

2014•2015  
FACULTEIT GENEESKUNDE EN LEVENSWETENSCHAPPEN  
*master in de revalidatiewetenschappen en de  
kinesitherapie*

## Masterproef

Chronotrope incompetentie in type 2 diabetes: prevalentie, etiologie en impact van revalidatie.

Promotor :  
Prof. dr. Dominique HANSEN

Copromotor :  
Prof. dr. Paul DENDALE

Philippe Soors , Melissa Wiame

*Proefschrift ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie*

2014•2015  
FACULTEIT GENEESKUNDE EN  
LEVENSWETENSCHAPPEN  
*master in de revalidatiewetenschappen en de  
kinesitherapie*

## Masterproef

Chronotrope incompetentie in type 2 diabetes:  
prevalentie, etiologie en impact van revalidatie.

Promotor :  
Prof. dr. Dominique HANSEN

Copromotor :  
Prof. dr. Paul DENDALE

Philippe Soors , Melissa Wiame

*Proefschrift ingediend tot het behalen van de graad van master in de  
revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie*



# **Chronotrope incompetentie in type 2 diabetes:**

## **Prevalentie, etiologie en impact van revalidatie.**

Philippe Soors, Melissa Wiame

Opleiding Revalidatiewetenschappen en Kinesithérapie, Faculteit geneeskunde en levenswetenschappen,  
Universiteit Hasselt, Diepenbeek, België  
Revalidatie- en onderzoekscentrum (REVAL), Biomed, Faculteit geneeskunde en levenswetenschappen,  
Universiteit Hasselt, Diepenbeek, België  
Revalidatie- en gezondheidscentrum (ReGo), Jessa Ziekenhuis, Hasselt, België

### **Correspondentie auteurs:**

Philippe Soors  
philippe.soors@student.uhasselt.be

Melissa Wiame  
melissa.wiame@student.uhasselt.be



## WOORD VOORAF

Allereerst zouden we graag onze promotor, Prof. Dr. D. Hansen willen bedanken voor de goede begeleiding van onze masterpoef gedurende deze 2 jaren. Deze samenwerking heeft ervoor gezorgd dat onze masterproef in de goede richting gestuurd werd. Verder willen we onze promotor bedanken voor het bijsturen van de literatuursearch (deel 1 masterproef), voor het aanreiken van het onderzoeksprotocol en voor de samenwerking betreffende de statistische analyse. Hij heeft ons veel advies gegeven, bijgestuurd en kritische opmerkingen gegeven, waar nodig, om te zorgen dat we een tot een goed eindresultaat zouden komen. Ook onze co-promotor Prof. Dr. P. Dendale wensen wij te bedanken voor de sporadische hulp en advies.

We zouden ook graag het departement Rego, Jessa ziekenhuis, Hasselt en de aanwezige therapeuten willen bedanken. We zijn zeer dankbaar dat we de databases mochten gebruiken voor onze masterproef en ook terecht konden bij de therapeuten, indien nodig, voor bijkomend advies.

Een speciale dank gaat uit naar de Universiteit van Hasselt om ons de kans te geven om deze masterproef te verwezenlijken. De universiteit stelde ons zo in staat om ons als toekomstig therapeut te verdiepen in een bepaald onderdeel van onze beroepstak en zo een uitstekende startpositie aan te bieden in het toekomstig werkveld.

We willen tenslotte ook familie, vrienden en medestudenten bedanken voor de morele steun en hulp tijdens dit proces.

De steun en hulp van alle instanties hebben ervoor gezorgd dat we ons einddoel konden bereiken. We zijn blij dat we dit zonder al te veel strubbelingen hebben kunnen voltooien.



