age and gender specificities: men and younger people more often have a late chronotype. Chronotype is positively correlated with social jetlag. In late chronotypes, the social constraints of early work schedules lead to an increasing sleep debt over the week that is compensated for on weekends. Subjects with late chronotype, hence more social jetlag, are more likely to smoke, to consume alcohol and coffee and to be depressed <sup>26</sup>. Our results were consistent with these previous findings since patients with later chronotypes had a higher sleep debt, more social jetlag, tended to be younger and were also more likely to be active smokers.

Social jetlag is known to be linked with excess body weight and metabolic syndrome, that is insulin resistance <sup>2 27</sup>. In the present study, patients with short or long social jetlag were no different for body weight. However, patients with longer social jetlag had higher levels of triglycerides, a marker of insulin resistance related dyslipidemia <sup>28</sup>. However, insulin requirement and eGDR, both indirect markers of insulin resistance in patients with type 1 diabetes <sup>24,25</sup>, were not different between patients with small and large social jetlag. In patient having type 1 diabetes, those who present with large social jetlag could have a worse therapeutic observance or a less adequate timing in insulin injections, explaining higher HbA1c levels. However, the present data does not allow testing this hypothesis.

In patients with type 2 diabetes, late chronotype was associated with poor glycemic control, possibly mediated by specific food habits <sup>5</sup>. Indeed, patients with type 2 diabetes with late chronotype tended to preferentially consume most of their daily caloric intake at the evening meal. In the present study, the habits of eating a late evening collation and drinking large quantities of coffee were linked to higher levels of HbA1c. However, their contributions to HbA1c variance were independent from the contribution of social jetlag.

In a previous work, we have demonstrated that patients who slept less than 6.5h a night had a higher HbA1c than patients who slept longer <sup>4</sup>. In the present study, the 7-day mean sleep duration (minimum 5h14, maximum 10h15) was analyzed as a continuous variable and was not associated with HbA1c in univariate analysis. In the present sample of patients, only 7 patients (8.75%) with a median HbA1c of 9.0% [7.6-11.0] presented with sleep duration below 6.5h, whereas the remaining 73 patients had a mean HbA1c of 8.2% [7.2-9.2],  $p=0.236$ . The lack of association between sleep duration and HbA1c in the present study could be due to the small number of patients with short sleep duration and to a threshold effect in association between sleep duration and glycemic control.

The social gradient in health status is well-documented, the lower the socioeconomic position the worse the health of an individual <sup>29</sup>. In addition, job strain (high job demands combined with low personal control) has been shown to impact health, favoring the occurrence of metabolic syndrome <sup>30</sup>. In the present study, neither socio-economic status (EPICES score), nor job strain (KARASEK questionnaire) was associated with HbA1c, allowing to exclude these factors as potential confounders of the link between sleep behavior and glycemic control. Nevertheless, we cannot conclude that social status or job strain do not impact on glycemic control in patients with type 1 diabetes, as the present study was underpowered to address this question.

Our team <sup>31</sup> and others <sup>32</sup> have suggested that sleep apnea syndrome is unexpectedly frequent in patients with type 1 diabetes, who are not obese. In these pilot studies, HbA1c was not clearly associated with the presence of sleep apnea; however, some data suggest that arousal index, assessed by polysomnography, could be linked to glycemic control <sup>33</sup>. We therefore included an oximetric recording in the patients' sleep evaluation. With regard for the small number of patients suspected of sleep apnea (11%), ODI was not linked to HbA1c.

In the present study, DLMO was assessed under home conditions instead of in the controlled conditions of a laboratory. However, a good correlation between in-lab and at-home DLMO assessment has been demonstrated <sup>34</sup>. Moreover, at-home DLMO is used in routine clinical care in large cohorts of patients <sup>35</sup>. This measure was available for 80% of patients in our cohort, which is the usual rate of success of such a measurement <sup>35</sup>.

Melatonin level usually rises approximately 2h before habitual sleep onset. As expected, we found that DLMO becomes earlier with advancing age and that men had a later DLMO than women, as previously observed <sup>26</sup>.

It was also expected that DLMO would be later during the “saving daily time” period (summer) than during the “standard time” period (winter) <sup>16</sup>.

However, in our study, DLMO was not correlated with the chronotype measured by actimetry, whereas previous laboratory sleep studies have shown a robust association between DLMO and time of falling asleep <sup>36-38</sup>. Our explanation is that DLMO reflected the patients’ biological circadian phase that did not correspond to their routine, at-home, sleep behavior, suggesting a strong impact of social behavior on sleep timing.

Circadian clocks are organized hierarchically, with the central clock localized in the hypothalamus suprachiasmatic nucleus and peripheral clocks localized in other brain regions and peripheral tissues. The central clock is implicated to direct both behavioral and metabolic adaptations leading to a circadian regulation of food intake.

One important mediator between central and peripheral clocks is melatonin. Beyond light-dark signals, central clock might be determined by polygenic factors, age or sex <sup>3</sup>. Where biological time might be in conflict with social schedule, one could expect changes in feeding behavior and metabolic dysregulation. For instance, in the Nurses’ Health Study, participants with lower melatonin secretion had a significantly higher incidence of type 2 diabetes <sup>39</sup>. In the present study, no specific circadian phase was associated with a poorer glycemic control. We also tested whether patients whose biological circadian phase concurred with their socially-induced chronotype had better glycemic control than patients who were discordant, but HbA1c was not different between these two groups.

The later the DLMO, the worse the sleep efficiency and fragmentation index, suggesting that having a late circadian phase is associated with poor sleep quality. To the best of our knowledge, we did not find other data supporting the same observation. These results need to be confirmed by further studies.

The present study provides a detailed insight into the sleep behavior of patients with type 1 diabetes and the potential impact on glycemic control. Social jetlag appears as the major factor that alters HbA1c, although the direction of the relationship cannot be extrapolated from the present cross-sectional analysis. Whereas the biological circadian phase was dissociated from the “socially induced” chronotype, suggesting a strong impact of social schedule on sleep timing,

this observation was not linked to HbA1c. Further intervention studies should address the potential improvement of glycemic control by reducing social jetlag. Strategies could be either educational, drug or technological interventions that target phase-delayed disorders or interventions that will adapt social schedule to biological circadian phase instead of the opposite.

## **Acknowledgments**

The study was supported by the “Association Nationale pour les Traitements A Domicile, les Innovations et la Recherche”, the “Société Francophone de Diabétologie”, the « Fondation du souffle-comité national contre les maladies respiratoires » the « Fond Agir pour les maladies chroniques » and « Resmed Foundation ». We thank Nathalie Arnol, professional statistician, for statistical support and Dr. Alison Foote (Grenoble University Hospital, Clinical Research Center) for critically reading and editing the manuscript with respect to English language usage.

## References

1. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007; 11:429-38.
2. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol* 2012; 22:939-43.
3. Larcher S, Benhamou PY, Pepin JL, Borel AL. Sleep habits and diabetes. *Diabetes Metab* 2015.
4. Borel AL, Pepin JL, Nasse L, Baguet JP, Netter S, Benhamou PY. Short sleep duration measured by wrist actimetry is associated with deteriorated glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:2902-8.
5. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ et al. Chronotype Is Independently Associated With Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013.
6. Berhan YT, Eliasson M, Mollsten A, Waernbaum I, Dahlquist G, Swedish Childhood Diabetes Study G. Impact of parental socioeconomic status on excess mortality in a population-based cohort of subjects with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:827-32.
7. Grandner MA, Knutson KL, Troxel W, Hale L, Jean-Louis G, Miller KE. Implications of sleep and energy drink use for health disparities. *Nutrition reviews* 2014; 72 Suppl 1:14-22.
8. Takahashi M, Tsutsumi A, Kurioka S et al. Occupational and socioeconomic differences in actigraphically measured sleep. *J Sleep Res* 2014; 23:458-62.
9. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL. The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2014; 31:64-71.
10. Bihan H, Laurent S, Sass C et al. Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications: the EPICES score. *Diabetes Care* 2005; 28:2680-5.
11. Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol* 1998; 3:322-55.
12. Le Moullec N DM, Preziosi P. Validation of the photo manual used for the collection of dietary data in the SU.VI.MAX. study. *Cah Nutr Diet* 1996; 31:158-164.
13. Tryon WW. Issues of validity in actigraphic sleep assessment. *Sleep* 2004; 27:158-65.
14. Littner M, Kushida CA, Anderson WM et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep* 2003; 26:337-41.

15. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003; 18:80-90.
16. Allebrandt KV, Teder-Laving M, Kantermann T et al. Chronotype and sleep duration: the influence of season of assessment. *Chronobiol Int* 2014; 31:731-40.
17. Series F, Kimoff RJ, Morrison D et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005; 127:1507-14.
18. Gooneratne NS, Metlay JP, Guo W, Pack FM, Kapoor S, Pack AI. The validity and feasibility of saliva melatonin assessment in the elderly. *J Pineal Res* 2003; 34:88-94.
19. Van Someren EJ, Nagtegaal E. Improving melatonin circadian phase estimates. *Sleep Med* 2007; 8:590-601.
20. Papaioannou I, Twigg GL, Kemp M et al. Melatonin concentration as a marker of the circadian phase in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2012; 13:167-71.
21. Burstein M, Samaille J. [On a rapid determination of the cholesterol bound to the serum alpha- and beta-lipoproteins.]. *Clin Chim Acta* 1960; 5:609.
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
23. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine--current status and future goals. *Clin Biochem Rev* 2006; 27:173-84.
24. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49:626-32.
25. Epstein EJ, Osman JL, Cohen HW, Rajpathak SN, Lewis O, Crandall JP. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:2280-5.
26. Wittmann M, Dinich J, Mrosovsky M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 2006; 23:497-509.
27. Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM et al. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39:842-8.
28. Lemieux I, Pascot A, Couillard C et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102:179-84.
29. Marmot M. What kind of society do we want: getting the balance right. *Lancet* 2015; 385:1614-5.



30. Edwards EM, Stuver SO, Heeren TC, Fredman L. Job strain and incident metabolic syndrome over 5 years of follow-up: the coronary artery risk development in young adults study. *J Occup Environ Med* 2012; 54:1447-52.
31. Borel AL, Benhamou PY, Baguet JP et al. High prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in a Type 1 diabetic adult population: a pilot study. *Diabet Med* 2010; 27:1328-9.
32. Manin G, Pons A, Baltzinger P et al. Obstructive sleep apnoea in people with Type 1 diabetes: prevalence and association with micro- and macrovascular complications. *Diabet Med* 2015; 32:90-6.
33. Barone MT, Wey D, Schorr F et al. Sleep and glycemic control in type 1 diabetes. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59:71-8.
34. Pullman RE, Roepke SE, Duffy JF. Laboratory validation of an in-home method for assessing circadian phase using dim light melatonin onset (DLMO). *Sleep Med* 2012; 13:703-6.
35. Keijzer H, Smits MG, Peeters T, Looman CW, Endenburg SC, Gunnewiek JM. Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders. *Clin Chim Acta* 2011; 412:1616-20.
36. Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S et al. Objective measures of sleep and dim light melatonin onset in adolescents and young adults with delayed sleep phase disorder compared to healthy controls. *J Sleep Res* 2013; 22:365-72.
37. Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S, Veda O, Nordhus IH, Bjorvatn B. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep. *Chronobiol Int* 2014; 31:72-86.
38. Meliska CJ, Martinez LF, Lopez AM, Sorenson DL, Nowakowski S, Parry BL. Relationship of morningness-eveningness questionnaire score to melatonin and sleep timing, body mass index and atypical depressive symptoms in peri- and post-menopausal women. *Psychiatry Res* 2011; 188:88-95.
39. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013; 309:1388-96.

