


# BMJ Open Effect of HEAT therapy in patients with type 2 Diabetes mellitus (HEATED): protocol for a randomised controlled trial

Judit Sebők,<sup>1</sup> Zsófia Édel,<sup>1</sup> Fanni Dembrovsky,<sup>2,3</sup> Nelli Farkas,<sup>2,4</sup> Zsolt Török,<sup>5</sup> Gábor Balogh,<sup>5</sup> Mária Péter,<sup>5</sup> Ildiko Papp,<sup>5</sup> Zsolt Balogi,<sup>6</sup> Nóra Nusser,<sup>7</sup> Iván Péter,<sup>7</sup> Philip Hooper,<sup>8</sup> Paige Geiger,<sup>9</sup> Bálint Eröss,<sup>2,10</sup> István Wittmann,<sup>1</sup> Szilárd Váncsa,<sup>2,3</sup> László Vigh,<sup>5</sup> Péter Hegyi <sup>2,3</sup>

**To cite:** Sebők J, Édel Z, Dembrovsky F, *et al.* Effect of HEAT therapy in patients with type 2 Diabetes mellitus (HEATED): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2022;**12**:e062122. doi:10.1136/bmjopen-2022-062122

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062122>).

SV, LV and PH contributed equally.

Received 17 February 2022  
Accepted 01 July 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Professor Péter Hegyi;  
[hegyi2009@gmail.com](mailto:hegyi2009@gmail.com)

## ABSTRACT

**Introduction** The burden of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is increasing worldwide. Heat therapy has been found effective in improving glycaemic control. However, to date, there is a lack of randomised controlled studies investigating the efficacy of heat therapy in T2DM. Therefore, we aim to investigate whether heat therapy with natural thermal mineral water can improve glycaemic control in patients with T2DM.

**Methods and analysis** The HEAT therapy in patients with type 2 Diabetes mellitus (HEATED) Study is a single-centre, two-arm randomised controlled trial being conducted at Harkány Thermal Rehabilitation Centre in Hungary. Patients with T2DM will be randomly assigned to group A (bath sessions in 38°C natural thermal mineral water) and group B (baths in thermoneutral water (30°C–32°C)). Both groups will complete a maximum of 5 weekly visits, averaging 50–60 visits over the 12-week study. Each session will last 30 min, with a physical check-up before the bath. At baseline, patients' T2DM status will be investigated thoroughly. Possible microvascular and macrovascular complications of T2DM will be assessed with physical and laboratory examinations. The short form-36 questionnaire will assess the quality of life. Patients will also be evaluated at weeks 4, 8 and 12. The primary endpoint will be the change of glycated haemoglobin from baseline to week 12. An estimated 65 patients will be enrolled per group, with a sample size re-estimation at the enrolment of 50% of the calculated sample size.

**Ethics and dissemination** The study has been approved by the Scientific and Research Ethics Committee of the Hungarian Medical Research Council (818-2/2022/EÜIG). Written informed consent is required from all participants. We will disseminate our results to the medical community and will publish our results in peer-reviewed journals.

**Trial registration number** ClinicalTrials.gov, NCT05237219.

## INTRODUCTION

The incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and associated diseases are increasing, becoming a major

## STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ This is a two-armed, randomised controlled study, which can provide high-level evidence on the efficacy of heat therapy in type 2 diabetes mellitus (T2DM).
- ⇒ There will be thorough examination of the patients' T2DM at baseline and after the end of the 12-week intervention.
- ⇒ Blinding the participants is impossible due to the water temperatures in the intervention and control groups.
- ⇒ The intervention will be performed in one centre, which will delay the study's completion.
- ⇒ An important limitation is the lack of a planned postintervention follow-up.

global health problem.<sup>1</sup> T2DM is characterised by hyperglycaemic resulting from insulin resistance and progressive impairment of insulin secretion. It is associated with obesity, low-grade inflammation and a high risk for cardiovascular diseases.<sup>1,2</sup>

Lifestyle interventions such as dietary modification, enhancement of physical activity, and weight loss can prevent the development of T2DM, play an essential role in managing glycaemic control in T2DM patients, and reduce cardiovascular risk factors.<sup>3</sup> Exercise has a beneficial effect by promoting insulin sensitivity, glycaemic control, lipid profile, immune function, lowering blood pressure, and decreasing cardiovascular and overall mortality risks.<sup>4</sup>

It has been suggested that repeated passive heat exposure with hot tub therapy, sauna or hot spa water immersion induces adaptive mechanisms similar to exercise and might have a beneficial effect on insulin resistance, glycaemic control and cardiometabolic health.<sup>5–8</sup>

According to primary rodent models, the critical elements in these adaptive mechanisms are heat shock proteins (HSPs), stimulated by the rise of body temperature due to exercise or passive heating.<sup>9–11</sup>

HSPs are highly conserved proteins acting as molecular chaperons; their expression is upregulated by stressful insults like heat, cold, hypoxia or oxidative stress. They guard cells and cellular elements via regulation of protein folding and degradation, inhibit apoptosis, protect against oxidative stress and inflammation, increase resistance to further stress, and have a role in cell signalling and regulation of metabolism.<sup>12</sup> Altered cellular localisation and expression profile of HSPs are linked to T2DM, where low intracellular (iHSP) and high extracellular levels are detected. Since diabetes is a disease characterised by protein glycation, low-grade inflammation, and oxidative stress, low iHSP contributes to impaired stress response, promoting the proinflammatory state that changes insulin signalling and reduces insulin sensitivity. Induction of HSPs or restoration of HSP levels either by exercise or passive heating attenuates the harmful effects of subclinical inflammation, increases insulin sensitivity and improves glycaemic control.<sup>13</sup> Membrane alterations affect signalling pathways from membrane lipids to HSP genes and play fundamental roles in the aetiology of type 2 diabetes. On the other hand, the plasma membrane lipid composition's dietary modulation may improve T2DM by lowering serum glucose levels.<sup>14</sup>

Hooper first investigated heat therapy's effects in T2DM patients in 1999.<sup>15</sup> He found a significant decrease in mean fasting plasma glucose and glycated haemoglobin (HbA1c) levels and improvements in body weight in eight T2DM individuals after taking a daily hot tub bath for 3 weeks. Since that report, a handful of studies investigated chronic passive heating on glycaemic control in T2DM patients. Some studies focused on obese individuals with a relatively small subgroup of T2DM patients.<sup>16 17</sup>

Ely *et al.*<sup>18</sup> investigated heat therapy in women with polycystic ovary syndrome, commonly associated with obesity and insulin resistance. They found improvements in whole-body glucose uptake, insulin sensitivity and insulin signalling after 30 times 1-hour hot tub sessions for 8–10 weeks. In another study, they also experienced beneficial changes in cardiovascular risk profile.<sup>19</sup>

Further studies have also reported positive effects of chronic heating (hot water immersion or heat chamber therapy) in fasting insulin, serum glucose concentration and blood pressure in overweight individuals.<sup>7 20</sup>

A mild abdominal electrical stimulation with heat shock was investigated in obese type 2 diabetic patients in a prospective randomised trial by Kondo.<sup>21</sup> They found significantly improved visceral adiposity, glycaemic control, insulin resistance, systemic inflammation, renal function, hepatic steatosis and lipid profile after use.

To date, no randomised control trial has investigated the effect of chronic whole-body passive heating (heat therapy) on glycaemic control, focusing on T2DM patients.

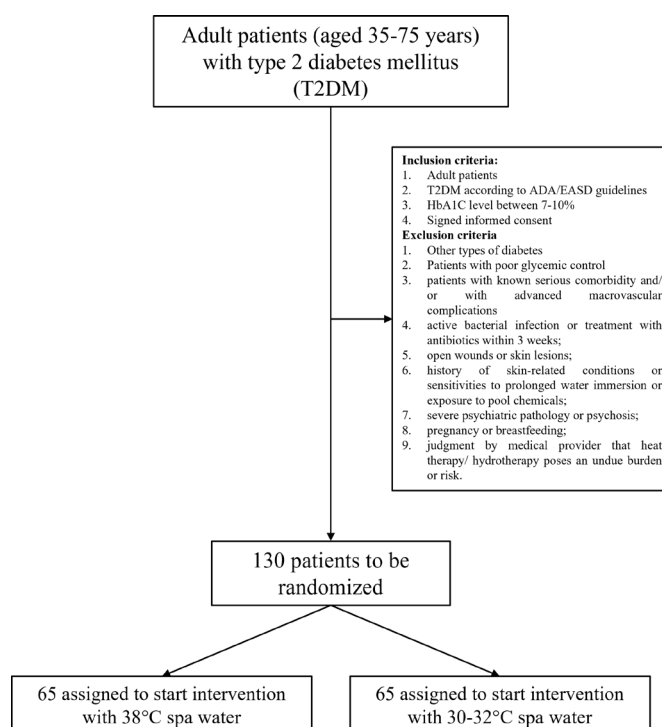
## Objectives

This study aims to determine the effects of regular whole-body passive heating on cardiovascular and cardiometabolic health in type 2 diabetic patients. We hypothesise that regular passive heating via hot water immersion will improve these patients' glycaemic and cardiovascular states. Our second goal is to investigate the potential mechanisms underlying the beneficial action of heating. These findings might demonstrate that heat therapy could be an alternative or supplemental intervention to improve the metabolic and cardiovascular state in type 2 diabetes.