## SITUERING

Diabetes is een veelvoorkomende ziekte die meer dan 366 miljoen mensen wereldwijd treft. Het gevolg is een grote menselijke, medische en economische last, omdat diabetes voor een verhoogd cardiovasculair risico en prematuur overlijden zorgt.<sup>1</sup>

T2DM wordt meer en meer geassocieerd met chronotrope incompetentie (CI). Chronotrope incompetentie wordt gedefinieerd als het onvermogen van de hartfrequentie om proportioneel toe te nemen met de metabole vraag of fysieke activiteit. Deze chronotrope incompetentie geeft aanleiding tot een slechtere prognose bij T2DM. Myocardiale fibrose, microvasculaire ischemie, cardiale autonome neuropathie en/of andere nog niet vastgestelde anomalieën komen vaker voor bij patiënten met CI.<sup>2</sup>

Uit onderzoek is gebleken dat mensen met T2DM, en CI, een verhoogd risico lopen op cardiovasculaire aandoeningen. Desondanks deze prognostische impact en het gemakkelijk meten van CI gedurende een maximale inspanningstest wordt er vaak geen aandacht aan besteed in de klinische praktijk.<sup>2</sup>

Deze masterproef, gesitueerd binnen het domein van de revalidatie van inwendige aandoeningen, wil een bijdrage leveren aan onderzoek naar de chronotrope respons bij T2DM en de revalidatie die ermee verbonden is. Het doel van dit onderzoek is om na te gaan of de verhoogde aanwezigheid van chronotrope incompetentie bij deze populatie zorgt voor een grotere prevalentie van prematuur overlijden, verhoogde prevalentie op cardiovasculaire incidenten en nagaan of een revalidatieprogramma hier eventueel een positieve invloed op heeft bij deze populatie.

De literatuurstudie, die voorafgaand dit onderzoek heeft plaatsgevonden, is door beide studenten, onder leiding van Prof. Dr. D. Hansen, uitgevoerd in 2014. Voor het onderzoeksprotocol werd in eerste instantie een rudimentaire structuur van het onderzoeksprotocol door de promotor aan de studenten doorgegeven, waarna de studenten beide het protocol verder hebben uitgewerkt.

Deze studie is een retrospectief onderzoek. Dit wil zeggen dat de metingen of waarnemingen voorafgaand aan deze masterproef zijn verricht. Deze metingen of waarnemingen hebben plaatsgevonden in Rego, Jessa ziekenhuis, Hasselt onder leiding van Prof. Dr. D. Hansen en andere therapeuten tewerkgesteld in Rego. De metingen waren opgeslagen in databases van Rego. De rekrutering van de T2DM patiënten is door beide studenten uitgevoerd door gebruik te maken van de databases van Rego. De gegevens van de gezonde controlegroep werd verkregen door de study files van Prof. Dr. D. Hansen. Nadien gebeurde de verdere rekrutering van deze groep door beide studenten, gebaseerd op de in- en exclusiecriteria. De dataverwerking werd in samenspraak met de promotor uitgevoerd. Beide studenten hebben nadien samen gewerkt aan de interpretatie van de gegevens en het uitschrijven van de masterproef.





## REFERENTIELIJST

1. Voulgari C., Pagoni S., Vinik A., & Poirier P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism*. 2013;62:609-621
2. Hansen D., Dendale P. Modifiable predictors of chronotropic incompetence in male patients with type 2 diabetes. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34:202-207.



## ABSTRACT

**Doel:** T2DM wordt vaak geassocieerd met chronotrope incompetentie (CI). Het doel van deze studie is om op grote schaal de prevalentie van CI in T2DM na te gaan, alsook het effect van een revalidatieprogramma op CI te onderzoeken. Bovendien werd ook gekeken of dit effect geassocieerd zou kunnen zijn met een twee-jaars prognose.

**Methode:** Dit retrospectief onderzoek is verlopen in twee fasen. In fase 1 werden verschillende parameters vergeleken tussen een interventiegroep (T2DM) en gezonde controles. In fase 2 werd gekeken naar het effect van training in de T2DM groep. Proefpersonen werden verzameld via databanken met maximale inspanningsproeven. CI werd gedefinieerd als de onmogelijkheid om een maximale chronotrope respons index ( $\text{maxCRI}$ )  $> 0,80$  te bereiken tijdens een maximale inspanningstest. Bij inname van  $\beta$ -blokkers werd dit verlaagd naar  $\text{maxCRI} > 0,62$ .