**Table 1. Characteristics of subjects**

	n= 80		n=80
Age (years)	41 [27-51]	<b>Oximetry</b>	
Female (n %)	37 (46)	ODI (events/hour)	2.40 [1.57-5.64]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 (3.8)	ODI>10 (n %)	9 (11)
Waist circumference (cm)	85.3 (11.7)	Mean SpO <sub>2</sub> (%)	95 [94-96]
Neck circumference (cm)	35.5[32.8-39.2]	Time < 90% SpO <sub>2</sub> (sec)	14 [0-270]
<b>Diabetes</b>		<b>Actimetry</b>	
Diabetes duration (months)	165 [111-294]	Sleep duration (min)	458 (53)
Daily insulin doses (UI)	44 (19)	Sleep debt (min)	60 [25-96]
eGDR (mg/kg/min)	8.68 [6.41-9.62]	Chronotype (h:min)	04:03 [03:37-04:43]
HbA1c (%)	8.3 (1.5)	Social jetlag (min)	49 [24-79]
HbA1c (mmol/mol)	67.2 (12.1)	Sleep latency (min)	13 [7-26]
Retinopathy (n %)	24 (30)	Sleep fragmentation	28.3 [24.3-34.6]
Nephropathy (n %)	8 (11)	Sleep efficiency (%)	84 [80-87]
Creatinin (micromol/l)	73 [64-78]	<b>Distribution caloric</b>	
Microalbuminuria (mg/l)	0 [0-20]	Breakfast (%)	14.9 [2.2-24.0]
Sensitive neuropathy (n%)	9 (11)	Lunch (%)	44.6 [35.7-51.4]
Vegetative neuropathy (n %)	4 (5)	Dinner (%)	38.3 [30.6-45.7]
Autonomic cardiac (n%)	10 (13)	Evening collation (%)	5(6)
Foot ulceration (n %)	3 (4)	Coffee (units/d)	2 [1-4]
<b>Cardio-vascular risks</b>		Tea (units/d)	0 [0-2]
Tobacco consumption		<b>Time of meals</b>	
None	49 (61)	Breakfast (h:min)	8 :00 [07 :15-09 :00]
Current	24 (30)	Lunch (h:min)	12 :42 [12 :00-13 :00]
Former	7 (9)	Dinner (h:min)	20 :00 [20 :00-20 :45]
Hypertension (n %)	20 (25)		
Systolic blood pressure (mmHg)	125 (14)		
Diastolic blood pressure (mmHg)	70 (11)		
Dyslipidemia (n %)	20 (25)		
HDL-c (mmol/L)	1.57 (0.43)		
LDL-c (mmol/L)	2.53 (0.88)		
Triglycerides (mmol/L)	0.89 [0.72-1.19]		

Data are mean (SD) if normally distributed or median [IQR] if not normally distributed. Qualitative variables are presented by frequency. Abbreviations: BMI, body mass index; eGDR, estimated glucose disposal rate; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; ODI, oxygen desaturation index.

**Table 2. Univariate associations with HbA1c**

	Coefficient r	p value
Age\$	0.00	0.941
Female		0.454
BMI*	0.00	0.975
Diabetes duration\$	0.04	0.739
Daily insulin dose*	0.15	<b>0.184</b>
Tobacco consumption		<b>0.001</b>
Waist circumference*	0.09	0.422
Neck circumference\$	0.06	0.587
<b>Oxymetry</b>		
ODI\$	0.07	0.543
ODI>10		0.480
Mean SpO <sub>2</sub> \$	0.00	0.986
Time < 90% SpO <sub>2</sub> (sec)\$	0.02	0.833
<b>Actimetry</b>		
Sleep duration*	-0.06	0.580
Sleep debt\$	0.20	<b>0.081</b>
Log Chronotype*	0.23	<b>0.042</b>
Social jetlag\$	0.30	<b>0.008</b>
Sleep latency\$	-0.00	0.931
Log sleep fragmentation*	0.03	0.810
Sleep efficiency\$	0.04	0.717
<b>Distribution of calorie intake</b>		
Breakfast\$	-0.11	0.335
Lunch\$	-0.09	0.439
Log dinner*	0.14	0.218
Evening collation		<b>0.062</b>
<b>Meal times</b>		
Breakfast\$	-0.06	0.606
Lunch\$	-0.19	<b>0.098</b>
Dinner\$	-0.03	0.806
Coffee\$	0.22	<b>0.051</b>
Tea\$	0.09	0.409
<b>Socio-economic variables</b>		
Familial status		<b>0.197</b>
Number of children\$	0.02	0.834
Level of education		0.255
Working status		0.489
Schedule flexibility		0.125
EPICES score\$	0.11	0.332
KARASEK score		0.855
Season assessment		0.884

Univariate associations were assessed by Pearson correlations (\*) for normally distributed variables, or for normally distributed variables after log transformation. (chronotype, sleep fragmentation, percent of daily calorie intake taken at dinner). For other continuous variables, univariate association was assessed by Spearman correlations (\$). For qualitative variables, association with HbA1c was tested by ANOVA since HbA1c was normally distributed. The table reports r coefficients where correlations were tested and p-values. Abbreviations: BMI, body mass index; ODI, oxygen desaturation index; EPICES, Evaluation de la Précarité et des Inégalités de Santé dans les Centres d'Examen de Santé.

**Table 3. Relative contribution toward the variance of HbA1c**

	<b>β coefficient (95, CI)</b>	<b>p-value</b>
<b>Model 1</b>		
Adjusted R <sup>2</sup> = 42%		
Daily insulin dose	0.011 (-0.003; 0.025)	0.111
Social jetlag	0.012 (0.006; 0.017)	<b>&lt;0.001</b>
Lunch caloric intake	-0.014 (-0.037; 0.008)	0.203
Lunch time	-0.006 (-0.011; 0.000)	0.057
Coffee	0.168 (0.039; 0.297)	<b>0.011</b>
Evening collation	1.780 (0.686; 2.874)	<b>0.002</b>
Tobacco consumption	0.903 (0.286; 1.520)	<b>0.005</b>
Married vs. single	-0.580 (-1.143; -0.017)	<b>0.044</b>

Analyses were made by a multiple variable forward regression model in which all variables associated with a p value below 0.2 in univariate analyses were entered. Marital status was separated between married vs. single and divorced vs. single.

**Table 4. Comparisons of patients' characteristics according to social jetlag (1/2)**

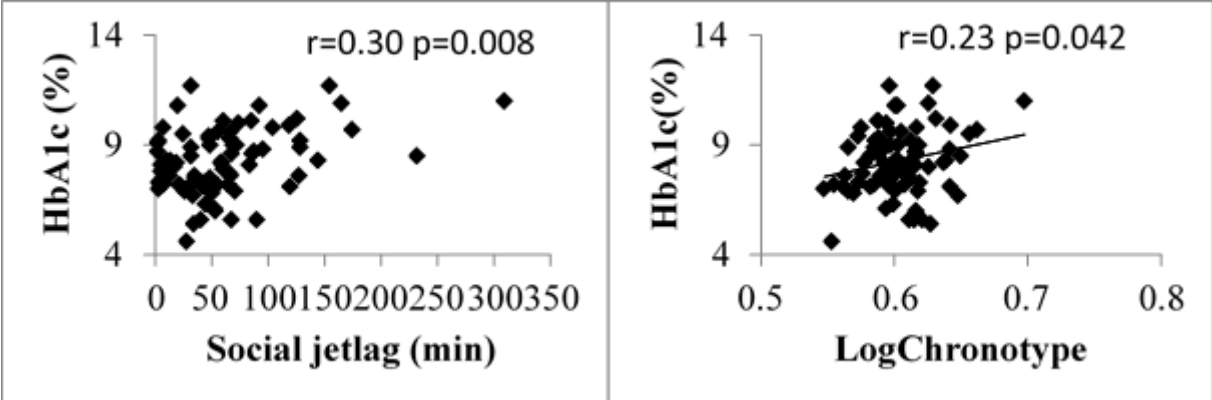
	<b>Social jetlag≤49 min (n=41)</b>	<b>Social jetlag&gt;49 min (n=39)</b>	<b>p value</b>
Age (years)	44 [30-51]	38 [25-47]	0.065
Female sex (n %)	21 (51)	16 (41)	0.361
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0 [21.3-27.2]	24.0 [22.1-27.5]	0.564
Diabetes duration (months)	156 [90-300]	168 [126-264]	0.697
Daily insulin dose (UI)	37 [28-53]	45 [35-60]	0.134
eGDR	8.73 [7.72-9.72]	8.58 [5.15-9.61]	<b>0.329</b>
<b>Tobacco consumption</b>			<b>0.036</b>
None	30 (73)	19 (49)	
Current	10 (24)	14 (36)	
Former	1 (2)	6 (15)	
Systolic BP (mmHg)	124 [116-131]	125 [116-135]	0.862
Diastolic BP (mmHg)	68 [63-77]	68 [63-77]	0.870
Waist circumference (cm)	82.2 [76.2-91.1]	83.8 [75.1-98.1]	0.544
Neck circumference (cm)	35.5 [33.0-39.0]	36.5 [32.2-40.0]	0.776
HbA1c (%)	7.7 [7.1-8.7]	8.7 [7.6-9.8]	<b>0.011</b>
HbA1c (mmol/mol)	60.7 [54.1-71.6]	71.6 [59.6-83.6]	<b>0.011</b>
Retinopathy (n %)	12 (29)	12 (31)	0.884
Nephropathy (n %)	3 (8)	5 (15)	0.472
Sensitive neuropathy (n %)	4 (10)	5 (13)	0.734
Vegetative neuropathy (n %)	1 (2)	3 (8)	0.353
CAN (n %)	3 (7)	7 (18)	0.188
Foot ulceration (n %)	1 (2)	2 (5)	0.611
Hypertension (n %)	9 (22)	11 (28)	0.519
Dyslipidemia (n %)	13 (32)	7 (18)	0.156
Triglycerides (mmol/l)	0.87 [0.70-0.90]	0.99 [0.80-1.60]	<b>0.004</b>
HDL-c (mmol/l)	1.57 [1.39-1.88]	1.57 [1.19-1.82]	0.187
LDL-c (mmol/l)	2.53 [2.01-3.24]	2.53 [1.91-2.81]	0.580
Creatinine (μmol/l)	73 [64-78]	73 [64-78]	0.992
Microalbuminuria (mg/l)	7.0 [0.0-17.0]	7.0 [0.0-33.0]	0.695
<b>Oximetry</b>			
Epworth	6 [4-8]	6 [3-10]	0.262
ODI (events/h)	2.4 [1.4-4.9]	2.4 [1.9-9.1]	0.279
ODI>10 (n %)	2 (5)	7 (18)	0.084
Mean SpO <sub>2</sub> (%)	96 [95-97]	95 [94-96]	0.700
Time < 90% SpO <sub>2</sub> (min)	12 [0-106]	68 [0-352]	0.267