## METHODS AND ANALYSIS

### Study design and intervention

The study is a prospective, randomised, two-arm controlled clinical trial. The patient recruitment will be performed at the 2nd Department of Internal Medicine and Nephrological, Diabetological Center (University of Pécs, Medical School) and in Harkány Thermal Rehabilitation Centre in Hungary. We will enrol eligible adult patients with T2DM who consent to participate in this study. They will be randomised into two groups. The interventional group (A) will undergo repeated whole-body passive heating in 38°C natural thermal mineral water. Participants in the control group (B) are going to dip in thermoneutral natural thermal mineral water (30°C–32°C) bath following the same process as in the



**Figure 1** Trial flowchart. ADA, American Diabetes Association; EASD, European Association for the Study of Diabetes; HbA1C, glycated haemoglobin; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

	ENROLLMENT	ALLOCATION	INTERVENTION				CLOSE-OUT
TIMEPOINT	Within 3 weeks	Day 0	Day 1	Week 4	Week 8	Week 12	Final visit < 48 h after the last intervention
ENROLLMENT:							
Eligibility screen	X						
Informed consent	X						
Allocation		X					
INTERVENTIONS:							
Intervention with 38°C spa water				←→			
Control with 30-32°C spa water				←→			
Assessment of adverse events				←→			
ASSESSMENTS:							
Questionnaire A		X					
Questionnaire B				X	X		X

**Figure 2** Schedule of enrolment, interventions and assessments.

interventional group (figure 1). During the intervention, the patients will be asked to continue their daily routine.

Participants' baseline data (medical history, current treatment, anthropometric data) will be recorded after informed consent and randomisation (figure 2). We will perform a baseline routine laboratory examination after a 12-hour fasting and functional analyses. Laboratory assessments will be repeated on weeks 4 and 8 and close-out. The final follow-up will be carried out after the last intervention on week 12.

### Trial organisation, committee and boards

This trial's guarantor is the Institute for Translation Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary. To date, the institute has started several high-quality clinical trials in the field of gastroenterology, intensive care medicine and COVID-19.<sup>22</sup>

The steering committee (SC) will be led by PH (gastroenterologist, internal medicine specialist) and LV (basic research specialist). The members will be ZE (internal medicine specialist, nephrologist), JS (internal medicine specialist, nephrologist), NN (balneotherapy specialist), BE (multidisciplinary unit specialist), SV (clinical research specialist), IW (diabetologist, nephrologist, internal medicine specialist), NF (biostatistical specialist). SC will make the relevant decisions during the study according to participation and dropouts.

The international advisory board (ITAB) will include PH and PG, who will provide independent external advice and guidance on strategic matters. In addition, board members provided important professional advice.

The independent data management board (IDMB) will ensure proper data handling.

### Study protocol development

The SC and ITAB members designed the study protocol following the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials 2013 Statement (online supplemental file 1).<sup>23</sup>

We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the already published trials on this topic. The results of which were used in the planning of this trial.<sup>24</sup>

### Patient and public involvement

Three patients who would have been eligible for the study with T2DM were invited to the study protocol development. All were provided detailed information on the study, including the complete protocol. In addition, they advised the following: (1) all of them understood the protocol and expressed that they would participate in the study, (2) highlighted the importance of proper organisation of the daily visits to Harkány, (3) in this respect, they would consider the duration of the intervention feasible and (4) they would agree on the performed examinations and the number of biological sample collection. We have revised and modified the original protocol accordingly.

### Study population

All eligible patients with T2DM<sup>25</sup> from the outpatient care of the 2nd Department of Internal Medicine and Nephrological, Diabetological Center (University of Pécs, Medical School) or patients under rheumatological treatment in Harkány Thermal Rehabilitation Centre will be informed about the possibility to take part in the trial. After the physician delineates the study design and intervention, patients should confirm their intention to participate by signing the written informed consent.

The inclusion criteria will be: (1) male and female patients between 35 and 75 years; (2) patients with type 2 diabetes diagnosed according to the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes guidelines<sup>25</sup>; (3) serum HbA1c level between 7% and 10% (53–86 mmol/mol); (4) signed written informed consent form (online supplemental file 2).

The exclusion criteria will be: (1) other type of diabetes mellitus; (2) patients with poor glycaemic control or unstable diabetes<sup>26</sup>; (3) patients with known serious comorbidity and/or with advanced macrovascular complications in particular: cardiovascular (acute coronary diseases and/or transient ischaemic attack, stroke (in the last 6 months), severe heart failure (New York Heart Association (NYHA) III–IV), severe cardiac arrhythmia, malignancy diagnosed within 5 years (except successfully treated non-melanoma skin cancer), liver cirrhosis (Child-Pugh B and C), end-stage renal disease (estimated glomerular filtration rate (eGFR)<15 mL/min), uncontrolled endocrine, gastrointestinal, rheumatological, pulmonary etc, diseases, patients with epilepsy; (4) active bacterial infection or treatment with antibiotics within 3 weeks; (5) open wounds or skin lesions; (6) history of skin-related conditions or sensitivity to prolonged water immersion or exposure to pool chemicals; (7) severe psychiatric pathology or psychosis; (8) pregnancy or breastfeeding; (9) judgement by medical provider that heat therapy/ hydrotherapy poses an undue burden or risk; (10) participating in other ongoing clinical trials; (11) heat or balneotherapy in the past 3 months; (12)



morbid obesity (body mass index  $>40 \text{ kg/m}^2$ ); (13) steroid treatment; (14) active autoimmune diseases; (15) COVID-19 in the past 3 months.

### Baseline assessments

Eligible participants' baseline evaluation will be performed at the 2<sup>nd</sup> Department of Internal Medicine and Nephrological, Diabetological Center.

A medical history will be recorded, and a physical examination and evaluation of the current status will be performed. The patients' T2DM status will be investigated thoroughly. Possible microvascular and macrovascular complications will be evaluated. We will use the Diabetic Neuropathy Symptom Score, measurement of current perception threshold (performed with neurometer),<sup>27</sup> and 128 Hz tuning fork to assess peripheral neuropathy. A Neuropad will be used for the measurement of autonomic neuropathy.<sup>28</sup> Furthermore, blood pressure evaluation and electrocardiography will be performed. We will also perform arterial stiffness measurement through carotid-femoral pulse wave velocity measurement. After enrolment, an obstructive sleep apnea assessment and 24-hour blood pressure monitoring will be carried out. Meanwhile, overnight pulse oximetry will determine a patient's cardiopulmonary status.

Laboratory analyses will be performed at the Department of Laboratory Medicine (University of Pécs, Medical School). First, a blood sample for routine blood examination will be taken after an overnight fasting period. The measured parameters will be the following: complete blood count, fasting plasma glucose, sodium ( $\text{Na}^2+$ ), potassium ( $\text{K}^+$ ), blood urea nitrogen, creatinine, eGFR, total protein, serum albumin, bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphate, lactate dehydrogenase, gamma-glutamyl transferase (GGT), total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglyceride, HbA1c, fasting plasma insulin, high-sensitivity C reactive protein, coagulation panel, iron, transferrin, transferrin saturation, ferritin, uric acid, interleukin 6.

Similarly, urine analysis will be carried out for the following parameters: urine routine test, albumin, glucose and ketones. Furthermore, albumin/creatinine, protein/creatinine ratio and fractional excretion of amino acids will be measured.

At the 2<sup>nd</sup> Department of Internal Medicine and Nephrological, Diabetological Center's Laboratory, the following will be measured: orthotyrosine, metatyrosine and paratyrosine levels to determine the degree of oxidative stress.

LipidArt, Szeged, Hungary, will carry out these measurements using a previously published methodology. High-sensitivity shotgun mass spectrometry will be used to characterise the lipidome of plasma and polymorphonuclear blood cells.<sup>29 30</sup> The HSP and insulin signalling-related gene expression will be determined from polymorphonuclear cells.<sup>31</sup>

Health-related quality of life (QoL) will be assessed using the health survey short form-36.<sup>32</sup>

QoL assessment and the enlisted examinations mentioned above will be repeated in the same way within 48 hours after the last bath session. Laboratory parameter measurements will be performed at baseline on weeks 4, 8 and 12.

### Randomisation

Eligible patients will be randomised to the two intervention groups after signing the written informed consent. The participants' allocation to the different groups will be based on predefined randomisation lists generated by a computer programme. The IDMB will prepare the distribution sequence with a block size of four and an allocation ratio of 1:1.

### Blinding

Due to the interventions' characteristics (warm and thermoneutral water), blinding participants is not feasible. Physicians and outcome assessors remain blinded, except for the healthcare personnel providing the interventions. Trial statisticians will be blinded to treatment groups during data analyses.

### Interventions

The interventions will be performed at Harkány Thermal Rehabilitation Centre. Participants can wear their regular swimsuits for the interventions. We will use pure natural thermal mineral water without any herbs or medicines. See characteristics of the natural thermal mineral water below.

Both the intervention and control groups will receive 60 sessions of whole-body baths. We will use 38°C natural thermal mineral water in the intervention group. Thermoneutral natural thermal mineral water (30°C–32°C) will be used in the controls. Each session will last 30 min. The sessions will be performed once daily for 12 consecutive weeks, except on the weekends. Each session begins 1–2 hours after a light meal. Participants will be asked to refrain from physical exertion during the immersion. Baseline parameters will be reassessed in both groups on the day after the last session.