**Resultaten:** Predictoren van CI zijn:  $\text{VO}_{2\text{ piek}}$ , inname van  $\beta$ -blokker en/of bloedverdunner, geslacht, gewicht,  $\text{RQ}_{\text{piek}}$ , leeftijd. Correlatie tussen CI en mortaliteit/prognose was niet significant.  $\Delta\text{VO}_{2\text{ piek}}$ ,  $\Delta\text{HR}_{\text{rust}}$ ,  $\text{RQ}_{\text{piek}}$ ,  $\text{HR}_{\text{piek}}$  voor interventie, aantal sessies en BMI deden  $\text{HR}_{\text{piek}}$  toenemen na training.

**Conclusie:** Uit deze studie blijkt dat het hebben van T2DM geen predictor is van de chronotrope respons. Inspanningstolerantie, geslacht, inname  $\beta$ -blokkers en bloedverdunders, gewicht en leeftijd lijken dit wel te zijn. Fysieke training heeft een positief effect op CI, maar heeft geen invloed op de prognose in deze studie.

*Sleutelwoorden:* chronotrope incompetentie, diabetes mellitus type 2, hartfrequentie, training



## INLEIDING

Een veel voorkomende anomalie in T2DM is chronotrope incompetentie (CI). De exacte prevalentie van CI bij T2DM is nog niet geweten, maar het is wel duidelijk geworden dat CI vaak kan voorkomen bij T2DM patiënten.<sup>2</sup> De prevalentie bedraagt ongeveer 1/3 van de populatie. Chronotrope incompetentie wordt gedefinieerd als het onvermogen van de hartfrequentie (HR) om in normale mate toe te nemen tijdens inspanning/oefening.<sup>3</sup>

CI wordt vastgesteld wanneer de maximale HR  $\leq 80\%$  van de hartslagreserve (HRR) ligt, of  $\leq 62\%$  van de HRR in geval van inname van  $\beta$ -blokkers en/of calciumantagonisten.<sup>4</sup> CI kan ook vastgesteld worden wanneer de chronotrope respons index (maxCRI)  $< 0,80$  ligt. MaxCRI is de maximale chronotrope respons index die als volgt berekend wordt:  $(\text{actuele HR}_{\text{piek}} - \text{HR}_{\text{rust}}) / (\text{voorspelde HR}_{\text{piek}} - \text{HR}_{\text{rust}})$ .<sup>2</sup> Het innemen van  $\beta$ -blokkers en calciumantagonisten heeft een grote impact op de chronotrope respons. Om die reden worden er 2 normaalwaarden gehanteerd om te bepalen of CI aanwezig is.

MaxCRI is een belangrijke prognostische indicator voor toekomstige cardiovasculaire aandoeningen. CI is bij een derde van personen met hartfalen aanwezig en zorgt voor een verminderde kwaliteit van leven. Het is de grootste oorzaak voor inspanningstolerantie en een onafhankelijke predictor van ernstige cardiovasculaire incidenten en mortaliteit.<sup>5</sup> Uit onderzoek blijkt dat mannen die hun verwachte  $\text{HR}_{\text{piek}}$  niet kunnen bereiken, bij een maximale inspanningsproef, een verhoogde frequentie van cardiale incidenten hebben (dit gedurende een 7-jarige follow up).<sup>6</sup> Tevens wordt er ook gerapporteerd, dat patiënten met een abnormale respons van de hartslag, gedurende de maximale inspanningstest, een verhoogde incidentie van coronaire incidenten (10% / jaar, 46% / 4 jaar, 7% / 8 jaar), myocardiale infarct (15% / 4 jaar, 27% / 8 jaar) en mortaliteit (13,2% / 4 jaar) vertonen.<sup>7</sup>

Gezien de prognostische impact van CI is een groter inzicht in de behandeling van CI in T2DM noodzakelijk. Oefentherapie/revalidatie geeft aanleiding tot verbetering van de cardiovasculaire fitheid en het psychologische welzijn. Voor vele personen met T2DM zijn er nog andere voordelen gekoppeld aan oefentherapie: vermindering in lichaamsvet, betere gewichtscntrole en verbetering in de insuline sensitiviteit.<sup>8,9</sup>