**Table 4. Comparisons of patients' characteristics according to social jetlag (2/2)**

	<b>Social jetlag≤49 min (n=41)</b>	<b>Social jetlag&gt;49 min (n=39)</b>	<b>p value</b>
<b>Actimetry</b>			
Sleep duration (min)	460 [427-499]	456 [433-472]	0.290
Sleep debt (min)	43 [24-69]	76 [28-145]	0.036
Chronotype (h:min)	03:58 [03:15-04:26]	04:30 [03:51-05:24]	0.004
Social jetlag (min)	25 [9-36]	83 [65-126]	<0.001
Sleep latency (min)	13 [8-27]	13 [7-21]	0.441
Sleep fragmentation	28.3 [24.2-35.3]	28.3 [24.5-32.2]	0.564
Sleep efficiency (%)	84 [77-87]	84 [80-88]	0.532
<b>Distribution of daily caloric intake (%)</b>			
Breakfast	16.9 [9.0-25.3]	12.0 [0.0-21.0]	0.176
Lunch	43.7 [38.2-49.0]	44.6 [34.0-56.3]	0.551
Dinner	37.8 [31.0-43.0]	39.5 [29.3-45.9]	0.668
Evening collation (n %)	4 (10)	1 (3)	0.361
<b>Time of meals</b>			
Breakfast	08:00 [07:25-09:00]	08:00 [7:00:9 :00]	0.944
Lunch	12:30 [12:00-13:00]	13:00 [12:15-13:00]	0.425
Dinner	20:00 [20:00-20:10]	20:00 [20:00-20:45]	0.561

Quantitative variables are presented as median [IQR] and qualitative variables by frequency (n %). The differences between groups has been tested by Wilcoxon tests and Chi square tests, respectively (Fisher test if n <5). Abbreviations: BP, blood pressure; BMI, body mass index; eGDR, estimated glucose disposal rate; CAN, cardiac autonomic neuropathy; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; ODI, oxygen desaturation index.

**Figure 1. Univariate correlations between social jetlag (Spearman correlation), Log Chronotype (Pearson correlation) and HbA1c**



## ANNEXES

Annexe 1. Article 1, revue de la littérature

Annexe 2. Score de somnolence d'Epworth et dépistage SAS

Annexe 3. Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé : Score EPICES

Annexe 4. Score de KARASEK

Annexe 5. Journal du sommeil sur 7 jours consécutifs



## **Annexe 1. Article 1, Revue de littérature**

**Sleep habits and diabetes**

**Habitudes de sommeil et diabète**

Sandra Larcher, Msc<sup>a</sup>, Pierre-Yves Benhamou<sup>a</sup>, M.D., PhD., Jean-Louis Pépin, M.D., Ph.D.,<sup>b, c</sup>

Anne-Laure Borel, M.D., PhD<sup>a, b</sup>.

- a. Grenoble University Hospital, Pole DIGI-DUNE, Endocrinology Department, Grenoble, France
- b. HP2 laboratory, INSERM U1042, Grenoble Alpes University, Grenoble, France.
- c. Grenoble University Hospital, Pole Thorax et vaisseaux Clinique Physiologie, Sommeil et Exercice, Grenoble, France.

**Short title:** Sleep habits and diabetes

**Corresponding author:**

Dr. Anne-Laure Borel, M.D., Ph.D.

CHU de Grenoble, Pavillon des Ecrins

CS10217,

38043 GRENOBLE Cedex 9

France

Tel: +33 476 765 509

Fax: +33 476 765 042

E-mail: [alborel@chu-grenoble.fr](mailto:alborel@chu-grenoble.fr)

**Abstract:** Sleep duration has constantly decreased during the last 50 years. Short sleep duration, sleep quality and eventually long sleep duration have been linked with poor health outcomes, increasing the risk of developing metabolic diseases and cardiovascular events. Beyond the duration of sleep, the timing of sleep may have consequences. Having a tendency of going early to bed (early chronotype) compared to the habit of going to bed lately (late chronotype) interferes considerably with social schedules (school, work). Eventually, a misalignment occurs between sleep timing during work and free days that has been described as “social jetlag”. In the present work, we review how the different sleep habits may interfere with diabetes, excluding the field of sleep breathing disorders. We successively review the relationships between sleep duration, chronotype and social jetlag on the risk of developing diabetes as well as on the metabolic control of type 1 and type 2 diabetes. Finally, we address the current knowledge on physiological mechanisms that could link sleep habits and metabolic health.

**Key words:** Diabetes, Sleep duration, Chronotype, Social jetlag, Melatonin

**Résumé :** La durée de sommeil a décliné continuellement depuis 50 ans. Une courte, voire également une trop longue durée de sommeil ou bien une qualité de sommeil détériorée peuvent avoir des répercussions négatives sur la santé, en augmentant notamment le risque de développer des maladies métaboliques et cardiovasculaires. Au-delà de sa durée, les horaires du sommeil pourraient avoir des conséquences. En effet, avoir tendance à se coucher tôt (chronotype matinal) ou tard (chronotype vespéral) interfère considérablement avec les obligations sociales (école, travail...). Cela induit éventuellement un désalignement des horaires de sommeil entre les jours travaillés et les jours libres, ce phénomène ayant été décrit comme produisant un décalage horaire social ("social jetlag"). Dans ce travail, nous revoyons comment les différentes habitudes de sommeil peuvent interférer avec le diabète, en excluant les troubles respiratoires du sommeil. Nous étudions successivement les relations entre durée de sommeil, chronotype, social jetlag, et le risque de développer un diabète ainsi que sur le contrôle métabolique du diabète (type 1 et 2). Pour finir, nous présentons l'état des connaissances sur les mécanismes physiologiques qui sous-tendent la relation entre habitudes de sommeil et santé métabolique.

**Mots clés:** Diabète, Durée de sommeil, Chronotype, Social jetlag, Mélatonine

## **Introduction**

Sleep habits are changing. It is well demonstrated that sleep duration has constantly decreased during the last 50 years. In the US population, the National Sleep Foundation reports that sleep duration has decreased from 9 h in 1910 to 7.5 h in 1975 and 6.8 h in 2005 (<http://sleepfoundation.org/sleep-polls-data/white-papers/how-much-sleep-do-adults-need/page/0%2C8/>). French inquiries on sleep habits have proven the same trends (Enquête. sommeil et rythme de vie. 2009. pp. 1–22. <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/documents/Presse-JNS-2009.pdf>). A meta-analysis, based on 8 sleep-related US studies between 1975 and 2006, showed that the proportion of short sleepers (defined as those sleeping less than 6 h per night) has increased from 6.6 to 9.3% during this period. Socio-demographic factors associated with short sleep were: having a full-time work, being a man and being aged less than 65 years-old. Married people, and subjects of Asian or Hispanic ethnicity had less risk of being short sleepers (1). Short sleep duration, poor sleep quality and eventually long sleep duration have been linked with poor health outcomes that stimulate a new field of research addressing the characteristics of sleep habits as well as their impact on health.

Indeed, beyond the duration of sleep, the timing of sleep has a significant impact. For instance, shift workers demonstrate numerous adverse health events compared to day workers (2). In general population, having a tendency of going early to bed (early chronotype) compared to the habit of going to bed lately (late chronotype) may impact health (3-4). Moreover, social schedules (e.g., school and work) interfere considerably with individual sleep preferences in the majority of the population. Subjects having late chronotypes are more likely to accumulate a sleep debt during the work days which will be recovered during work-free days. The misalignment of sleep timing between work and free days has been described as “social jetlag”.

In the present work, we will review how the different sleep habits may interfere with diabetes, excluding the field of sleep breathing disorders that are frequent in patients with diabetes. We will successively review the relationships between sleep duration, chronotype and social jetlag on the risk of developing diabetes as well as on the metabolic control of type 1 and type 2 diabetes. Finally, we will address the current knowledge on physiological mechanisms that could link sleep habits and metabolic health.

## **Sleep duration and diabetes**

Numerous studies have addressed the question of the relationship between sleep duration and prevalence of type 2 diabetes, in cross-sectional studies (5-12). These studies are summarized in Table 1. The majority of studies have found an association between short sleep duration and prevalent type 2 diabetes, in a wide range of populations from different geographical areas, both in adult men and women. However, these studies used different definitions to define short sleep duration, and took into account either previously known, newly diagnosed type 2 diabetes or both. Type 2 diabetes seems also more frequent in subjects having long sleep duration albeit with less robust evidence.

The causality in the relationship between sleep duration and diabetes cannot be determined from cross-sectional analyses. Having a chronic disease like type 2 diabetes could by itself impact sleep quality and quantity. However, several prospective studies have been conducted in large population-based cohorts addressing the link between chronic, self-reported sleep habits and type 2 diabetes incidence.

The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study is an ongoing large-scale cohort study on diet and chronic diseases in Europe. In 23620 men and women followed during a mean of 7.8 years, hazard ratio (HR) to develop type 2 diabetes according to sleep duration was not significant in fully adjusted model (13).

However, in a prospective occupational-based study that took place in Japan, 3073 men and 1122 women showed a higher risk to develop type 2 diabetes when they used to sleep less than 5 hours per night compared to those who slept more than 7 hours per night (adjusted OR 5.37 (1.38, 20.91)) (14).

Other prospective studies have demonstrated a significant risk of developing type 2 diabetes in patients having short sleep duration (15-20) or long sleep duration (16-18, 20-21). These studies are reported in Table 2.

Two meta-analyses have been performed, computing the data of these prospective studies. The first by Cappuccio et al. (22) analyzed the results of nine prospective studies and found that short duration of sleep determined a greater risk of developing type 2 diabetes with no evidence of publication bias. The effect in men (RR 2.07 [95% CI 1.16–3.72]) tended to be larger than

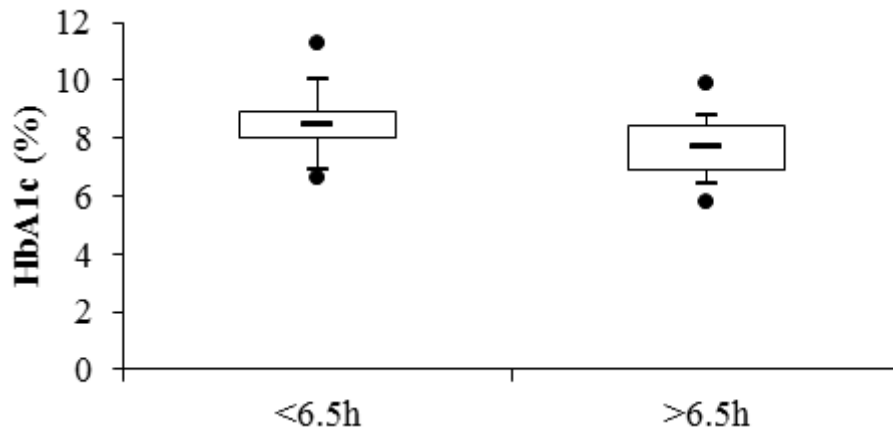
that in women (1.07 [0.90–1.28], heterogeneity test  $P = 0.04$ ). Long duration of sleep was associated with a greater risk of type 2 diabetes (RR 1.48 (1.13, 1.93)) with no evidence of publication bias and no statistically significant heterogeneity. One hypothesis is that long sleep duration could be a marker of associated sleep disorders, typically sleep apnea.