The rationale for using 38°C water is a probable heating effect on body temperature. Based on an internal analysis of the Harkány Thermal Rehabilitation Centre, using natural thermal mineral water of 38°C will elevate patients' core temperature by an average of 1°C. We will monitor the patients' core temperature with an infrared forehead thermometer. According to prior testing, this body temperature measurement method is suitable for in situ adjustments of the patients' immersion temperature to achieve a body temperature increase of at least 1°C.

Before and during each intervention, a physician will supervise the patients for safety issues. In addition, before each intervention, a standard physical examination (arterial blood pressure, heart rate and finger-stick glucose monitoring) will be performed. In T2DM patients with



insulin therapy, the daily insulin requirement will be calculated based on glucose monitoring.

During the study period, the participants will be asked to continue their daily activities without any new weight reduction procedure or change in their diet. We will also ask them to continue their usual treatment for T2DM and other comorbidities.

### Composition of mineral water of Harkány

Harkány is a city located in the Southern Transdanubia region in Hungary. The medical water rich in sulfur was discovered 150 years ago. Since then, the number of tourists visiting the spa of Harkány has reached one million people yearly. The average temperature of the natural thermal mineral water when reaching the surface is 62.5°C, which can be tempered to 38°C and 30°C–32°C used in our study. The water temperature will be continuously monitored. Mineral content of the water is about 1000 mg/L, with the following composition: sodium 150 mg/L, ammonium 1.53 mg/L, calcium 51 mg/L, magnesium 15 mg/L, iron 0.05 mg/L, potassium 12.0 mg/L, total cations: 230.1 mg/L, chloride 110 mg/L, bromide 0.32 mg/L, iodide 0.07 mg/L, fluoride 1.19 mg/L, bicarbonate 565 mg/L, sulfide 12.1 mg/L, total phosphate 0.16 mg/L, total anions: 689 mg/L, metaboric acid 6.6 mg/L, silicic acid 54 mg/L, free sulfuric acid 170 mg/L (see <https://harkanyfurdo.hu/en/spa/thermal>).

### Endpoints

#### Primary outcome

The primary efficacy endpoint will be the absolute change of HbA1c level between baseline and 12 weeks. It will be compared between the interventional and control groups. On the other hand, the primary safety endpoint will be the intervention-related adverse events. We will assess adverse events from enrolment to the final visit.

#### Secondary outcomes

The following secondary endpoints will be examined: (1) absolute change in HbA1c level at 4 and 8 weeks compared with baseline; (2) change in fasting plasma glucose; (3) change in fasting insulin and Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance in patients treated with oral antidiabetic drugs; (4) decrease of daily insulin dose in subjects treated with insulin; (5) change in body mass index; (6) changes in cardiovascular parameters (blood pressure, pulse, arterial stiffness); (7) potential detectable change in measurable microvascular complications of T2DM (eg, albuminuria, or measurement of neuropathy); (8) fasting liver enzymes (alkaline phosphatase, alanine transaminase, aspartate transaminase, GGT), the lipid panel (ie, total cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol, triglycerides); (9) changes in renal function (GFR, creatinine level), (10) modification of thrombocyte aggregation; (11) changes in markers of (micro)inflammation; (12) alteration of HSP expression and insulin signalling in polymorphonuclear cells; (13) analysis of the lipidom of plasma and polymorphonuclear

cells; (14) change in obstructive sleep apnea, overnight pulse oximetry and 24-hour blood pressure monitoring.

We will assess each secondary outcome from baseline to 4, 8 and 12 weeks.

### Data collection and management

Data collection will be continuous during the study, and we will use predefined questionnaires (see [figure 2](#) and online supplemental files 3 and 4). Paper-based documentation containing personal data can only be accessed by those directly involved in the research. After data collection, patients' data will be stored electronically and anonymously using electronic case report forms (eCRF). The IDMB will handle the data. The investigators will ensure that the data in the eCRF are accurate, complete and legible. Data from completed eCRFs will be validated in four steps. Missing data will be referred to the investigators.

### Biological sample collection

For collecting biological samples, signed informed consent is required from every patient. During routine laboratory measurement, additional blood samples (serum and plasma samples) will be collected at the time of the enrolment and after 4, 8 and 12 weeks. The biobank of the Institute for Translational Medicine will be used to store samples. The samples will be stored in a –80°C freezer and marked with a personal identification number given at the study entry. The blood samples can be used for the analysis of additional laboratory parameters later if they are required.

### Safety and adverse events

Participants will be under continuous medical control during and at least 30 min after the intervention to prevent adverse events. The following mild and moderate adverse events can appear: (1) allergic reaction to mineral water, (2) dry and itchy skin, (3) weakness or fatigue due to hot water, (4) skin burn can appear, however with continuous monitoring of the thermal water this can be prevented. On the other hand, a sudden decrease in systolic blood pressure can occur because warm water can deteriorate cardiac baroreceptor sensitivity.<sup>33</sup> We note that a hypotensive syncope causing sudden death by drowning was reported as a severe adverse event in a previous study.<sup>34</sup>

All the participants will be asked to leave the bath if they feel it is too hot. When feeling dizzy after leaving the tub, participants will be asked to stay seated until they can walk safely again. At the end of each session, we will measure participants' blood pressure and pulse rate.

In case of any adverse change in the participant's status or occurrence of serious adverse events, the intervention should be stopped immediately, and the cause of the symptom must be evaluated and treated.

Physicians will report the adverse event on a separate form, which must be sent to the SC. The SC will discuss it, and if it is confirmed as a real adverse event, it will be

presented to the relevant institutional and national ethics committee (<http://www.ett.hu/tukeb.htm>).

### Withdrawal from the study

IDMB, participants and investigators can submit a request for dropout from the perprotocol analysis. SC will discuss every filed case and decide not to include the participant in the per-protocol analysis based on the available information. Drop out of the study subjects from per-protocol analysis occurs if: (1) any disturbing factor appears that makes the participant unable to continue the intervention, (2) if the number of completed interventions is less than 80% of the planned total (missed interventions or the duration of the intervention is less than 20 min), (3) serious adverse event occurs that prevents the participant from continuing the intervention, (4) sudden death.

### Sample size and interim analysis

The IDMB and the biostatistical specialist calculated the sample size before starting the trial. Based on the systematic literature search, we have chosen the eligible trial articles dealing with heat therapy in patients with T2DM as a reference. Olah *et al.*<sup>16</sup> in a randomised trial on 20 patients with T2DM, found a mean HbA1c change of 1.1% (SD 0.61) in the intervention group and 0.98% (SD 0.52) in the control group after a 3-week follow-up period. On the other hand, based on the study of Hirst *et al.*,<sup>35</sup> 12 weeks after the intervention, we can assume a 2.54 times higher change in the HbA1c level in both groups.

Based on this set-up with a dropout rate of 20%, 80% power, and 95% significance level, we calculated a sample size of 65 for both groups. An interim analysis will be performed at 50% of the estimated sample size for the primary outcome. For the reassessment of the intervention duration, the analysis for the primary outcome will be carried out for the 4-week and 8-week HbA1c changes.

A safety analysis will be performed at 10% of the required sample size.

### Statistical analysis

For endpoints, the intention-to-treat analysis will be the primary choice. A perprotocol analysis will be carried out for the primary and secondary endpoints. Baseline patient and disease characteristics will be analysed using descriptive analysis. Continuous variables will be described by mean, median, SD, ranges and categorical by absolute and relative frequencies.  $\chi^2$  tests will be applied to compare proportions between the different groups. Mean changes with SD for baseline to end-of-study visit and between interventional groups will also be presented. Descriptive statistics and individual listings of adverse events will also be shown for safety data.

The following subgroups will be made during the statistical analysis: (1) gender, (2) ages (<45 years, 45–60 years, 60–75 years), (3) body mass index (<20, 20–24.9, 25–29.9, 30–35, >35), (4) duration of the T2DM and (5) T2DM treatment.

Statistical analysis will be performed using SAS V.9.2 or SPSS V.19 (or later) statistical packages.

### Trial duration

The trial's planned starting date is 1 September 2022 and the end date is 31 August 2023.

### Additional information and plans

We will store blood samples from all participants for future laboratory analyses and build up a biobank for later clinical trials and basic science research. Participant consent is required for the collected samples. Also, long-term follow-up of enrolled participants is possible. The durability of heat therapy requires further studies.

### ETHICS AND DISSEMINATION

The study has been approved by the Scientific and Research Ethics Committee of the Hungarian Medical Research Council (818-2/2022/EÜIG). Written informed consent is required from all participants. The study will be performed based on the Declaration of Helsinki and the principles of International Committee on Harmonization of Good Clinical Practice (ICH-GCP) guidelines. We will disseminate our results to the medical community and will publish our results in peer-reviewed journals.