Doch zijn er maar een aantal studies die het effect van fysieke training op CI beschrijven in T2DM patiënten. Een zestien weken durend oefenprogramma toont aan dat de uithoudingstraining van matige intensiteit de autonome modulatie, gedurende postprandiale hyperglycemie, kan veranderen bij obese met- en zonder T2DM. Bijkomend wordt aangetoond dat autonomsche veranderingen kunnen plaatsvinden zonder merkbare veranderingen in lichaamsgewicht, lichaamssamenstelling, fitheid en glycemische controle (N = 59).<sup>10</sup> Een andere studie toont aan dat er een positief effect is op de  $\text{HR}_{\text{piek}}$ ,  $\text{VO}_2$  en chronotrope respons van een twaalf weken durend revalidatieprogramma (N = 27).<sup>11</sup> Naast laatst vermelde studie zijn er ook andere onderzoeken die aantonen dat er een verbetering kan zijn op deze parameters: deze studies hebben wel andere populaties bestudeerd.<sup>12-15</sup>

Het doel van deze studie is om: 1. de prevalentie van CI in een grotere populatie van T2DM patiënten te beschrijven en 2. op grotere schaal te kijken naar de invloed van een uithoudingsprogramma op de chronotrope respons in T2DM. Bovendien wordt ook gekeken of dit geassocieerd kan worden met een betere twee-jaars prognose. We veronderstellen dat CI vaker voorkomt in T2DM, dat fysieke training aanleiding geeft tot een verbetering van de chronotrope respons tijdens inspanning in T2DM en dat deze verbetering samenhangt met een verbetering van de prognose.

## **METHODE**

### **Doel van deze studie**

Het doel van deze studie was om op grote schaal de prevalentie van CI in T2DM te beschrijven en te kijken of een revalidatieprogramma van minimum 36 sessies een positief effect zou kunnen hebben op de chronotrope respons tijdens inspanning in T2DM patiënten. Bovendien werd er ook gekeken of een verbetering in chronotrope respons tijdens inspanning ten gevolge van fysieke training geassocieerd was met een betere twee-jaars prognose.

### **Onderzoeksvragen**

De volgende onderzoeksvragen in T2DM patiënten werden bij start van dit onderzoek opgesteld:

1) Wat is de prevalentie van CI in T2DM en is deze geassocieerd met proefpersoon kenmerken? 2) In welke mate kan uithoudingstraining een positieve invloed uitoefenen op de chronotrope respons tijdens inspanning? 3) Als chronotrope incompetentie remedieerbaar is door training, kan dit dan samenhangen met bloedparameters, inspanningstolerantie en lichaamssamenstelling? 4) Heeft een verbetering van de chronotrope respons tijdens inspanning een prognostische impact?

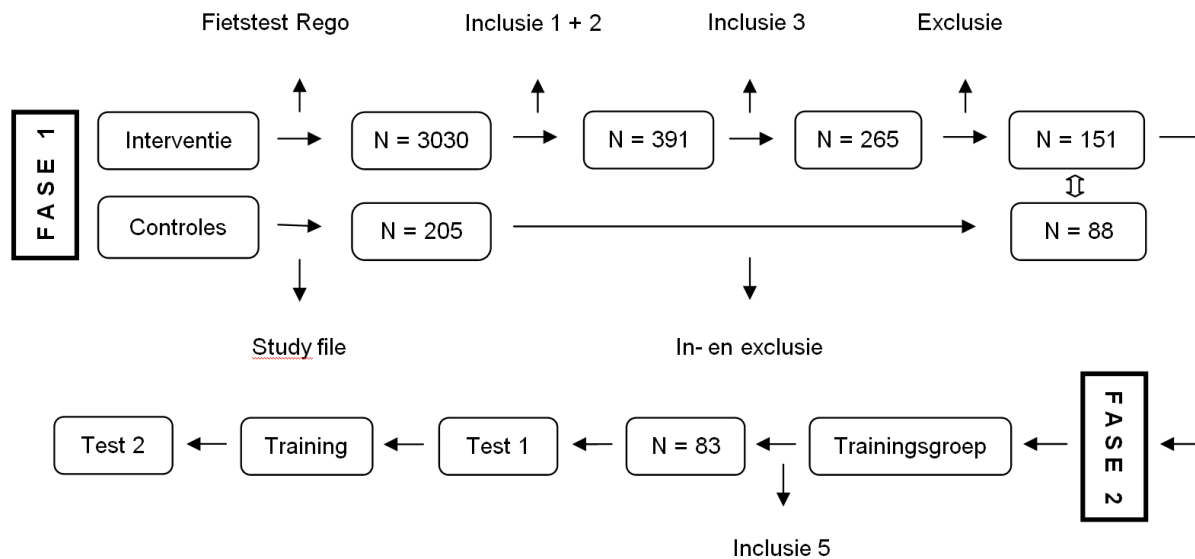
### **Hypothesen**

We veronderstelden dat CI vaker voorkwam in T2DM, dat fysieke training aanleiding gaf tot een verbetering van de chronotrope respons tijdens inspanning in T2DM en dat deze verbetering samenhang met een verbetering van de prognose.