The second meta-analyse by Holliday et al. (23) analyzed data from ten studies, that is 447,124 participants, of predominantly European ancestry, excepting two studies (combined  $n=10,079$ ) conducted in Japanese populations. The overall association of short sleep with diabetes risk was highly significant (OR=1.33 [95%CI: 1.20, 1.48];  $p=4 \times 10^{-8}$ ), with no evidence of publication bias (Egger's test  $p=0.15$ ).

Finally, in patients with previously known diabetes, inadequate sleep duration has been associated with several adverse outcomes. In the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2134 men and women having type 2 diabetes provided self-reported sleep duration (24). HbA1c levels according to sleep duration were U-shaped, with subjects sleeping 7 h/day having the lowest HbA1c. However, the odd ratio to have a level of HbA1c above 7%, indicating an insufficient glycemic control, was not significantly associated with sleep duration after adjustment for confounding factors. In the Fukuoka Diabetes Registry, 4870 Japanese men and women having type 2 diabetes also demonstrated this U-shaped relationship between HbA1c and sleep duration. The quadratic relationship remained significant after adjustment for confounding factors (25).

In addition, short and long sleep durations have been associated with an elevated urinary albumin excretion in patients having type 2 diabetes (26-27).

In 79 patients having type 1 diabetes, patients having an objective short sleep duration (< 6.5h per night) measured by wrist actimetry had a higher level of HbA1c compared to patient who slept more than 6.5 h per night (Figure 1) (28).



**Figure 1.** Distribution of HbA1c levels in patients having type 1 diabetes who sleep less than 6.5h per night compared to more than 6.5h per night. Adapted from Borel et al. (28)

In addition, patients with type 1 diabetes who presented with a non-dipping pattern of their nighttime blood pressure had shorter sleep duration than those who presented with a physiologic nocturnal dip of blood pressure (28-29).

In summary, sleep duration, when too short or too long, seems to be linked with an increased risk of developing type 2 diabetes. In patients having both type 1 or type 2 diabetes, short and long sleep durations may have a deleterious impact on glycemic control as well as on other intermediate mechanisms (blood pressure, urinary albumin excretion) that participate to the damages of target organs.

### **Chronotype and diabetes**

Chronotypes of people refer to their preferred schedules for sleep and daily activities. Subjects with morning or early chronotype prefer to get up early and to have activities in the morning whereas subjects with late or evening chronotype go to bed late in the night, favoring evening activities. Diurnal type is considered a trait-like preference biologically determined but environmentally modified.

For instance, chronotype is dependent of age: adolescents are likely to have a late chronotype that evolves toward an earlier chronotype with increasing age (30).

Circadian rhythms are generated through the precisely controlled, cyclic expression of a number of genes designated clock genes (31). The near-bell-shaped distribution of diurnal preference is consistent with a polymorphic trait created by genetic polymorphisms of these clock genes.

In addition, chronotype is also under the pressure of environmental and behavioral factors. Increased self-reported light exposure advances sleep time (32). The sleep debt accumulated during work days impact the chronotype of free days (32).

Broms et al. (33) have reported results from three prospective Finnish cohorts in which age and diurnal type were subjectively assessed at several timepoints. Analysis of the cross-sectional component showed that eveningness became more prevalent between the 1980s and 2000s, a finding also reported by Roenneberg et al. (4). Thus, the proportion of subjects having evening chronotype seems to increase in European populations since three decades. Such an evening chronotype seems to be associated with adverse health outcomes, including a higher mortality risk (33).

In the DILGOM substudy of the National FINRISK Study 2007, subjects provided a blood sample in addition to self-reported sleep habits. In 2500 women and 2089 men, the cross-sectional analysis found an increased risk to present with type 2 diabetes (odds ratio 2.6 (1.5–4.4)) and hypertension (odds ratio 1.3 (1.0–1.8)) in subjects having evening chronotype compared with subjects having morning chronotypes (34). These associations were independent of sleep duration and sleep efficiency. In addition, in 194 patients having type 2 diabetes, having a self-reported late chronotype was found associated with a deteriorated glycemic control (estimated by glycated hemoglobin) (35). This association was partially mediated by a greater percentage of total daily calories consumed at dinner in patients presenting with evening chronotype. In addition, the same subjects demonstrated a significant association between having an evening chronotype and the habit of skipping breakfast, both characteristics that were independently linked to a poorer glycemic control of their type 2 diabetes (36). Breakfast skippers, in this study, reported having no appetite in the morning compared with breakfast eaters, suggesting that circadian regulation of appetite may play a role in skipping breakfast through factors related to social schedules or genetic determination.

Overall, beyond sleep duration, the diurnal type, in particular the evening chronotype, seems to become more frequent in general population and to be associated with an increased prevalence of type 2 diabetes as well as with a worse glycemic control in patients having a type 2 diabetes. However, only few studies have addressed the potential impact of chronotype on diabetes, which calls for further studies to document whether chronotype could be predictive of incident type 2 diabetes or could have an impact in metabolic control in patients having type 1 diabetes

## **Social jetlag and diabetes**

Normal work schedules—typically starting early in the day—are best suited for the subjects characterized by early chronotypes. Late sleep onsets (controlled by the endogenous clock or a voluntary sleep behavior) combined with early arousals (controlled by the external, social clock) lead late chronotypes to accumulate a substantial sleep debt during the work week, for which they compensate on weekends by extending sleep duration. Therefore, this interaction between biological and societal clocks can lead to a chronic form of jetlag, depending on chronotype and social situation (“social jetlag”). This social jetlag refers to the relatively infrequent jetlag experienced by people who travel across time zones, with the particularity of being a jetlag of small amplitude yet recurrent every week.

This “social jetlag” can be quantified by calculating the absolute difference between mid-sleep time on workdays and mid-sleep time on free days (37). To some extent, social jetlag also exists in early chronotypes on free days when they stay up late into the night without the possibility of sleeping longer the next morning due to their normal circadian wake-up time. It is possible that not simply chronotype but its consequence, i.e., social jetlag, could be the primary cause for the adverse health outcomes of late chronotypes.

A population-based, cross-sectional study has been performed by Roenneberg et al. (4) using an online questionnaire assessing sleep habits on work days and on free days. The Munich ChronoType Questionnaire has been fulfilled by more than 65,000 complete entries of primarily central European participants. It has been observed that sleep duration has decreased between 2002 and 2010, mainly by sleep curtailment on work days. Thus, social jetlag has increased during the same period. Also, subjects report to spend less and less time outdoor, during work days as well as during free days. Thus, the authors made the hypothesis that the usual alignment of our sleeping behavior on the light-dark cycle is impacted by spending more of the day indoor, under weak luminosity whereas the night is spent under artificial light pollution. They also demonstrated, in a multiple logistic regression, that social jetlag was associated with the prevalence of overweight and obesity, independently of age, sex, sleep duration or chronotype (4).

The impact of social jetlag on health outcomes has also been evaluated in shift workers, finding that social jetlag was positively associated with resting heart rate (38).



In the study by Reutrakul et al (35) addressing the impact of sleep habits on the glycemic control of patients having type 2 diabetes, HbA1c levels in subjects with social jetlag >30 min tended to be higher than in those with social jetlag <30 min, though this result was only a trend.

Thus, beyond sleep duration or chronotype, it is possible that the consequences of circadian misalignment on diabetes risk or control is also influenced by the social jetlag. Such hypothesis deserves further studies in patients with type 2 or type 1 diabetes, as well as in prospective cohort studies to assess the relationship with the risk of developing type 2 diabetes.

### **Limitations**

Human behavior is torn between biological and social time and influenced by natural timing signals (zeitgebers) (light–dark cycles) that are “polluted” by artificial light. However, natural zeitgebers are influenced by time of the year with longer daylight exposure in summer.

The amplitude of change in daylight time during the year is also dependent of the latitude in which subjects live. In addition, seasonal adaptation which is a continuous process is itself “polluted” by social time that organizes an abrupt on-hour advance in time in spring.

This social organization aiming to minimize the need of artificial life during work time is another challenge for biological clock. Allebrandt et al. (39) have measured, in several European cohorts based in various latitudes, the influence of seasons on sleep habits, considering two periods separated by the transition to the “daylight saving time” in spring and by the return to the “standard zone timeperiod” in autumn. They have demonstrated that these seasonal changes could influence chronotype, sleep duration and socialjetlag with various impacts according to the geographical area of the cohort. These observations call for including season assessment in further studies addressing the effect of sleep habits on health, as a potential confounder.

### **Mechanisms implicated in the relationship between sleep habits and diabetes**

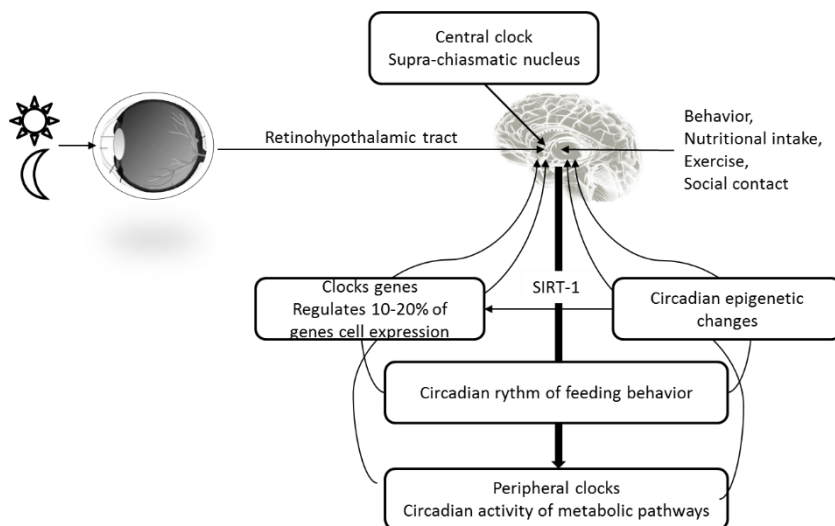
The circadian environment has generated a central nervous system machinery essential to adapt and anticipate environmental fluctuations. Circadian clocks are organized hierarchically, with the central clock localized in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus and peripheral clocks localized in other brain regions and peripheral tissues like muscles, liver,

adipose tissue or pancreas (40). Environmental light-dark cycles reset the SCN pacemaker through the retina and the retinohypothalamic tract.