### Author affiliations

<sup>1</sup>2nd Department of Internal Medicine, University of Pecs Medical School, Pécs, Hungary

<sup>2</sup>Institute for Translational Medicine, Szentágotthai Research Centre, University of Pecs Medical School, Pécs, Hungary

<sup>3</sup>Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>4</sup>Institute of Bioanalysis, University of Pecs Medical School, Pécs, Hungary

<sup>5</sup>LipidArt, Szeged, Hungary

<sup>6</sup>Institute of Biochemistry and Medical Chemistry, University of Pecs Medical School, Pécs, Hungary

<sup>7</sup>Harkány Thermal Rehabilitation Centre, Harkány, Hungary

<sup>8</sup>Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Department of Medicine, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA

<sup>9</sup>Department of Molecular and Integrative Physiology, University of Kansas School of Medicine, Kansas City, Kansas, USA

<sup>10</sup>Division of Pancreatic Diseases, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

**Contributors** All authors were involved in the study design, edited, read and approved the final manuscript. PH and LV conceptualised the study. FD, JS and ZE performed the systematic literature search. JS, ZE, SV and BE designed the study and wrote the manuscript. NN and IP provided important background on the intervention. LV, ZT, ZB, MP, IP, PG and GB wrote the basic research part of the protocol. NF performed the sample size calculation and will manage the safety and interim analysis. PH and PG are members of the international advisory board. The head of the steering committee will be PH. The members will be ZE, JS, IW, NN, BE, SV, LV and NF.

**Funding** The study is financially sponsored by an Economic Development and Innovation Operative Program Grant (GINOP-2.3.4-15-2020-00010, Competence Center for Health Data Analysis, Data Utilisation and Smart Device and Technology Development at the University of Pécs) cofinanced by the European Union (European Regional Development Fund) within the framework of the Széchenyi 2020 Program.

**Competing interests** None declared.

**Patient and public involvement** Patients and/or the public were involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research. Refer to the Methods and analysis section for further details.

**Patient consent for publication** Not applicable.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Supplemental material** This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

**ORCID iD**

Péter Hegyi <http://orcid.org/0000-0003-0399-7259>

## REFERENCES

- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, *et al.* 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
- Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1771–6.
- Salas-Salvado J, Diaz-López A, Ruiz-Canela M, *et al.* Effect of a lifestyle intervention program with Energy-Restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: one-year results of the PREDIMED-Plus trial. *Diabetes Care* 2019;42:dc180836.
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, *et al.* Physical Activity/Exercise and diabetes: a position statement of the American diabetes association. *Diabetes Care* 2016;39:2065–79.
- Brunt VE, Howard MJ, Francisco MA, *et al.* Passive heat therapy improves endothelial function, arterial stiffness and blood pressure in sedentary humans. *J Physiol* 2016;594:5329–42.
- Hoekstra SP, Bishop NC, Leicht CA. Elevating body temperature to reduce low-grade inflammation: a welcome strategy for those unable to exercise? *Exerc Immunol Rev* 2020;26:42–5.
- Hoekstra SP, Bishop NC, Faulkner SH, *et al.* Acute and chronic effects of hot water immersion on inflammation and metabolism in sedentary, overweight adults. *J Appl Physiol* 2018;125:2008–18.
- Krause M, Ludwig MS, Heck TG, *et al.* Heat shock proteins and heat therapy for type 2 diabetes: pros and cons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:374–80.
- Gupte AA, Bomhoff GL, Swerdlow RH, *et al.* Heat treatment improves glucose tolerance and prevents skeletal muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Diabetes* 2009;58:567–78.
- Bathaie SZ, Jafarnejad A, Hosseinkhani S, *et al.* The effect of hot-tub therapy on serum Hsp70 level and its benefit on diabetic rats: a preliminary report. *Int J Hyperthermia* 2010;26:577–85.
- Karpe PA, Tikoo K. Heat Shock Prevents Insulin Resistance-Induced Vascular Complications by Augmenting Angiotensin-(1-7) Signaling. *Diabetes* 2014;63:1124–39.
- Hooper PL, Balogh G, Rivas E, *et al.* The importance of the cellular stress response in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell Stress Chaperones* 2014;19:447–64.
- Nava R, Zuhl MN. Heat acclimation-induced intracellular Hsp70 in humans: a meta-analysis. *Cell Stress Chaperones* 2020;25:35–45.
- Escribá PV, Busquets X, Inokuchi J-ichi, *et al.* Membrane lipid therapy: modulation of the cell membrane composition and structure as a molecular base for drug discovery and new disease treatment. *Prog Lipid Res* 2015;59:38–53.
- Hooper PL. Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:924–5.
- Oláh M, Koncz Ágnes, Fehér J, *et al.* The effect of balneotherapy on antioxidant, inflammatory, and metabolic indices in patients with cardiovascular risk factors (hypertension and obesity)—a randomised, controlled, follow-up study. *Contemp Clin Trials* 2011;32:793–801.
- Koçak FA, Kurt EE, Milletli Sezgin F, *et al.* The effect of balneotherapy on body mass index, adipokine levels, sleep disturbances, and quality of life of women with morbid obesity. *Int J Biometeorol* 2020;64:1463–72.
- Ely BR, Clayton ZS, McCurdy CE, *et al.* Heat therapy improves glucose tolerance and adipose tissue insulin signaling in polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019;317:E172–82.
- Ely BR, Francisco MA, Halliwill JR, *et al.* Heat therapy reduces sympathetic activity and improves cardiovascular risk profile in women who are obese with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019;317:R630–40.
- Pallubinsky H, Phielix E, Dautzenberg B, *et al.* Passive exposure to heat improves glucose metabolism in overweight humans. *Acta Physiol* 2020;229:e13488.
- Kondo T, Goto R, Ono K, *et al.* Activation of heat shock response to treat obese subjects with type 2 diabetes: a prospective, frequency-escalating, randomized, open-label, triple-arm trial. *Sci Rep* 2016;6:35690.
- Hegyi P, Petersen OH, Holgate S, *et al.* Academia europa position paper on translational medicine: the cycle model for translating scientific results into community benefits. *J Clin Med* 2020;9:1532.
- Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- Sebők J, Édel Z, Váncsa S, *et al.* Heat therapy shows benefit in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2021;38:1650–9.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–701.
- Mamo Y, Bekele F, Nigussie T, *et al.* Determinants of poor glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus in Jimma University medical center, Jimma zone, South West Ethiopia: a case control study. *BMC Endocr Disord* 2019;19:91.
- Pitei DL, Watkins PJ, Stevens MJ, *et al.* The value of the Neurometer in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabet Med* 1994;11:872–6.
- Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, *et al.* The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2008;51:1046–50.
- Péter M, Török W, Petrovics-Balog A, *et al.* Cerebrospinal fluid lipidomic biomarker signatures of demyelination for multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome. *Sci Rep* 2020;10:18380.
- Szücs G, Sója A, Péter M, *et al.* Prediabetes induced by Fructose-Enriched diet influences cardiac lipidome and proteome and leads to deterioration of cardiac function prior to the development of excessive oxidative stress and cell damage. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:1–21.
- Boyko AA, Azhikina TL, Streltsova MA, *et al.* Hsp70 in human polymorphonuclear and mononuclear leukocytes: comparison of the protein content and transcriptional activity of HSPA genes. *Cell Stress Chaperones* 2017;22:67–76.
- Á C, Nagy Z, Varga Z. Patient satisfaction survey with SF-36 questionnaire, validation of the Hungarian version. [Páciensmegelégedettség vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása]. *J Népegészségügy* 1999;80:4–19.
- Sugawara J, Tomoto T. Effects of short-term warm water immersion on cardiac baroreflex sensitivity in healthy men. *J Physiol Sci* 2020;70:1.
- Nagasawa Y, Komori S, Sato M, *et al.* Effects of hot Bath immersion on autonomic activity and hemodynamics: comparison of the elderly patient and the healthy young. *Jpn Circ J* 2001;65:587–92.
- Hirst JA, Stevens RJ, Farmer AJ. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 diabetes following a medication change. *PLoS One* 2014;9:e92458.





## SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents\*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
<b>Administrative information</b>			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	1
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	2
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	2
Protocol version	3	Date and version identifier	1
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	12
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	12
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	1
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	12
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	12

**Introduction**

Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	4
	6b	Explanation for choice of comparators	4
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	4-5
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	5

**Methods: Participants, interventions, and outcomes**

Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	6
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	7, Figure 1
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	8-9
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	8-9
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	8-9
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	8-9
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	9-10
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	Figure 2

Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	11
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	7

### Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)

#### Allocation:

Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	8
Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	8
Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	8
Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	8
	17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	8

### Methods: Data collection, management, and analysis

Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	7, 10
	18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	7, 10



Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	10
Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	11
	20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	11
	20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	11
<b>Methods: Monitoring</b>			
Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed	11
	21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	11
Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	10
Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	-
<b>Ethics and dissemination</b>			
Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	2
Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	-

Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	7
	26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	7
Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	10
Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	12
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	11, 13
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	-
Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	11
	31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	11
	31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	11
<b>Appendices</b>			
Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	Supplementary file 2
Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	10

\*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "[Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](#)" license.

## BELEEGYEZŐ NYILATKOZAT MINTAVÉTEL

(18 évnél idősebb cselekvőképes/ korlátozottan cselekvőképes/ cselekvőképtelen személy)

### A kutatás azonosító adatai

A kutatás címe: „Hőterápia hatása a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben (HEATED vizsgálat): randomizált, kétkarú klinikai vizsgálat”

Kutatásvezető: Dr. Hegyi Péter, témavezető, Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, 7624 Pécs, Szigeti utca 12.

A kutatás megkezdéséhez szükséges etikai engedélyt a Nemzeti Népegészségügyi Központ Egészségügyi Igazgatási Főosztálya (NNK EÜIG) adta ki, az alábbi iktatószámmal:

Intézmény: .....

Tájékoztatást végző személy

Név: .....