### **Onderzoeksdesign**

Deze studie was een retrospectief onderzoek. Het onderzoek is in 2 fasen verlopen. In fase 1 werden de verworven parameters cross-sectioneel vergeleken tussen T2DM patiënten en een gezonde controlegroep. In fase 2 volgde een longitudinaal onderzoek naar de trainingseffecten en de prognostische impact bij de interventiegroep (zie figuur 1). Er werd gekeken of een trainingsprogramma voor uithouding de aanvankelijke parameters kon beïnvloeden. Verder is ook gekeken naar de relatie van CI en morbiditeit/mortaliteit, deze gegevens werden verkregen door een twee-jaars opvolging van de medische dossiers te doen.





Figuur 1: Studiedesign + selectieprocedure

## Participanten

### Selectie proefpersonen

Voor de rekrutering van de interventiegroep werden de databanken en medische dossiers van Rego, revalidatieafdeling, Jessa ziekenhuis, Hasselt, België, geraadpleegd. 239 proefpersonen werden opgenomen in deze studie. Eerst werd gezocht naar alle patiënten die een maximale inspanningsproef (zie bijlage 1) hadden ondergaan, wat leidde tot een populatie van 3030 proefpersonen. Nadien werd er geselecteerd op het hebben van T2DM (N = 391). Verder werd er geselecteerd op de in- en exclusiecriteria. Na deze selectie waren er nog 151 subjecten bruikbaar voor deze studie. Voor de controlegroep werd er een study file gebruikt, aangereikt door Prof Dr. D. Hansen, met een populatie van 205 patiënten. Er werd geselecteerd op de in- en exclusiecriteria, waarbij er na deze selectie nog 88 proefpersonen bruikbaar waren. Deze studie werd goedgekeurd bij de ethische commissie van Jessa Ziekenhuis Hasselt, maar omwille van de opzet van dit onderzoek is een informed consent niet noodzakelijk geweest. De fundamentele van de uitspraken zijn gebaseerd op de T2DM patiënten die tussen 2010-2014 gestart zijn met een uithoudingstraining. De rekrutering is door beide studenten gebeurd.

### Inclusiecriteria

Voor fase 1 golden de volgende inclusiecriteria voor T2DM patiënten: 1) Patiënten, man en vrouw, die al dan niet chronotroop incompetent zijn en T2DM hebben. 2) Patiënten moeten minimum 18 jaar zijn. 3) Patiënten hebben in 2010-2014 een maximale inspanningsproef afgelegd ( $RQ \geq 1,10$ ). 4) Er is geen limiet op BMI. Voor fase 1 golden de volgende inclusiecriteria voor gezonde personen: 1) Patiënten, man en vrouw, die al dan niet chronotroop incompetent zijn en T2DM hebben. 2) Patiënten moeten minimum 18 jaar zijn. 3) Patiënten hebben in 2010-2014 een maximale inspanningsproef afgelegd ( $RQ \geq 1,10$ ). 4) Er is geen limiet op BMI.

Voor fase 2 golden de volgende inclusiecriteria: 1) Patiënten, man en vrouw, die al dan niet chronotroop incompetent zijn en T2DM hebben. 2) Patiënten moeten minimum 18 jaar zijn. 3) De participanten hebben een maximale inspanningsproef ondergaan ( $RQ \geq 1,10$ ). 4) Er is geen limiet op BMI. 5) De participanten hebben een revalidatie gevolgd, bij voorkeur uithoudingstraining, waarbij minimum 2 maximale inspanningsproeven, één bij aanvang en één op het einde, zijn ondergaan.