The SCN in turn synchronises the oscillators in peripheral tissues. However, the SCN is connected to numerous regions of the brain that lead to integrate other zeitgebers as social information, nutritional intake or exercise. Numerous connections also exist with brain reward regions. It is estimated that the circadian machinery controls the cyclic expression of about 10–20% of genes in the cell.

In addition, these genes' expressions are modulated by epigenetic factors. Epigenetic regulation of the circadian transcription of cell genes are particularly controlled by the nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>)-dependent silent mating-type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1) histone deacetylase which is central in the regulation of circadian activity of peripheral metabolic pathways as well as in the circadian epigenetic expression of circadian-regulated genes (41).

The SNC activity is one of the factors implicated in the central nervous system to direct both behavioral and metabolic adaptations leading to a circadian regulation of food intake. In turn, food intake and subsequent metabolic pathways provide a feedback to the central nervous system and modulate the SCN activity (Figure 2).



**Figure 2.** Physiology of the circadian regulation of metabolic pathways

Thus, in a new social environment where subjects are less exposed to light-dark cycle and more under the influence of social zeitgebers, the SCN activity is submitted to a new pattern of stimuli that will subsequently change its regulation of peripheral clocks as well as its circadian regulation of food intake.

The mammalian pineal gland is a neuroendocrine transducer. Photic information from the retina is transmitted to the pineal gland through the SCN of the hypothalamus and the sympathetic nervous system. The neural input to the gland is norepinephrine, and the output is melatonin. The synthesis and release of melatonin are stimulated by darkness and inhibited by light (42).

Recent evidence suggests that melatonin may be one of the endocrine mediators of circadian regulation of insulin sensitivity (43); both melatonin receptor-1 and melatonin receptor-2 are present on the  $\beta$  cells where they inhibit insulin secretion; conversely, insulin receptors are present on the pinealocytes. Furthermore, removal of the melatonin Type 1 receptor induces insulin resistance and melatonin administration restores glucose homeostasis (44-45). Several variants in MTNR1B (encoding melatonin receptor 1B, also known as MT(2)) have been associated with increased risk of diabetes (46-47).

Following these genome wide studies, a recent study was performed based on the Nurses' Health Study cohort, using a case-control design (48). In nurse that provided urinary sample in 2000, melatonin secretion was estimated by measuring the urinary concentration of its major metabolite, 6-sulfatoxymelatonin. Nurses who develop type 2 diabetes between 2000 and 2012 surveys (n=370) were matched with control nurses without type 2 diabetes during the same period (n=370). Participants with lower melatonin secretion had a significantly higher incidence of type 2 diabetes. This association was not confounded by established diabetes risk factors, sleep duration or snoring; however, data concerning past exposition to shift work or genetic background were not available in this study.

Melatonin secretion during the night might be disrupted by short sleep duration, circadian misalignment and light exposure. Several evidences point melatonin as a potential intermediary mechanism linking poor sleep habits and incidence of type 2 diabetes.

### *Understanding mechanisms associated with sleep restriction*

Human laboratory studies, conducted in healthy volunteers, have demonstrated that sleep curtailment was associated with a decrease in insulin sensitivity as estimated by HOMA or euglycemic hyperinsulinemic clamp studies (49-53). Broussard et al. (50) have demonstrated that sleep restriction was associated with a decrease in subcutaneous adipose cell insulin sensitivity in 7 healthy adults.

The intermediary mechanisms that could be involved in such association are multiple. Sleep restriction is associated with an increase in sympathetic activity (49, 51). Increased sympathetic nervous system activity has inhibitory effects on insulin secretion and promotes insulin resistance. Indeed, an increased sympathetic activity stimulates lipolysis (54) and thus increases the levels of plasma free fatty acids, which could lead to ectopic fat depots in liver and muscles, inducing insulin resistance.

Sleep deprivation has also been linked with an increase in salivary and serum cortisol levels, with loss of the physiological dip in serum cortisol at the end of the day (49, 52, 55-56). Whereas an inversion of the circadian pattern of cortisol level has been demonstrated to induce insulin resistance (57), the increase in cortisol following sleep restriction was not correlated with changes in insulin sensitivity (52). The link between sleep restriction and low grade inflammation has been robustly demonstrated and carefully reviewed by Mullington et al. (58), this low grade inflammation participating to the genesis of insulin resistance.

Spiegel et al. (59) have performed the first study that assessed changes in appetite-regulating hormones after sleep restriction. Healthy normal-weight young men were submitted to two nights of 4 h in bed versus two nights of 10 h in bed. During sleep restriction, leptin (anorexigenic) decreased by 18% and ghrelin (orexigenic) increased by 28%. These changes were associated with a 23% increase in hunger ratings and a 33% increase in appetite for carbohydrate-rich foods.

Numerous studies have subsequently addressed the same question with global evidence sustaining that short sleep affects energy balance because of an up-regulation of orexigenic hormones and a downregulation of anorexigenic hormones (60).

In addition some studies have looking for changes in energy expenditure during sleep restriction. It seems that resting energy expenditure is not increased despite sleep restriction (61), whereas physical activity decreases after sleep restriction (62-63).

Thus, sleep restriction in laboratory studies has demonstrated to induce insulin resistance, possibly mediated by an increase in sympathetic activity, elevation of cortisol levels and low grade inflammation. Sleep restriction also increases hunger and caloric intake without elevation of energy expenditure. These mechanisms could explain why short, self-reported, sleep duration is associated with increased incidences in obesity and type 2 diabetes in epidemiological studies (Figure 3).

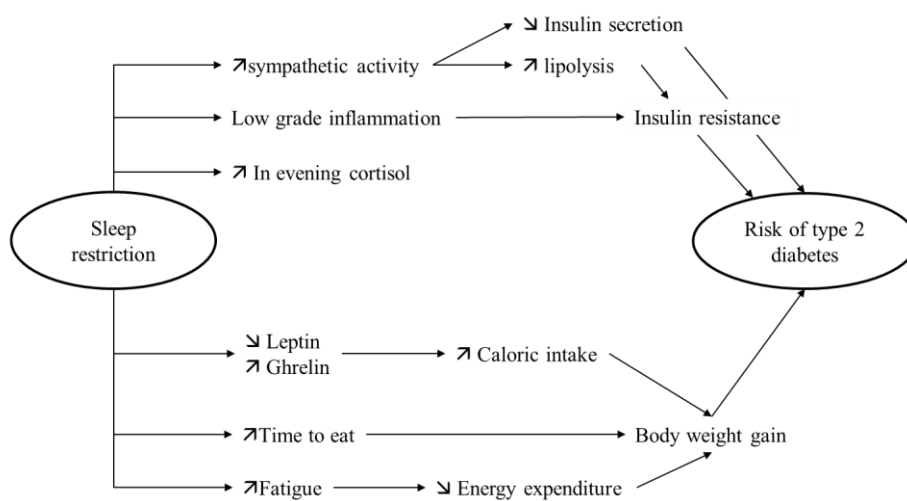


Figure 3. Mechanisms underlying the impact of sleep restriction on metabolism

### ***Understanding mechanisms associated with circadian misalignment***

Circadian clocks genes are expressed in nearly all mammalian cells where they coordinate the cell cycle, growth, and metabolism. Mice presenting with homogeneous mutation of *Clock* gene are characterized by a profound alteration in behavioral circadian rhythmicity.

In particular, it has been shown that *Clock* gene mutant mice have an attenuated diurnal rhythm of feeding behavior, develop obesity, hyperphagia, reduced energy expenditure, visceral adiposity, as well as dysregulation of glucose and lipid metabolism (64).

In addition, when male mice are submitted to dim or bright light during the usual dark phase, they demonstrate a shift in their food consumption toward the usual inactive phase. They gain more body weight and develop glucose intolerance compared to mice submitted to the usual dark-light cycle, despite similar daily caloric intake and locomotor activity (65).

In human experiment in laboratory setting, ten adults (5 women) underwent a 10-day laboratory protocol, wherein subjects ate and slept at all phases of the circadian cycle—achieved by scheduling a recurring 28-h “day”. Subjects ate 4 isocaloric meals each 28-h “day.” Such a short-term circadian misalignment, similar to that which occurs acutely with jet lag and chronically with shift work, resulted in systematic increases in postprandial glucose, insulin, and mean arterial pressure, systematic decreases in leptin and sleep efficiency, and the complete inversion of the cortisol profile across the nyctemere (66).

Accordingly, Leproult et al. (67) conducted a sleep restriction study (5h a night) during 8 nights of which 4 nights were spent respecting circadian alignment and 4 nights were spent with 8.5h of circadian misalignment. The 26 healthy subjects showed a decrease in insulin sensitivity and an increase in low grade inflammation after sleep restriction but these phenomenons approximatively doubled when the subjects were also submitted to circadian misalignment.

### **Bidirectional relationship between sleep quality and diabetes**

Whereas we have focused on the consequences of sleep disturbances on the risk or on the glycemic control of diabetes, we should also consider that diabetes is a chronic disease whose symptoms are likely to interfere with sleep quality.

One patient out of five suffered from chronic pain related to sensitive neuropathy in a French cross-sectional study of 766 patients with type 1 or type 2 diabetes. In these patients, chronic pain was associated with a poorer quality of life and more sleep disturbances (68). Accordingly, in 100 patients with type 2 diabetes, poor sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index), was present in 45% of cases and was associated with age ( $p = 0.04$ ), peripheral neuropathy ( $p = 0.001$ ), and restless legs syndrome ( $p < 0.001$ ). Excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale) was found in 26% of these patients (69).

Van Dijk et al. (70) have addressed the question of sleep quality in patients with type 1 diabetes compared with control patients matched for age and sex. Poor sleep quality, assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index, was found in 35% of patients with type 1 diabetes compared to 20% in control subjects ( $p=0.021$ ). Depression, presence of peripheral polyneuropathy, habitual snoring and other sleep disturbances (e.g. hypoglycaemia) were independently associated with poor sleep quality.

Thus, symptoms associated with either type 1 or type 2 diabetes seem to impact sleep quality of patients. In turn, sleep disturbances may alter glycemic control in a vicious circle where diabetes and sleep disorders worsen each other.

## **Conclusion**

Sleep habits seem to change toward more frequent sleep curtailment, circadian misalignment, especially late chronotype and its consequence the social jetlag.

Short sleep duration has been clearly associated with an increased prevalence and incidence of type 2 diabetes, as well as with poor metabolic control, in type 2 and in type 1 diabetes. Few data emerge regarding the potential link between circadian misalignment and the prevalence and control of type 2 diabetes.

Such observations are sustained by the understanding that circadian genetic and epigenetic machinery has an impact on food behavior and peripheral metabolic pathways with a feed-back loop.

In addition, the neuroendocrine hormone melatonin, regulated through the SCN by the dark-light cycle has metabolic effects that can impact insulin sensitivity and B-cell function. Intermediary mechanisms have been discovered in sleep restriction and circadian misalignment laboratory studies: sympathetic overactivity, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and appetite/satiety hormones unfavorable changes induce body weight gain and glucose intolerance.