Beosztás: ..... Munkakör: .....

Résztvevő

Név: ..... Születési hely, idő: .....

TAJ szám: ..... E-mail: .....

Telefonszám: ..... Lakcím: .....

- A csatolt tájékoztatót a mintavételről elolvastam, megértettem, így hozzájárulok ahhoz, hogy:
- a fent említett intézmény megbízottai tőlem – a tájékoztatóban előre meghatározott mennyiségben és minőségben – mintát vegyenek,
- a genetikai mintám és az abból származó adatok anonimizált módon tárolásra kerüljenek,
- a biobankban vagy archivált gyűjteményben elhelyezett adatok tudományos céllal feldolgozásra kerüljenek, és azok szakdolgozatban vagy tudományos írásban, a résztvevők nevének említése nélkül közölve legyenek,
- a genetikai mintám kutatási céllal felhasználásra kerüljenek, továbbá,



- hogy a megfelelő hatóságilag szabályozott ellenőrzés mellett a vizsgálati eredmények és a minták más hazai vagy külföldi kutatókhoz továbbítva legyenek, akik ezeket előre meghatározott kutatásfejlesztési célra felhasználhatják, valamint ahhoz, hogy
- a kutatási célú genetikai vizsgálat eredménye - amennyiben az rám vagy hozzátartozóimra nézve egészségügyileg fontos információt tartalmaz - és a kutatás kapcsán elérhetőségeim valamelyikén a vizsgálat munkatársai megkeressenek.

Ezennel kijelentem, hogy önként döntöttem a mintavétel és mintáim biobankban történő elhelyezése mellett.

Tudatában vagyok, hogy e hozzájárulás önkéntes, amelyet szóban vagy írásban bármikor visszavonhatok.

A jelen nyilatkozatban foglaltakat megértettem, tudomásul vettem és aláírással hitelesítem.

Dátum: .....

.....  
**tájékoztatót végző orvos aláírása** **résztvevő aláírása**

Amennyiben a vizsgálatba bevonni kívánt személy, illetve a korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen személy esetén a törvényes képviselő nem tud olvasni, két tanú együttes jelenlétét kell biztosítani a beleegyező nyilatkozathoz szükséges tájékoztatás megadásánál. A tanúk aláírásukkal igazolják, hogy a bevonni kívánt személy, illetve törvényes képviselője számára minden lehetséges információt megadtak, és a bevonni kívánt személy illetve törvényes képviselője önkéntesen és befolyásolástól mentesen adta meg a beleegyező nyilatkozatát.

.....

1. tanú

.....

lakcím

.....

személyigazolvány száma

.....

2. tanú

.....

lakcím

.....

személyigazolvány száma

## BELEEGYEZŐ NYILATKOZAT

(18 évnél idősebb cselekvőképes/ korlátozottan cselekvőképes/ cselekvőképtelen személy)

### A kutatás azonosító adatai

A kutatás címe: „Hőterápia hatása a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben (HEATED vizsgálat): randomizált, kétkarú klinikai vizsgálat”

Kutatásvezető: Dr. Hegyi Péter, témavezető, Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, 7624 Pécs, Szigeti utca 12.

A kutatás megkezdéséhez szükséges etikai engedélyt a Nemzeti Népegészségügyi Központ Egészségügyi Igazgatási Főosztálya (NNK EÜIG) adta ki, az alábbi iktatószámmal:

**Intézmény:**

**Tájékoztatást végző személy**

**Név:** .....

**Beosztás:** ..... **Munkakör:** .....

**Résztvevő**

**Név:** ..... **Születési hely, idő:** .....

**TAJ szám:** ..... **E-mail:** .....

**Telefonszám:** ..... **Lakcím:** .....

1. Elolvastam és megértettem a tájékoztató adatlapot, lehetőségem volt kérdéseket feltenni és azokra mindenben kielégítő választ kaptam.
2. Kijelentem, hogy a vizsgálatban szabad elhatározásomból veszek részt, bármikor szabadon, akár szóban, akár írásban visszaléphetek és ez sem a kezelésemet, sem a jogaimat nem fogja befolyásolni.
3. Tudomásul veszem, hogy a rám vonatkozó orvosi feljegyzések egy részébe a vizsgálatban résztvevő személyek betekintenek, ehhez hozzájárulok.
4. Beleegyezem, hogy a vizsgálatához történő adatgyűjtés során a rólam nyert adatok, eredmények, nevem és személyi adataim teljes titokban tartásával a későbbiekben tudományos elemzés és szakfolyóiratban publikáció céljára tárolásra, felhasználásra kerüljenek.
5. Tudomásul veszem, hogy a vizsgálatokban való részvételért anyagi juttatásban nem részesülök.



6. Tudomásul veszem, hogy a megfelelő, hatóságilag szabályozott ellenőrzés mellett a vizsgálati eredmények és a minták más hazai és külföldi kutatókhoz továbbíthatók, akik ezeket előre meghatározott kutatási célra felhasználhatják.
7. Hozzájárulok ahhoz, hogy a jövőben a kutatásban résztvevők a megadott elérhetőségiemen megkeressenek, a vizsgálathoz szükséges további információk beszerzése céljából.

Dátum: .....

.....

tájékoztatót végző orvos aláírása

.....

résztevő aláírása

Amennyiben a vizsgálatba bevonni kívánt személy, illetve a korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen személy esetén a törvényes képviselő nem tud olvasni, két tanú együttes jelenlétét kell biztosítani a beleegyező nyilatkozathoz szükséges tájékoztatás megadásánál. A tanúk aláírásukkal igazolják, hogy a bevonni kívánt személy, illetve törvényes képviselője számára minden lehetséges információt megadtak, és a bevonni kívánt személy illetve törvényes képviselője önkéntesen és befolyásolástól mentesen adta meg a beleegyező nyilatkozatát.

.....

1. tanú

.....

lakcím

.....

személyigazolvány száma

.....

2. tanú

.....

lakcím

.....

személyigazolvány száma





## BETEGTÁJÉKOZTATÓ

(18 évnél idősebb cselekvőképes/ korlátozottan cselekvőképes/ cselekvőképtelen személy)

**Tisztelt Hölgym/ Uram! Kedves Betegünk!**

Kérjük, olvassa el ezt a tájékoztatót, amelyben röviden összefoglaljuk a HEATED vizsgálatunkat, melyhez részvételi hozzájárulását kérjük.

### A kutatás azonosító adatai

A kutatás címe: „**Hőterápia hatása a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben (HEATED vizsgálat): randomizált, kétkarú klinikai vizsgálat**”

Kutatásvezető: Dr. Hegyi Péter, témavezető, Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, 7624 Pécs, Szigeti utca 12.

A kutatás megkezdéséhez szükséges etikai engedélyt a Nemzeti Népegészségügyi Központ Egészségügyi Igazgatási Főosztálya (NNK EÜIG) adta ki, az alábbi iktatószámmal:

### A kutatás célja és menete

Önnél kezelőorvosai 2-es típusú cukorbetegséget diagnosztizáltak és megfelel azoknak az előzetes feltételeknek, amelyek alapján Ön alkalmas lehet a vizsgálatban való részvételre.

A 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kezelésében több lehetőség áll rendelkezésünkre. A gyógyszeres kezelés mellett az életmódbeli változtatások hasonló fontossággal bírnak. Bizonyított, hogy a sport, a megfelelő diéta, a stressz kerülése javítja a cukorháztartást és kevesebb gyógyszer szedéséhez vezet. A fizikai aktivitáshoz hasonló módon a hőterápia is jótékony hatással bírhat T2DM javulásában. A hőterápia során a maghőmérséklet emelkedése jön létre, mely ún. stresszfehérjék (hőszokk fehérje) keletkezését eredményezi. Ezeknek a fehérjéknek több jótékony hatását írták le különböző betegpopulációkban, mint például reumatológiai betegségekben. Hasonló módon a T2DM javulására is vannak adatok különböző hőterápia után, viszont az irodalom nem egyértelmű erre vonatkozóan.

A kutatásunk célja a hőterápia vizsgálata T2DM-ben. Hipotézisünk szerint a hőterápia kiegészítő kezelés tud lenni a gyógyszeres terápia mellett. Ez előnyt jelenthet olyan kórcsoportokban, ahol nem megvalósítható a rendszeres intenzív fizikai aktivitás, megfelelő diéta. A vizsgálat során olyan információkhoz juthatunk, mely jelen betegség kezelésében jelentős fejlődéshez vezethetnek.

A vizsgálatba összes T2DM miatt kezelt, a vizsgálat beválogatási kritériumainak eleget tevő beteg beleegyezését kérjük a vizsgálatban való részvételhez. A részvétel minden tekintetben önkéntes, arra Önt senki nem kötelezheti, illetve döntésében nem befolyásolhatja.

A vizsgálatban való részvételbe beleegyezni a jelen Betegtájékoztató és a Beleegyező nyilatkozat aláírásával lehet. Önről bármilyen adatot csak a Beleegyező nyilatkozat aláírását követően lehet rögzíteni.

Ha beleegyezik a vizsgálatban való részvételbe, akkor sem kerül sor olyan orvosi beavatkozásra, vizsgálatra vagy soron kívüli ellenőrzésre, melyre egyébként a megfelelő ellátása érdekében nem lenne szükség.