#### Exclusiecriteria

1) Cardiale aandoeningen die niet door coronaire hartaandoeningen worden omvat bv.: cardiomyopathie, aangeboren of verworven misvorming van het hart, voorkamerfibrillatie (VKF). 2) Pulmonaire aandoeningen bv.: COPD, emfyseem. 3) Pacemaker of ICD.

Bovendien werden er nog extra exclusiecriteria gehanteerd voor de gezonde populatiegroep. 1) Aanwezigheid van CVS en/of fibromyalgie. 2) Sprake van andere aandoeningen, zoals COPD, VKF, arteriële insufficiëntie, die de  $HR_{piek}$  negatief zou kunnen beïnvloeden.

#### Karakteristieken van de interventie

Het revalidatieprogramma dat de participanten hebben gevolgd, duurde gemiddeld  $36 \pm 9$  sessies. Er werd een minimum van 36 sessies vooropgesteld, maar omwille van een te kleine overgebleven populatie werd het minimum herleid naar 26 sessies. Dit revalidatieprogramma werd opgesteld en opgevolgd door de therapeuten van het Jessa ziekenhuis te Hasselt. Deze interventie bevatte uitsluitend uithoudingstraining op stationaire toestellen zoals fietsergometer, loopband, armergometer. Intensiteit, duur, volume en frequentie van de revalidatie werden individueel aangepast. Deze parameters waren bij aanvang van het revalidatieprogramma individueel berekend op basis van de bekomen resultaten van de maximale inspanningsproef. Er werd getraind vlak onder de tweede ventilatoir drempel.

#### Uitkomstparameters

De relevante primaire uitkomstmaten waren:  $HR_{rust}$  en  $HR_{piek}$ ,  $RQ_{piek}$ ,  $VO_{2\ piek}$ , en tenslotte vermogen<sub>max</sub>. Op basis van deze parameters, verkregen door de maximale inspanningsproef, werd CI geanalyseerd. De  $HR_{rust}$  was de laagste waarde voor aanvang van de inspanningsproef (zittend op fiets). De  $VO_{2\ piek}$  was de hoogst gemeten waarde die werd genomen gedurende de test (met uitsluiting van de herstelperiode). De verwachte  $HR_{piek}$  werd uitgerekend door de formule '220 – leeftijd' toe te passen. CI werd gedefinieerd als de onmogelijkheid om een maximale chronotrope respons index ( $maxCRI$ )  $> 0,80$  te bereiken tijdens een maximale inspanningstest. Bij inname van  $\beta$ -blokkers en/of calcium antagonisten werd dit verlaagd naar  $maxCRI > 0,62$ .  $MaxCRI$  werd berekend op basis van de volgende formule:  $(actuele\ HR_{piek} - HR_{rust}) / (voorspelde\ HR_{piek} - HR_{rust})$ .

Onder de algemene gegevens behoorden leeftijd, lengte, gewicht, geslacht en medicijngebruik. Deze werden verkregen uit de medische dossiers.

Secundaire uitkomstmaten waren lichaamssamenstelling, waaronder BMI, buikomtrek, nuchtere suiker, lipidenprofiel (totale cholesterol, LDL, HDL, triglyceriden),  $HbA_{1c}$  en de mortaliteit/morbiditeit via een twee-jaars dossieropvolging. Deze parameters werden eveneens verkregen door de medische

dossiers en/of maximale inspanningsproef.

Onder mortaliteit werd het sterftecijfer bedoeld. Onder morbiditeit werd het ziektecijfer (alle cardiale aandoeningen die zich voordeden binnen de twee-jaars tijdspanne) bedoeld.

### Statistische analyse

Om de statistische analyse te doen, werd gebruikt gemaakt van het SPSS programma (v. 21.0). Data werden uitgedrukt als gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie. Omdat de verkregen data van verschillende parameters niet normaal verdeeld waren (Shapiro-Wilk tests,  $p \leq 0,05$ ) werden niet-parametrische toetsen gehanteerd.

Fase 1. Om de groepen te vergelijken werd de Mann-Whitney U test gebruikt. Nadien werd het forward stepwise multivariate regression model gebruikt om de  $HR_{piek}$  en CI te voorspellen vanuit de kenmerken van de proefpersonen (zie tabel 1). Hierin werden alle variabelen die een voorspellende waarde hebben voor het hebben van CI in weergegeven. Statistische significantie werd op  $p \leq 0,05$  gezet.