Further studies are warranted to better understand how our societal changes, impacting the physiology of circadian regulation, may impact the development and control of chronic metabolic diseases, especially type 2 or type 1 diabetes.

Our group is currently evaluating how sleep habits, assessed subjectively and objectively, may affect melatonin secretion and metabolic control in patients with type 1 diabetes.

Intervention studies are needed to address the effectiveness of lifestyle intervention studies to extend sleep duration or correct circadian misalignment. In addition, environmental adaptations such as quality of light used at nighttime, school or work schedules, need to be considered in respect of the physiology of our circadian pattern. Finally, administration of melatonin or prescribed light exposure needs to be tested for their ability to restore a physiological dialog between the circadian machinery and metabolic pathways.

**Acknowledgments:**

**Funding:** We thank the “Société francophone de diabétologie”, the “Association Nationale pour les Traitements A Domicile, les Innovations et la Recherche (ANTADIR)” and the “Fond de dotation Agir pour les maladies chroniques” for their grants sustaining our research project addressing the role of sleep habits in the disease control of patients with type 1 diabetes.

**Conflict of interest statement:** All authors declare having no conflict of interest in connection with the published article.



## References

1. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, DeLeire T, Lauderdale DS. Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006. *Sleep* 2010;33: 37-45
2. Boivin DB, Tremblay GM, James FO. Working on atypical schedules. *Sleep Med* 2007;8: 578-589
3. Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC, Caumo W, Torres I, Roenneberg T, et al. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int* 2011;28: 771-778
4. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol* 2012;22: 939-943
5. Tare A, Lane JM, Cade BE, Grant SF, Chen TH, Punjabi NM, et al. Sleep duration does not mediate or modify association of common genetic variants with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014;57: 339-346
6. Jackson CL, Redline S, Kawachi I, Hu FB. Association between sleep duration and diabetes in black and white adults. *Diabetes Care* 2013;36: 3557-3565
7. Najafian J, Mohamadifard N, Siadat ZD, Sadri G, Rahmati MR. Association between sleep duration and diabetes mellitus: Isfahan Healthy Heart Program. *Niger J Clin Pract* 2013;16: 59-62
8. Lou P, Chen P, Zhang L, Zhang P, Yu J, Zhang N, et al. Relation of sleep quality and sleep duration to type 2 diabetes: a population-based cross-sectional survey. *BMJ Open* 2012;2
9. Cumberbatch CG, Younger NO, Ferguson TS, McFarlane SR, Francis DK, Wilks RJ, et al. Reported hours of sleep, diabetes prevalence and glucose control in jamaican adults: analysis from the Jamaica lifestyle survey 2007-2008. *Int J Endocrinol* 2011;2011: 716214
10. Chao CY, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Wang RH, Lu FH, et al. Sleep duration is a potential risk factor for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011;60: 799-804
11. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2007;50: 2298-2304
12. Kachi Y, Ohwaki K, Yano E. Association of sleep duration with untreated diabetes in Japanese men. *Sleep Med* 2012;13: 307-309

13. Von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, Boeing H. Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *PLoS One* 2012;7: e30972
14. Kita T, Yoshioka E, Satoh H, Saijo Y, Kawaharada M, Okada E, et al. Short sleep duration and poor sleep quality increase the risk of diabetes in Japanese workers with no family history of diabetes. *Diabetes Care* 2012;35: 313-318
15. Beihl DA, Liese AD, Haffner SM. Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort. *Ann Epidemiol* 2009;19: 351-357
16. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Astrup A, Tremblay A. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: analyses of the Quebec Family Study. *Sleep Med* 2009;10: 919-924
17. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep* 2007;30: 1667-1673
18. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29: 657-661
19. Mallon L, Broman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care* 2005;28: 2762-2767
20. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26: 380-384
21. Tuomilehto H, Peltonen M, Partinen M, Lavigne G, Eriksson JG, Herder C, et al. Sleep duration, lifestyle intervention, and incidence of type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2009;32: 1965-1971
22. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33: 414-420
23. Holliday EG, Magee CA, Kritharides L, Banks E, Attia J. Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8: e82305
24. Kim BK, Kim BS, An SY, Lee MS, Choi YJ, Han SJ, et al. Sleep duration and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *J Korean Med Sci* 2013;28: 1334-1339

25. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2013;36: 611-617
26. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, et al. Association between sleep duration and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka diabetes registry. *PLoS One* 2013;8: e78968
27. Afsar B. The relationship between self-reported nocturnal sleep duration, daytime sleepiness and 24-h urinary albumin and protein excretion in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2013;7: 39-44
28. Borel AL, Pepin JL, Nasse L, Baguet JP, Netter S, Benhamou PY. Short Sleep Duration Measured by Wrist Actimetry Is Associated With Deteriorated Glycemic Control in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2013
29. Borel AL, Benhamou PY, Baguet JP, Debaty I, Levy P, Pepin JL, et al. Short sleep duration is associated with a blood pressure nondipping pattern in type 1 diabetes: the DIAPASOM study. *Diabetes Care* 2009;32: 1713-1715
30. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007;11: 429-438
31. Von Schantz M. Phenotypic effects of genetic variability in human clock genes on circadian and sleep parameters. *J Genet* 2008;87: 513-519
32. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 2003;18: 80-90
33. Broms U, Pitkaniemi J, Backmand H, Heikkila K, Koskenvuo M, Peltonen M, et al. Long-term consistency of diurnal-type preferences among men. *Chronobiol Int* 2014;31: 182-188
34. Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T, et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2013;30: 470-477
35. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL, et al. Chronotype Is Independently Associated With Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013
36. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL. The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2014;31: 64-71
37. Wittmann M, Dinich J, Mrosovsky M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 2006;23: 497-509

38. Kantermann T, Duboutay F, Haubruge D, Kerkhofs M, Schmidt-Trucksass A, Skene DJ. Atherosclerotic risk and social jetlag in rotating shift-workers: first evidence from a pilot study. *Work* 2013;46: 273-282
39. Allebrandt KV, Teder-Laving M, Kantermann T, Peters A, Campbell H, Rudan I, et al. Chronotype and sleep duration: the influence of season of assessment. *Chronobiol Int* 2014;31: 731-740
40. Cermakian N, Sassone-Corsi P. Environmental stimulus perception and control of circadian clocks. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12: 359-365
41. Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience* 2014;264: 76-87
42. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336: 186-195
43. Cizza G, Requena M, Galli G, de Jonge L. Chronic sleep deprivation and seasonality: implications for the obesity epidemic. *J Endocrinol Invest* 2011;34: 793-800
44. Contreras-Alcantara S, Baba K, Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18: 1861-1863
45. Sartori C, Dessen P, Mathieu C, Monney A, Bloch J, Nicod P, et al. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice. *Endocrinology* 2009;150: 5311-5317
46. Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proenca C, Sparso T, Holmkvist J, Marchand M, et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2009;41: 89-94
47. Bonnefond A, Clement N, Fawcett K, Yengo L, Vaillant E, Guillaume JL, et al. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012;44: 297-301
48. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013;309: 1388-1396
49. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354: 1435-1439
50. Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E, Tasali E, Brady MJ. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Ann Intern Med* 2012;157: 549-557
51. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 3242-3250

52. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2010;59: 2126-2133
53. Van Leeuwen WM, Hublin C, Sallinen M, Harma M, Hirvonen A, Porkka-Heiskanen T. Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men. *Int J Endocrinol* 2010;2010: 108641
54. Hucking K, Hamilton-Wessler M, Ellmerer M, Bergman RN. Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system in vivo. *J Clin Invest* 2003;111: 257-264
55. Reynolds AC, Dorrian J, Liu PY, Van Dongen HP, Wittert GA, Harmer LJ, et al. Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PLoS One* 2012;7: e41218
56. Guyon A, Balbo M, Morselli LL, Tasali E, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Adverse effects of two nights of sleep restriction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014: jc20134254
57. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 3082-3092
58. Mullington JM, Simpson NS, Meier-Ewert HK, Haack M. Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24: 775-784
59. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141: 846-850
60. Morselli L, Leproult R, Balbo M, Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24: 687-702
61. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 2009;89: 126-133
62. Bromley LE, Booth JN, 3rd, Kilkus JM, Imperial JG, Penev PD. Sleep restriction decreases the physical activity of adults at risk for type 2 diabetes. *Sleep* 2012;35: 977-984
63. Booth JN, Bromley LE, Darukhanavala AP, Whitmore HR, Imperial JG, Penev PD. Reduced physical activity in adults at risk for type 2 diabetes who curtail their sleep. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20: 278-284
64. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308: 1043-1045

65. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107: 18664-18669
66. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106: 4453-4458
67. Leproult R, Holmback U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes* 2014;63: 1860-1869
68. Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8: e74195
69. Lopes LA, Lins Cde M, Adeodato VG, Quental DP, de Bruin PF, Montenegro RM, Jr., et al. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28: 2633-2636
70. Van Dijk M, Donga E, van Dijk JG, Lammers GJ, van Kralingen KW, Dekkers OM, et al. Disturbed subjective sleep characteristics in adult patients with long-standing type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011;54: 1967-1976

**Table 1 (article 1).** Odds ratio to present with type 2 diabetes according to sleep duration in cross-sectional analyses (1/2)

	<b>Study design</b>	<b>n</b>	<b>Populations</b>	<b>Covariates</b>	<b>Sleep duration</b>	<b>OR [95% CI]</b>
<b>Tare et al. (5)</b>	Case-control from 5 cohort studies	9797	European American W and M	Age sex BMI	Short sleep (<5h) Long sleep (>9h)	1.32 (1.08, 1.61) 1.14 (0.94, 1.38)
<b>Jackson et al. (6)</b>	Cross-sectional study Eight survey years (2004–2011) of the US-NHES	130 943	European and African American W and M	Age, sex, socioeconomic factors, alcohol consumption, smoking status, physical activity, marital status heart disease, hypertension, standard BMI categories.	African American Short sleep (<7h) Long sleep (>7h)  European American Short sleep (<7h) Long sleep (>7h)	<b>PR [95% CI]</b> 1.08 (0.95–1.23) 1.01 (0.89–1.15)  1.16 (1.07–1.25) 1.17 (1.09–1.26)
<b>Najafian et al. (7)</b>	Cross-sectional study	12514	Iranian population W and M	Age, sex, BMI waist circumference	Short sleep (<5h) Long sleep (>9h)	1.62 (1.33, 1.99) 1.10 (0.83, 1.44)
<b>Lou et al. (8)</b>	Cross-sectional study	16 893	Chinese population without known diseases W and M	Age, sex, education categories, smoking, employment status, alcohol consumption, BMI categories, regular exercise	Short sleep (<6h) Long sleep (>8h)	1.25 (1.03, 1.51) 0.87 (0.77, 1.11)