A kérdés megválaszolására egy randomizált, kétkarú vizsgálatot terveztünk. Ez azt jelenti, hogy a résztvevőket véletlenszerűen két csoportra osztjuk. Az A csoportban a résztvevők 39 °C-os, míg a B csoportban 30-32 °C-os termálvizes kezelésben részesülnek. Erre az elrendezésre azért van szükség, mert hasonlításként elengedhetetlen egy kontroll csoport használata. A B csoportban használt vízhőmérséklet termoneutrálisnak számít, amit azt jelenti, hogy nem emeli a szervezet belső hőmérsékletét. Mindkét csoportban a fürdő fél órát tart és legfeljebb heti 5 alkalommal ismételhető. A vizsgálat mindkét csoportban 12 hétig tart, mivel a cukorháztartásban a változások pár hét után következnek be. Ebben a vizsgálatban körülbelül 130 olyan férfi és nő vesz majd részt, akik T2DM kezelésben részesülnek.

A termálvizes kezelésekre a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrumban kerül sor.

A kezelések megkezdése előtt ellenőrzik, hogy Ön alkalmas-e a vizsgálatban való részvételre. Miután aláírta a betegájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot, megkezdődik a gyógykezelés randomizálása (véletlenszerű kiválasztása), ami azt jelenti, hogy a számítógépes program által kiválasztott sorszámot és kezelést fogja kapni. A véletlenszerűen kiválasztott terápiás csoportok közül Ön kerülhet abba a csoportba, akiknél a 39 °C-os vagy a 30-32°C termálvizes kezelést használják.

Felvételkor Önnek a kezelőorvosa kérdéseket tesz fel korábbi betegségeire, jelenlegi panaszaira, tüneteire vonatkozóan. Megméri a testsúlyát, magasságát, vérnyomását, egyéb fontos paramétereit, valamint laboratóriumi vizsgálatokat végeznek. Ezen felül kivizsgálásra kerül a T2DM. A vizsgálat során a felvételkor elvégzett kivizsgálásokat megismételjük a 4., 8. és 12. héten, ezzel információt nyerünk a vizsgált paraméterek változásáról a kiinduló értékekhez képest. Minden kivizsgáláskor beleegyezés mellett vér és/vagy izomszövet gyűjtésére kerül sor. A vérmintákat a fent leírt időintervallumokban gyűjtjük, ezzel szemben az izomszövet gyűjtésére szolgáló biopsziára a vizsgálat indulásakor és az utolsó fürdő lejártaival kerül sor.

A vizsgálat során rendszeres orvosi megfigyelés alatt vannak a résztvevők, ezzel elkerülve a lehetséges szövődeményeket. Szövődeményként a melegvízre való túlérzékenység jelenhet meg, továbbá a hő hatására vérnyomásesés következhet be. Ezek kivédésére folyamatos megfigyelés alatt vannak a résztvevők.

A vizsgálat lezártaival a fent említett kivizsgálások és adatrögzítésre kerül sor.

### **Lehetséges és várható következmények**

Az Ön betegségének diagnózisára, kezelési tervére, gyógyulási idejére a tervezett kutatás nincs hatással, attól teljesen független, azonban fontos új információkkal szolgálhatnak a jövőben a betegség megállapításában és kezelésében egyaránt. Az adatrögzítéssel kapcsolatban várható kockázatok és kellemetlenségek Önt nem terhelik, a kutatásból kifolyólag előre nem látható események fellépésére nem kell számítania.

### Kockázatok és esetleges kár enyhítésének módja

Tekintettel arra, hogy a részvétel nem befolyásolja a betegellátás folyamatát, Ön kísérleti kezelést nem kap, illetve nem történik olyan vizsgálat, ami a gasztroenterológiai/sebészeti szakterületen ne lenne már ismert, a részvételnek specifikus kockázata nincs. A normál betegellátás folyamán fellépő kérdésekben a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjának Betegjogi képviselője tud segítséget nyújtani.

### Költségtérítés

A kutatásban való részvételért a vizsgálatban lévő betegek juttatásban nem részesülnek.

### Adatkezelés

A vizsgálat során rögzítjük a vizsgálat alatti és az azt követő klinikai adatokat, melyeket természetesen az orvosi titoktartásnak megfelelően bizalmasan kezelünk. A felmérésből készülő tanulmányokban az adatok név nélkül, összesített formában fognak szerepelni, azokból az egyes személyekre visszakövetkeztetni nem lehet. Ön minden tekintetben anonim marad és az adatkezelés a személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló törvény alapján történik.

Az adatvédelemben irányadó hatályos jogi szabályozások Az Európai Parlament és a Tanács a természetes személyeknek a személyes adatok kezelése tekintetében történő védelméről és az ilyen adatok szabad áramlásáról, valamint a 95/46/EK rendelet hatályon kívül helyezéséről szóló 2016/679 rendelete európai szinten szabályozza a magánszemélyek személyes adatainak kezelését és védelmét. 2011. évi CXII. törvény az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról, a 2018. július 01-től hatályos módosítással. 1997. évi XLVII. törvény az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről.

A vizsgálatban gyűjtött adatok kezelője a Pécsi Tudományegyetem. Az egyetem adatvédelmi tisztviselője Dr. Szőke Gergely László, e-mail: [adatvedelem@pte.hu](mailto:adatvedelem@pte.hu), Tel.: (72) 501 599 / 23321 mellék. Az egyetem egészségügyi adatvédelmi tisztviselője Dr. Románcz Erzsébet, e-mail: [romancz.erszebet@pte.hu](mailto:romancz.erszebet@pte.hu), Tel.: (72) 533 133 / 33018 mellék.

A PTE az adatkezelő szerződésben meghatározott feltételekkel további adatfeldolgozókat vehet igénybe az adatok elektronikus tárolására és a GDPR szabályainak betartásával történő adattovábbításra. Az etikai engedély beadásakor az alábbi két adatfeldolgozó vesz részt a fenti folyamatokban:

- 1) Transzlációs Medicina Alapítvány, 6725 Szeged, Pálfy u. 52/d.
- 2) Digital Kft., 6723 Szeged, Csongrádi sgt. 83.

Adatkezeléssel kapcsolatban panaszt nyújthat be az adatvédelmi felügyeleti hatósághoz, illetve adatkezelési jogainak megsértése esetén bírósághoz fordulhat. Magyarországon az adatvédelmi felügyeleti hatóság a Nemzeti Adatvédelmi és Információszabadság Hatóság (1125 Budapest, Szilágyi Erzsébet fasor 22/C; telefonelérhetőség: 06-1- 391-1400, e-mail: [ugyfelszolgalat@naih.hu](mailto:ugyfelszolgalat@naih.hu), weboldal: [www.naih.hu](http://www.naih.hu)).

### Beleegyezés

Természetesen amennyiben Ön nem szeretne a kutatásban részt venni, akkor döntését tiszteletben tartjuk és megnyugtatójuk, hogy ez a további kezelésére, illetve az Önnel való bánásmódra semmilyen hatással nem lesz. Önnek bármikor lehetősége van a vizsgálat

menetéről, eredményéről érdeklődni a kutatás vezetőjénél, akinek elérhetőségéről tájékoztatást kap.

Amennyiben az említett vizsgálatokkal kapcsolatban kérdése lenne, úgy kérem, forduljon kezelőorvosához bizalommal. A későbbiekben, ha szeretné tudni a vizsgálatok menetét és a kutatási projekt előrehaladását, úgy érdeklődjön Dr. Péterfi Zoltánnál ([peterfi.zoltan@pte.hu](mailto:peterfi.zoltan@pte.hu)) vagy kezelőorvosánál.

A tájékoztatót elolvastam és megértettem, a kérdéseimre megfelelő válaszokat kaptam. A tájékoztató egy példányát átvettem.

Dátum: .....

A tájékoztatást végző orvos aláírása: .....

A tájékoztatást végző orvos neve: .....

Dátum: .....

A résztvevő aláírása: .....

A résztvevő neve: .....

Amennyiben a vizsgálatba bevonni kívánt személy, illetve a korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen személy esetén a törvényes képviselő nem tud olvasni, két tanú együttes jelenlétét kell biztosítani a beleegyező nyilatkozathoz szükséges tájékoztatás megadásánál. A tanúk aláírásukkal igazolják, hogy a bevonni kívánt személy, illetve törvényes képviselője számára minden lehetséges információt megadtak, és a bevonni kívánt személy illetve törvényes képviselője önkéntesen és befolyásolástól mentesen adta meg a beleegyező nyilatkozatát.

.....	.....
1. tanú	2. tanú
.....	.....
lakcím	lakcím
.....	.....
személyigazolvány száma	személyigazolvány száma



## BETEGTÁJÉKOZTATÓ MINTAVÉTEL

(18 évnél idősebb cselekvőképes/ korlátozottan cselekvőképes/ cselekvőképtelen személy)

**Tisztelt Hölgem/ Uram! Kedves Betegünk!**

Kérjük, olvassa el ezt a tájékoztatót, amelyben röviden összefoglaljuk a HEATED vizsgálatunkat, melyhez részvételi hozzájárulását kérjük.

### A kutatás azonosító adatai

A kutatás címe: „Hőterápia hatása a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben (HEATED vizsgálat): randomizált, kétkarú klinikai vizsgálat”

Kutatásvezető: Dr. Hegyi Péter, témavezető, Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, 7624 Pécs, Szigeti utca 12.