**Table 1.** Odds ratio to present with type 2 diabetes according to sleep duration in cross-sectional analyses (2/2)

	<b>Study design</b>	<b>n</b>	<b>Populations</b>	<b>Covariates</b>	<b>Sleep duration</b>	<b>OR [95% CI]</b>
<b>Kachi et al. (12)</b>	Cross-sectional study	20 744	Japanese population Men only	Age, obesity, smoking status, alcohol use, physical activity	Short sleep (<5h)	1.52 (1.22, 1.90)
					Long sleep (>9h)	1.39 (1.05, 1.85)
<b>Cumberbatch et al. (9)</b>	Cross-sectional study Jamaica lifestyle survey 2007-2008	2 432	Jamaican population W and M	Age, BMI, and family history of diabetes	Men	
					Short sleep (<6h)	4.25 (1.01, 17.92)
					Long sleep (>10h)	6.35 (1.32, 30.59)
					Women	
Short sleep (<6h)	0.39 (0.19, 0.81)					
Long sleep (>10h)	0.92 (0.47, 1.80)					
<b>Chao et al. (10)</b>	Cross-sectional study	3470	Taiwanese population W and M	Age; sex; smoking, alcohol, and coffee drinking habits, physical exercise, family history of diabetes, obesity	Short sleep (<6h)	1.55 (1.07, 2.24)
					Long sleep (>8.5h)	2.83 (1.19, 6.73)

Abbreviations: OR: odd ratio; PR: Poisson regression; CI: confidence interval; W: women; M: men; BMI: body mass index; US-NHIS: United State National Health Interview Survey;



**Table 2 (article 1).** Risk of incident type 2 diabetes according to sleep duration in longitudinal studies (1/5)

	<b>Study design</b>	<b>Population n</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Covariates</b>	<b>Sleep duration</b>	<b>HR [95% CI] OR [95% CI]</b>
<b>Von Ruesten et al. PLoS One 2012 (5)</b>	EPIC-Potsdam study Cohort	Potsdam and adjacent communities F and M 23620	7.8y	Age, sex, BMI, waist/hip circumference alcohol, physical activity, smoking status, sleep disorders, employment, education, baseline hypertension, dyslipidemia, caffeinated beverages, satisfaction with life and with health, antidepressants	Short (<6h)	HR 1.06 (0.80, 1.40)
					Shortened (6-7h)	0.94 (0.78, 1.14)
					Normal (7-8h)	1
					Prolonged (8-9h)	0.92 (0.77, 1.10)
<b>Kita et al. Diab Care 2012 (6)</b>	Prospective, occupational-based study of local government employees in Sapporo, Japan Cohort	Japanese workers F and M 3570	4y	Age, sex, FPG level at baseline, BMI, smoking, alcohol intake, physical exercise, education, working hours, shiftwork, rate of sedentary work, occupational stress	Short sleep ≤5h	OR 5.37 (1.38, 20.91)
					5--6h	1.38 (0.50, 3.79)
					6-7h	1.57 (0.64, 3.83)
					Reference >7h	1

**Table 2.** Risk of incident type 2 diabetes according to sleep duration in longitudinal studies (2/5)

	<b>Study design</b>	<b>Population n</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Covariates</b>	<b>Sleep duration</b>	<b>HR [95% CI] OR [95% CI]</b>
<b>Beihl et al. Ann Epidemiol 2009 (15)</b>	IRAS study Cohort	NHW,H and AA in United States F and M 900	5y	Age, sex, glucose tolerance, clinical site, hypertension, family history of diabetes, smoking, education, BMI, SI, AIR	NHW,H	OR
					Short < 7h	<b>2.36 (1.11, 5.00)</b>
					Normal 7-9h	1
					Long > 9h	2.15 (0.50–9.30)
					AA	
					Short < 7h	0.63 (0.14–2.90)
Normal 7-9h	1					
Long > 9h	0.39 (0.02–7.19)					
<b>Chaput et al. Sleep Med 2009 (16)</b>	Quebec Family Study Cohort	French Canadian F and M 276	6y	Age, smoking habits, employment status, annual household income, shift-working history, resting metabolic rate, coffee intake, and participation in vigorous physical activity, waist circumference	Short ≤ 6h	OR
					Normal 7-8h	<b>2.42 (1.49-3.33)</b>
					Long ≥ 9h	1
<b>Gangwisch et al. Sleep 2007 (7)</b>	NHANES I Cohort	United States population F and M 8992	8-10y	Age, physical activity, depression, alcohol, ethnicity, education, marital status, overweight/obesity, hypertension	Short <5h	<b>OR</b>
					Short 6h	<b>1.47 (1.03, 2.09)</b>
					Normal 7h	1.08 (0.80–1.47)
					Long 8h	1
					Long >9h	1.09 (0.83–1.43)
		<b>1.52 (1.06, 2.17)</b>				

**Table 2.** Risk of incident type 2 diabetes according to sleep duration in longitudinal studies (3/5)

	Study design	Population n	Follow-up	Covariates	Sleep duration	HR [95% CI] OR [95% CI]
<b>Yaggi et al. Diab Care 2006 (8)</b>	Massachusetts Male Aging Study Cohort	Unites States, mainly Whites M only 1139	15y	Baseline age decade, hypertension, current smoking, self-rated health status, waist circumference, and education	Short <5h	1.51 (0.71–3.19)
					Short sleep 6h	<b>2.03 (1.10–3.72)</b>
					Normal 7h	1
					Long 8h	1.32 (0.73–2.39)
					Long >8h	<b>2.81 (1.34–5.90)</b>
<b>Mallon et al. Diab Care 2005 (12)</b>	Prospective cohort study	Sweden population F and M 1187	12y	Age	Women	OR
					Short sleep ≤5h	1.5 (0.5, 4.5)
					Normal 5-9h	1
					Long sleep ≥9h	3.5 (0.9, 13)
					Men	
					Short sleep ≤5h	<b>3.1 (1.3, 7.2)</b>
Normal 5-9h	1					
Long sleep ≥9h	Non applicable					

**Table 2.** Risk of incident type 2 diabetes according to sleep duration in longitudinal studies (4/5)

	<b>Study design</b>	<b>Population n</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Covariates</b>	<b>Sleep duration</b>	<b>HR [95% CI] OR [95% CI]</b>
<b>Ayas et al. Diab Care 2003 (9)</b>	Nurses Health Study Cohort	United States, nurses' population F only 70026	10y	Age, smoking status, hypertension, alcohol consumption, physical activity, menopausal status, depressed mood, family history of diabetes, hypercholesterolemia, shift-working, snoring, BMI	Adjustment without BMI	OR
					Short ≤5h	<b>1.29 (1.05, 1.58)</b>
					Short 6h	<b>1.16 (1.02, 1.32)</b>
					Short 7h	1.02 (0.91–1.16)
					Normal 8h	1
					Long sleep >9h	<b>1.32 (1.07, 1.62)</b>
					Adjustment with BMI	
					Short ≤5h	1.18 (0.96–1.44)
					Short 6h	1.10 (0.97, 1.25)
					Short 7h	1.02 (0.91–1.16)
Normal 8h	1					
Long sleep >9h	<b>1.29 (1.05, 1.59)</b>					

**Table 2.** Risk of incident type 2 diabetes according to sleep duration in longitudinal studies (5/5)

	Study design	Population n	Follow-up	Covariates	Sleep duration	HR [95% CI] OR [95% CI]
<b>Tuomilehto Diab Care 2009 (21)</b>	The Finnish Diabetes Prevention Study RCT 522	Finnish overweight subjects with impaired glucose tolerance F and M	7y	Age, sex, BMI, study center, smoking, alcohol intake, hypertension medication, leisure- time physical activity at baseline, and 1-year change in body weight	Control group	HR
					Short ≤ 6.5h	1.68 (0.79–3.59)
					Normal 7-8.5h	1.0
					Long 9-9,5h	<b>2.29 (1.38–3.80)</b>
					Long ≥ 10h	<b>2.74 (1.67–4.50)</b>
					Lifestyle intervention group	
					Short ≤ 6.5h	1.44 (0.59–3.53)
Normal 7-8.5h	1.0					
Long 9-9,5h	1.10 (0.60–2.01)					
Long ≥ 10h	0.73 (0.34–1.56)					

Abbreviations: EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; IRAS: Insulin Resistance Atherosclerosis Study; NHANES I: First National Health and Nutrition Examination Survey; RCT: randomized controlled trial; NHW: non-Hispanic White; H: Hispanic; AA: African American; HR: hazard ratio; OR: odd ratio; CI: confidence interval; F: female; M: male; BMI: body mass index; FPG: Fasting plasma glucose

## Annexe 2. Score de somnolence d'Epworth et dépistage SAS

<b>SITUATION</b>	<b>Chance de s'assoupir</b>			
	<b>0 : Pas de somnolence</b> <b>1 : faibles chances de s'endormir</b> <b>2 : Chances moyennes de s'endormir</b> <b>3 : Fortes chances de s'endormir</b>			
<i>Assis en lisant</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>En regardant la télévision</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Assis inactif dans un lieu public</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Passager en voiture pendant une heure</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Allongé l'après midi pour se reposer</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Assis en train de parler avec quelqu'un</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Assis tranquillement après un repas sans alcool</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Au volant, après quelques minutes d'arrêt lors d'un embouteillage</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>TOTAL :</b> <input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>				
Un total supérieur à 10 signe une somnolence subjective				

Un questionnaire de somnolence était renseigné (Score d'Epworth (Johns 1991)), indiquant une somnolence subjective en journée en cas de score supérieur à 10.

Un dépistage du syndrome d'apnées du sommeil était réalisé lors de l'hospitalisation en diabétologie ou à domicile par oxymétrie nocturne à l'aide d'un appareil portatif (Blue-night oximeter, SleepInovTechnology, Moirans, France) mesurant la saturation de pouls en oxygène (SpO2), sauf pour les sujets ayant déjà effectué cette recherche dans l'année précédente où le résultat était alors récupéré. Lorsque l'index de désaturation en oxygène (ODI) était supérieur à 10 événements/heure, il existe une forte probabilité d'apnées du sommeil à un seuil supérieur ou égal à 15 apnées+hypopnées par heure (Vázquez et al. 2000) (Sériès et al. 2005). Les autres paramètres retenus étaient la SpO2 moyenne au cours de la nuit, la SpO2 minimale et le temps passé en dessous des 90% de SpO2. Les patients présentant un risque élevé de syndrome d'apnées du sommeil selon l'oxymétrie étaient ensuite dirigés vers la réalisation d'une polysomnographie.

### Annexe 3. Évaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé: Score EPICES

N°	Questions	Oui	Non
1	Rencontrez-vous parfois un travailleur social ?	10,06	0
2	Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ?	- 11,83	0
3	Vivez-vous en couple ?	- 8,28	0
4	Êtes-vous propriétaire de votre logement ?	- 8,28	0
5	Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF...) ?	14,80	0
6	Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?	- 6,51	0
7	Etes-vous allé au spectacle au cours des 12 derniers mois ?	- 7,10	0
8	Etes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ?	- 7,10	0
9	Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants	- 9,47	0
10	En cas de difficultés, y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin?	- 9,47	0
11	En cas de difficultés, y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ?	- 7,10	0
Constante		75,14	

Calcul du score: Chaque coefficient est ajouté à la constante si la réponse à la question est oui.

Exemple : Pour une personne qui a répondu « Oui » aux questions 1, 2 et 3, et non aux autres questions : Score EPICES = 75,14 +10,06 - 11,83 - 8,28 = 65,09

Précédemment décrit par Bihan et al. (Bihan et al. 2005), ce score a été validé (Karasek et al. 1998), élaboré avec 7208 sujets âgés de 16 à 59 ans, qui réalisaient un bilan de santé complet, dans 18 centres participants. Le questionnaire initial était composé de 42 questions (nationalité, statut professionnel, statut familial, difficultés financières). Après analyse factorielle, 11 questions expliquaient 91% de la variable « précarité » et ont donc été retenues.

La réponse à chaque question est affectée d'un coefficient, la somme des 11 réponses donne le score EPICES qui est un score continu, variant de 0 (absence de précarité) à 100 (maximum de précarité). Le seuil de 30 est considéré comme le seuil de précarité.

## Annexe 4. Score de KARASEK

Le questionnaire de Karasek est devenu le principal outil d'évaluation des facteurs psychosociaux au travail (Karasek et al. 1998). En 2006, une étude qui s'est appuyée sur l'enquête SUMER a validé les propriétés psychométriques du questionnaire de Karasek (Niedhammer et al. 2006). Il comporte 3 dimensions pour lesquelles un score est calculé: la demande psychologique qui porte sur des aspects aussi bien quantitatifs que qualitatifs de la charge psychologique de travail (quantité de travail, contraintes de temps, demandes contradictoires, interruptions fréquentes..), la latitude décisionnelle qui comporte 2 sous-dimensions, d'une part l'utilisation des compétences qui se définit par la possibilité d'utiliser et développer ses compétences et qualification et d'autre part l'autonomie décisionnelle qui se définit par la marge de décision autonome dans la manière de faire son travail et de prendre part aux décisions qui s'y rattachent. Selon Karasek, la combinaison d'une forte demande psychologique (score  $\geq 21$ ) et d'une faible latitude décisionnelle (score  $\leq 70$ ) (Job strain) constitue une situation à risque pour la santé. Le croisement de ces deux caractéristiques permet de définir quatre types de situations de travail :

		Demande psychologique	
		Faible	Elevée
Latitude décisionnelle	Elevée	Travail détendu	Travail dynamique (actif)
	Faible	Travail passif	Travail surchargé/tendu : "job strain"

Le soutien social au travail constitue la 3ème dimension, il comporte des aspects relatifs au soutien socio-émotionnel et instrumental des relations avec la hiérarchie et les collègues. Un manque de soutien social au travail (score  $< 24$ ) constituerait également un risque pour la santé. Le soutien social module le déséquilibre (demande psychologique/latitude décisionnelle) : les personnes qui travaillent en situation de tension (surchargé ou « job strain ») et qui ne peuvent pas ou peu compter sur leur entourage professionnel sont dans une situation encore plus potentiellement stressante (iso-strain). Pour cela nous avons établi 3 grades selon l'intensité de stress professionnel, par ordre croissant : 0 = Travail détendu, passif ou actif, 1= Travail surchargé « Job Strain », 2 = Travail surchargé + isolement ou manque de soutien social au travail « Iso-Strain ».



## Evaluation du stress au travail JOB CONTENT QUESTIONNAIRE (Karasek)

Référence : Karasek R, Brisson C, Kawakami N et al. *The Job Content Questionnaire (JCQ) : an instrument for internationally comparative assesment of pyschological job characteristics. J Occup Health Psychol 1998 ; 3: 322-55*

Les questions ci-dessous concernent votre travail et les relations avec votre entourage professionnel.

Cocher une seule case par question et calculer ainsi votre nombre de points par réponse

- Pas du tout d'accord : 1
- Pas d'accord : 2
- D'accord : 3
- Tout à fait d'accord : 4

	Pas du tout d'accord	Pas d'accord	D'accord	Tout à fait d'accord	Total
1. Mon travail nécessite que j'apprenne de nouvelles choses 2. Mon travail est répétitif 3. Mon travail nécessite de la créativité 4. Mon travail me permet de prendre souvent des décisions moi mêmes 5. Mon travail demande un haut niveau de compétences 6. Dans ma tâche, j'ai très peu de libertés pour décider comment ie fais mon travail 7. Dans mon travail, j'ai dés activités variées 8. J'ai la possibilité d'influencer le déroulement de mon travail 9. J'ai l'occasion de développer mes compétences professionnelles.					
10. Mon travail nécessite que je travaille très rapidement 11. Mon travail nécessite que je travaille durement 12. Il m'est demandé une quantité de travail excessive 13. J'ai assez de temps pour effectuer mon travail 14. Je reçois des demandes contradictoires de la part des autres 15. Mon travail nécessite de longues périodes de concentration 16. Ma tâche est souvent interrompue avant que je l'ai terminée, nécessitant de les reprendre plus tard 17. Mon travail est très souvent mouvementé/bousculé 18. Je suis souvent ralenti dans mon travail parce que je dois attendre que les autres aient terminé le leur					

23 . Les collègues avec qui je travaille sont des gens professionnellement compétents 24 . Les collègues avec qui je travaille me manifestent de l'intérêt 25. Les collègues avec qui je travaille sont amicaux 26 . Les collègues avec qui je travaille m'aident à mener les tâches à bien					
19. Mon chef se soucie du bien être des travailleurs qui sont sous ses ordres 20. Mon chef fait attention à ce que je lui dis 21. Mon supérieur m'aide à mener ma tâche à bien 22. Mon chef réussit à faire collaborer ses subordonnés					

Comment interpréter les résultats

Le test est divisé en quatre parties qui sont les suivantes :

- Items 1-9 : latitude décisionnelle
- Items 10-18 : charge psychologique
- Items 19-22 : soutien hiérarchique
- Items 23-26 : soutien des collègues

La somme de chaque partie va vous permettre de définir d'où pourraient survenir les risques de stress. Plus votre total est bas, plus grande est la source potentielle de stress.

- **La 1ere partie vous permet de situer votre latitude décisionnelle** en d'autres termes votre capacité à agir sur votre travail et ses conditions de réalisation. Pour exemple, un travail cadré de telles façons que vous n'avez aucune possibilité d'en changer les conditions ou de développer des compétences, risque à terme de développer un sentiment de répétition, de démobilitation et d'indifférence... en définitive de vous donner l'impression de ne plus avoir d'énergie, ni d'intérêt pour ce que vous faites.

- **La 2e partie concerne plus la charge psychologique** due à des conditions physiques et matérielles de travail plus ou moins difficiles à supporter sur un plan moral. Une pression continuelle de par des délais toujours trop brefs, des tâches exigeant beaucoup de concentration peut se révéler difficiles à supporter nerveusement et générer du stress.

- **La 3e partie va porter sur vous et vos relations professionnelles.** Des relations constructives au travail, où la solidarité est supérieure à la rivalité vont être porteuses

d'équilibre et d'un sentiment de soutien collectif. Si au contraire, vous vous sentez isolé ou dans des relations hostiles ou conflictuelles, il est certain que ce ne peut être que des sources de stress supplémentaires.

**- En 4<sup>e</sup> partie, il est question de votre relation avec votre supérieur hiérarchique.** Des décisions prises en totale concertation avec votre chef, des actions réalisées avec son soutien, une écoute à vos problématiques quotidiennes sont autant de facteurs positifs qui vont résoudre les multiples sources de stress au travail.

En conclusion, le cumul des problématiques peut conduire la personne à une situation de stress qui peut se refléter :

- sur sa condition physique : fatigue excessive, problématiques de santé,
- sur sa condition psychique : nervosité accrue, insomnie, difficultés à contrôler ses émotions...
- sur sa condition sociale : repli sur soi, conflits ouverts avec l'entourage pour des « petites choses » apparemment insignifiantes, incapacité à demander de l'aide, isolement...
- et pour finir sur sa condition professionnelle : exclusion, licenciement...

## Annexe 5. Journal de sommeil sur 7 jours consécutifs

### Jour 1 : date .....

- A quelle heure vous êtes-vous couché ? .....
- A quelle heure vous êtes-vous endormi ?.....
- A quelle heure vous-êtes vous réveillé ?.....
- A quelle heure vous-êtes-vous levé ?.....
- Vous êtes-vous levé au cours de la nuit ? .....
- Si oui combien de fois ?.....
- Si oui pourquoi ?.....
- Est-ce que la journée qui commence est une journée de repos ?
- Durée de la sieste si réalisée?
- **Etc.... jusqu'à Jour 7**

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Réveil							
Lever							
Journée de repos ?							
Durée sieste							
Coucher							
Endormissement							
Nombre levers la nuit							
Cause levers							

## CONCLUSIONS DE LA FACULTÉ

Thèse soutenue par : **Sandra LARCHER**

Titre: **Impact of sleep behavior on glycemic control in type 1 diabetes:  
the role of social jetlag.**

Conclusion:

Sleep behavior is changing toward shorter sleep duration and later chronotype. It results in a sleep debt that is acquitted on work-free days, inducing a small but recurrent sleep misalignment each week, referred to as “social jetlag”. These sleep habits could affect health through misalignment with circadian rhythms. **Study Objectives:** To address the impact of sleep behavior on glycemic control in patients with type 1 diabetes, independently of other lifestyle or sleep-related factors. Secondary objective: to address whether circadian phase impacts glycemic control. **Methods:** Eighty adult patients with type 1 diabetes (46% female) were included in a cross-sectional, observational study. Sleep behavior was addressed objectively by a 7-days actimetry, lifestyle by questionnaires, sleep breathing disorders by nocturnal oximetry and circadian phase by dim light melatonin onset (DLMO). Main outcome: HbA1c. **Results:** Univariate analyses showed that chronotype ( $r=0.23$ ,  $p=0.042$ ) and social jetlag ( $r=0.30$ ,  $p=0.008$ ) were significantly associated with HbA1c. In multivariable analysis, social jetlag was the only sleep habit independently associated with HbA1c ( $\beta=0.012$  (0.006; 0.017),  $p<0.001$ ). HbA1c was lower in patients with a social jetlag below vs. above the median (7.7% [7.1-8.7] and 8.7% [7.6-9.8],  $p=0.011$ ). DLMO was not associated with HbA1c. However, the later the DLMO the worse the sleep efficiency ( $r=-0.41$ ,  $p<0.001$ ) and fragmentation index ( $r=0.35$ ,  $p=0.005$ ). **Conclusions:** Social jetlag, a small but recurrent circadian misalignment, is associated with worse glycemic control in type 1 diabetes whereas circadian phase is not. Further intervention studies should address the potential improvement of glycemic control by correcting social jetlag.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 27/10/16

LE DOYEN

Pour la Présidente  
et par délégation  
M. ROMANET  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Jean-Paul HUMAÏNET

LE PRÉSIDENT DE THÈSE

Pr P-Y BENHAMOU