A kutatás megkezdéséhez szükséges etikai engedélyt a Nemzeti Népegészségügyi Központ Egészségügyi Igazgatási Főosztálya (NNK EÜIG) adta ki, az alábbi iktatószámmal:

Az Ön kezelőorvosa az ellátásért felelős intézménnyel közösen egy együttműködésben vesz részt. Kérjük, olvassa el figyelmesen az alábbiakat és amennyiben nincs ellenére, megkérnénk, hogy vér- és/vagy izombiopsziás minta adásával járuljon hozzá kutatási erőfeszítéseinkhez, mellyel Önökön, betegeken kívánunk segíteni. Természetesen amennyiben Ön nem szeretne mintát adni, akkor döntését tiszteletben tartjuk és megnyugtadjuk, hogy ez a további kezelésére, illetve az Önnel való bánásmódra semmilyen hatással nem lesz.

A mintavétel célja, hogy megértsük az Ön betegségének kialakulását, lefolyását és az alkalmazott kezelés hatását. Kutatásaink során olyan információkhoz juthatunk, melyek betegségének megállapításában és kezelésében jelentős fejlődéshez vezethetnek.

### Előnyök és kockázatok


A kutatásban való részvételtől sem hátránya, sem előnye nem származik. A vizsgálatban való részvétel teljesen önkéntes, nem jár fájdalommal.

### Mintavétel

A betegektől történő mintavételt az Eü. M. 23/2002 rendelet 3.§.4. pontja ajánlását követve úgy terveztük, hogy a mintavétel Önnek plusz orvosi beavatkozást ne jelentsen.

### Vér

A vérvétel során 3db cső (kevesebb, mint 25 ml) plusz vért vennénk le. Mivel kezelőorvosa a normál betegellátás részeként vérvételt rendelt el Önnek, ezért ez plusz szúrást Önnek nem jelentene, fájdalommal nem jár. Önre vonatkozóan semmilyen egészséget károsító hatása



nincs. Egy önkéntes véradás során az önkéntesek ennek a vérmennyiségnek kb. negyvenszeresét adják problémamentesen. A vizsgálat során belegegyezés után, továbbá a 4., 8. és 12. héten kerül sor vérvételre.

### **Szövetminta**

Izombiopsziás mintavételre csak az ön belegegyezésével kerül sor. Ez a vizsgálat során kétszer végeznénk el, a belegegyezés után és az utolsó beavatkozás lejárta után. A mintavételezést orvos végzi. Helyi érzéstelenítés után egy 1cm hosszú vágást ejtenek a mintavétel helyén, mely vágásból egy tű segítségével nyerik ki a mintákat. A biopszia helye a combizom. A minta segítségével a szövet szinten történi változásokat tudjuk vizsgálni.

### **Minta- és adattárolás**


A minta minden esetben azonnal egy kódszámot kap, így az Ön neve végig titkosan lesz kezelve, azt csak kezelőorvosa és a kutatást végző orvos ismeri.

A 2008. évi XXI. törvény 23§ alapján a kódolt genetikai mintát, adatot és kódkulcsokat mind fizikailag és elektronikusan elkülönítve tároljuk. A 24§ alapján a személyazonosító adatokkal együttesen tárolt, valamint kódolt genetikai mintát, illetve adatot tartalmazó nyilvántartás személyazonosító adatokat tartalmazó nyilvántartással nem kerül összekapcsolásra. A 26§ alapján a biobankban tárolt minden genetikai mintát és adatot, valamint az ezekkel kapcsolatos minden eljárást, tevékenységet a genetikai minta és adat továbbítását az adatfelvételtől számított legalább 30 évig nyilvántartjuk, kivéve, ha az érintett a genetikai adatkezeléséhez adott belegegyezését visszavonja. Visszavonás esetén az érintett tájékoztatását követően valamennyi, a genetikai adatokra vonatkozó nyilvántartást megsemmisítjük.

A kapott mintákat kutatási céllal feldolgozzuk, az ebből kapott eredmények az Ön kezelésére már nem lesznek hatással, azonban a későbbiekben a betegségek gyógyítását elősegíthetik. A vérvételi mintából kutatási – nem diagnosztikus – céllal genetikai vizsgálatot is végzünk. Amennyiben ennek olyan eredménye születne, ami Önre vagy hozzátartozóira nézve egészségügyileg fontos információt tartalmaz, értesíteni fogjuk a megadott elérhetőségei valamelyikén. A vizsgált mintákból kapott eredményeket tudományos céllal dolgozzuk fel és azokat szakdolgozatban vagy tudományos írásban, a résztvevők nevének említése nélkül közöljük. A megfelelő hatóságilag szabályozott ellenőrzés mellett a vizsgálati eredmények és a minták más hazai vagy külföldi kutatókhoz továbbításra kerülhetnek, akik ezeket előre meghatározott kutatási célra felhasználhatják.

A vizsgálatba való belegegyezés önkéntes és befolyásolástól mentes, azt bármikor akár szóban, akár írásban indokolás nélkül vissza lehet vonni anélkül, hogy ebből Önnek hátránya származna.

Amennyiben az említett vizsgálatokkal kapcsolatban kérdése lenne, úgy kérem, forduljon kezelőorvosához bizalommal. A későbbiekben, ha szeretné tudni a vizsgálatok menetét és a kutatási projekt előrehaladását, úgy érdeklődjön Dr. Péterfi Zoltánál ([peterfi.zoltan@pte.hu](mailto:peterfi.zoltan@pte.hu)) vagy kezelőorvosánál.



Dátum: .....

A tájékoztatást végző orvos aláírása: .....

A tájékoztatást végző orvos neve: .....

Dátum: .....

A résztvevő aláírása: .....

A résztvevő neve: .....

Amennyiben a vizsgálatba bevonni kívánt személy, illetve a korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen személy esetén a törvényes képviselő nem tud olvasni, két tanú együttes jelenlétét kell biztosítani a beleegyező nyilatkozathoz szükséges tájékoztatás megadásánál. A tanúk aláírásukkal igazolják, hogy a bevonni kívánt személy, illetve törvényes képviselője számára minden lehetséges információt megadtak, és a bevonni kívánt személy illetve törvényes képviselője önkéntesen és befolyásolástól mentesen adta meg a beleegyező nyilatkozatát.

.....

1. tanú

.....

2. tanú

.....

lakcím

.....

lakcím

.....

személyigazolvány száma

.....

személyigazolvány száma

## **Questionnaire A**

Institute:  
 Doctor:  
 Blood sample code:  
 Date of blood sampling:

### **1. Patient personal details**

Insurance number: .....

Name: .....

Date of birth: .....

Gender: Female/Male

Race: Caucasian / Black / Asian / Indian/ Other:


Date of questioning: .....

### **2. Inclusion criteria**

Patient has type 2 diabetes mellitus	YES	NO
Age: 35 - 75 years	YES	NO
Hemoglobin A1c: 7-12%	YES	NO
Treated with oral antihyperglycemic agent or with insulin	YES	NO
Written informed consent signed	YES	NO
ONE „NO” is present = DO NOT INCLUDE!		

### **3. Exclusion criteria**

Other type of diabetes mellitus	YES	NO
patients with poor glycaemic control or unstable diabetes	YES	NO
patients with known serious comorbidity and/ or with advanced macrovascular complications	YES	NO
active bacterial infection or treatment with antibiotics within 3 weeks	YES	NO
open wounds or skin lesions	YES	NO
history of skin-related conditions or sensitivity to prolonged water immersion	YES	NO



or exposure to pool chemicals		
severe psychiatric pathology or psychosis	YES	NO
pregnancy or breastfeeding	YES	NO
judgment by medical provider that heat therapy/ hydrotherapy poses an undue burden or risk	YES	NO
participating in other ongoing clinical trials	YES	NO
heat or balneotherapy in the past 3 months	YES	NO
morbid obesity (body mass index > 40 kg/m <sup>2</sup> )	YES	NO
steroid treatment	YES	NO
active autoimmune diseases	YES	NO
coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the past 3 months.	YES	NO
One „YES” is present = EXCLUDE!		

#### 4. Medical history

**Alcohol consumption** YES / NO

If yes: daily /weekly/ monthly/ occasionally

**Smoking:** YES / NO

If yes: ..... pocket

..... years

If no: .. earlier? YES/NO

If yes: ..... pocket

..... years

**Diabetes mellitus (2):** since.....

**Hypertension:** YES since:.....

NO

#### 5. Physical examination

Height: ..... cm

Body weight:.....kg

BMI: .....kg/m<sup>2</sup>

Blood pressure:..... Hgmm

Heart rate:..... bpm



Blood sugar: ..... mmol/l

## 6. Treatment

### Oral antidiabetic treatment

NAME	Active substance	Dose (number only)	Unit (g/mg/IU)	Dosage (time/day)	Oral/subcutan	Since when?

### Insulin treatment

NAME	Active substance	Total daily dose	Since when?

## 7. Blood sample - routine laboratory examination

Glycaemic control	
Fasting plasma glucose (mmol/l)	
Hemoglobin A1c (%)	
Plasma insulin (pmol/l??)- only in OAD treated patients	
Inflammatory markers	
CRP (mg/l)	
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	
Blood	
White blood cell count (G/l)	
Neutrophils (%)	
Red blood cell count (T/l)	
Hemoglobin (g/l)	
Hematokrit (%)	
MCV (fl)	
Platelet count (G/l)	

<b>Ions</b>	
Sodium (mmol/l)	
Potassium (mmol/l)	
<b>Renal function</b>	
Urea nitrogen (mmol/l)	
Creatinine (umol/l)	
eGFR (ml/min/m2)	
<b>Liver functions</b>	
Total bilirubin (umol/l)	
Aspartate aminotransferase (ASAT/GOT – U/l)	
Alanine aminotransferase (ALAT/GPT – U/l)	
Alkaline phosphatase (ALP – U/l)	
Lactate dehydrogenase (LDH – U/l)	
Gamma glutamyl transferase (GGT – U/l)	
Prothrombin (%)	
INR	
Total protein (g/l)	
Albumin (g/l)	
<b>Lipids</b>	
Total cholesterol (mmol/l)	
Low-density lipoprotein (LDL – mmol/l)	
High-density lipoprotein (HDL – mmol/l)	
Triglyceride (mmol/l)	
TSH (mU/l)	
<b>Iron status</b>	
Iron (umol/l)	
Transferrin (g/l)	
Transferrin saturation (%)	
Ferritin (ug/l)	
Thrombocyte aggregation....???	

### 8. Spot urine analysis

Albumin/creatinine ratio (ACR, mg/g): .....

Fractional excretion of amino acids	


### 9. Oxidative stress markers – blood sample

Ortho-thyrozine level	
Meta-thyrozine level	
Para-thyrozine level	

### 10. Heat shock proteins – blood sample

Yes                      no

### 11. Cardiovascular measurements

24 h ambulatory blood pressure monitor	
Mean systolic blood pressure (Hgmm)	
Mean diastolic blood pressure (Hgmm)	
Diurnal index (%)	
- Dipper (10-20%)	YES      NO
- Non-dipper (<10%)	YES      NO
- Extreme dipper (>20%)	YES      NO
- Inversed diurnality	YES      NO
Percent time elevation index (or hypertensive time index, %)	
Pulse pressure (Hgmm)	

Arterial pulse wave velocity: .....

Overnight pulzoxymeter – apnoe-hypopnoe index (AHI): .....

- AIH > 5:      YES              NO

### 12. Examinations for neuropathy

		Neurometer							
	<u>Left</u>	<u>Nervus medianus</u>	<u>Right</u>	<u>Normal range (Hz)</u>		<u>Left</u>	<u>Nervus peroneus</u>	<u>Right</u>	<u>Normal range (Hz)</u>

		2000 Hz		<b><u>120-289</u></b>			2000 Hz		<b><u>187-516</u></b>
<b><u>Abnormal: 1</u></b>									
<b><u>Normal: 0</u></b>									
		250 Hz		<b><u>22-180</u></b>			250 Hz		<b><u>44-190</u></b>
<b><u>Abnormal: 1</u></b>									
<b><u>Normal: 0</u></b>									
		5 Hz		<b><u>16-100</u></b>			5 Hz		<b><u>18-170</u></b>
<b><u>Abnormal: 1</u></b>									
<b><u>Normal: 0</u></b>									

128-Hz tuning fork		
	<b><u>Right radius:</u></b>	<b><u>Left radius:</u></b>
<b><u>Abnormal: 1, Normal: 0</u></b>		
	<b><u>Right hallux:</u></b>	<b><u>Left hallux:</u></b>
<b><u>Abnormal: 1, Normal: 0</u></b>		

<b><u>Symptoms of neuropathy</u></b>		
	<b>Score</b>	<b><u>Abnormal: 1</u></b> <b><u>Normal: 0</u></b>
<b>DN4 Questionnaire</b>		
<b>Neuropathy Total Symptom Score-6</b>		

**Neurotest:**      PINK                  MIXED                  BLUE  
                                  0                                  1                                  1

## QUESTIONNAIRE B

### **1. Patient personal details**

Insurance number: .....

Name: .....

Date of birth: .....

Gender: Female/Male

Race: Caucasian / Black / Asian / Indian/ Other:

Date of questioning: .....

Institute:

Doctor:

Blood sample code:

Date of blood sampling:

### **1. Medical history**

**Alcohol consumption** YES / NO

If yes: daily /weekly/ monthly/ occasionally

**Smoking:** YES / NO

If yes: ..... pocket

..... years

If no: .. earlier? YES/NO

If yes: ..... pocket

..... years

**Diabetes mellitus (2):** since.....

**Hypertension:** YES since:.....

NO

### **2. Physical examination**

Height: ..... cm

Body weight:.....kg

BMI: .....kg/m<sup>2</sup>

Blood pressure:..... Hgmm

Heart rate:..... bpm

Blood sugar: ..... mmol/l



### 3. Treatment

#### Oral antidiabetic treatment

NAME	Active substance	Dose (number only)	Unit (g/mg/IU)	Dosage (time/day)	Oral/subcutan	Since when?

#### Insulin treatment

NAME	Active substance	Total daily dose	Since when?

### 4. Blood sample - routine laboratory examination

<b>Glycaemic control</b>	
Fasting plasma glucose (mmol/l)	
Hemoglobin A1c (%)	
Plasma insulin (pmol/l??)- only in OAD treated patients	
<b>Inflammatory markers</b>	
CRP (mg/l)	
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	
<b>Blood</b>	
White blood cell count (G/l)	
Neutrophils (%)	
Red blood cell count (T/l)	
Hemoglobin (g/l)	
Hematokrit (%)	
MCV (fl)	
Platelet count (G/l)	
<b>Ions</b>	
Sodium (mmol/l)	
Potassium (mmol/l)	

<b>Renal function</b>	
Urea nitrogen (mmol/l)	
Creatinine (umol/l)	
eGFR (ml/min/m2)	
<b>Liver functions</b>	
Total bilirubin (umol/l)	
Aspartate aminotransferase (ASAT/GOT – U/l)	
Alanine aminotransferase (ALAT/GPT – U/l)	
Alkaline phosphatase (ALP – U/l)	
Lactate dehydrogenase (LDH – U/l)	
Gamma glutamyl transferase (GGT – U/l)	
Prothrombin (%)	
INR	
Total protein (g/l)	
Albumin (g/l)	
<b>Lipids</b>	
Total cholesterol (mmol/l)	
Low-density lipoprotein (LDL – mmol/l)	
High-density lipoprotein (HDL – mmol/l)	
Triglyceride (mmol/l)	
TSH (mU/l)	
<b>Iron status</b>	
Iron (umol/l)	
Transferrin (g/l)	
Transferrin saturation (%)	
Ferritin (ug/l)	
Thrombocyte aggregation....???	

### 5. Spot urine analysis

Albumin/creatinine ratio (ACR, mg/g): .....

Fractional excretion of amino acids	

### 6. Oxidative stress markers – blood sample

Ortho-thyrozine level	
-----------------------	--

Meta-thyrozine level	
Para-thyrozine level	

### 7. Heat shock proteins – blood sample

Yes                      no

### 8. Cardiovascular measurements

24 h ambulatory blood pressure monitor	
Mean systolic blood pressure (Hgmm)	
Mean diastolic blood pressure (Hgmm)	
Diurnal index (%)	
- Dipper (10-20%)	YES      NO
- Non-dipper (<10%)	YES      NO
- Extreme dipper (>20%)	YES      NO
- Inversed diurnality	YES      NO
Percent time elevation index (or hypertensive time index, %)	
Pulse pressure (Hgmm)	

Arterial pulse wave velocity: .....

Overnight pulzoxymeter – apnoe-hypopnoe index (AHI): .....

- AIH > 5:      YES              NO

### 9. Examinations for neuropathy

		Neurometer							
	<u>Left</u>	<u>Nervus medianus</u>	<u>Right</u>	<u>Normal range (Hz)</u>		<u>Left</u>	<u>Nervus peroneus</u>	<u>Right</u>	<u>Normal range (Hz)</u>
		2000 Hz		<u>120-289</u>			2000 Hz		<u>187-516</u>
<u>Abnormal: 1</u> <u>Normal: 0</u>									
		250 Hz		<u>22-180</u>			250 Hz		<u>44-190</u>
<u>Abnormal: 1</u> <u>Normal: 0</u>									

		5 Hz		<b><u>16-100</u></b>			5 Hz		<b><u>18-170</u></b>
<b><u>Abnormal: 1</u></b> <b><u>Normal: 0</u></b>									

128-Hz tuning fork		
	<b><u>Right radius:</u></b>	<b><u>Left radius:</u></b>
<b><u>Abnormal: 1, Normal: 0</u></b>		
	<b><u>Right hallux:</u></b>	<b><u>Left hallux:</u></b>
<b><u>Abnormal: 1, Normal: 0</u></b>		

<b><u>Symptoms of neuropathy</u></b>		
	<b>Score</b>	<b><u>Abnormal: 1</u></b> <b><u>Normal: 0</u></b>
<b>DN4 Questionnaire</b>		
<b>Neuropathy Total Symptom Score-6</b>		

**Neurotest:**      PINK                  MIXED                  BLUE  
                                  0                                  1                                  1

**10. Adverse events: YES/NO**

	During the intervention	Immediately after the intervention (< 10 min)	Within 24 hours
Severe blood pressure decrease (hypotension)			
Dizziness			
Syncope			

Hypotension:..... Hgmm ----- Heart rate: ...../min

Dizziness (last): .....min

Syncope (last):.....min