Om de correlatie van chronotrope incompetentie en morbiditeit/mortaliteit weer te geven, werd gebruik gemaakt van de chi-square test, alsook de Kaplan-Meier test.

Fase 2. De impact van training op de chronotrope respons werd onderzocht met de Wilcoxon Signed Ranks test. Nadien werd gekeken welke de verklaringen konden zijn voor verbetering van chronotrope respons, hiervoor werd het forward stepwise multivariate regression model gebruikt (hierin worden verbanden met alle proefpersoon kenmerken en trainingsmodaliteiten onderzocht). Statistische significantie werd op  $p \leq 0,05$  gezet.

## RESULTATEN

### FASE 1

#### Karakteristieken proefpersonen

In Tabel 1 zijn de karakteristieken van de proefpersonen opgesomd. Enkel  $RQ_{\text{piek}}$  was vergelijkbaar tussen de groepen. Vergelijken tussen deze groepen had dus weinig draagkracht.

Zowel de diabeten als de gezonde controles namen medicijnen. Voor T2DM patiënten waren dit:  $\beta$ -blokker (n = 106), calciumantagonist (n = 32), ace-inhibitor (n = 78), statine (n = 123), fibraat (n = 5), diureticum (n = 36), bloedverdunner (n = 9), metformine (n = 93), DPP4-inhibitor (n = 10), incretine (n = 5), sulfonyleurea (n = 10), meglitinide (n = 1), insuline (n = 39). De gezonde controles namen de volgende medicijnen in:  $\beta$ -blokker (n = 11), calciumantagonist (n = 1), ace-inhibitor (n = 2), statine (n = 7), fibraat (n = 1), diureticum (n = 7), metformine (n = 1).

Tabel 1. Proefpersoon kenmerken<sup>a</sup>

	<b>T2DM</b> N = 151	<b>Gezonde controles</b> N = 88	<b>p - waarde</b>
<b>Algemene karakteristieken</b>			
Geslacht, M vs V	124 vs 27	23 vs 65	,000 <sup>b</sup>
Leeftijd	61 ± 11	42 ± 12	,000 <sup>b</sup>
Lengte, m	173 ± 11	169 ± 8	,000 <sup>b</sup>
Gewicht, kg	89 ± 17	93 ± 20	,028 <sup>b</sup>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	30 ± 5	33 ± 6	,000 <sup>b</sup>
Middelomtrek, cm	104 ± 8	111 ± 11	,000 <sup>b</sup>
<b>Bloedparameters</b>			
Totale cholesterol, mmol/l	164 ± 45	199 ± 41	,000 <sup>b</sup>
HDL cholesterol, mmol/l	41 ± 11	54 ± 14	,000 <sup>b</sup>
LDL cholesterol, mmol/l	92 ± 36	122 ± 35	,000 <sup>b</sup>
Triglyceriden, mmol/l	181 ± 132	127 ± 89	,000 <sup>b</sup>
Glucose, mmol/l	150 ± 62	95 ± 12	,000 <sup>b</sup>
HbA <sub>1c</sub> , %	7,4 ± 1,6	5,4 ± 0,4	
<b>Gegevens van inspanningstest</b>			
Vermogen <sub>max</sub> , W	131 ± 41	165 ± 48	,000 <sup>b</sup>
HR <sub>rust</sub> , sl/min	78 ± 14	89 ± 15	,000 <sup>b</sup>
HR <sub>piek</sub> , sl/min	125 ± 22	164 ± 20	,000 <sup>b</sup>
Verwachte HR <sub>piek</sub> (220 – leeftijd)	159 ± 11	178 ± 12	,000 <sup>b</sup>
VO <sub>2 piek</sub> , ml/min	1773 ± 522	2162 ± 540	,000 <sup>b</sup>
RQ <sub>piek</sub>	1,20 ± 0,07	1,18 ± 0,06	,051

Afkortingen: T2DM, diabetes mellitus type 2; HDL, high density lipoproteïne; LDL, low density lipoproteïne; HbA<sub>1c</sub>, geglyceerd hemoglobine; W, watt; sl/min, slagen/ minuut; HR<sub>piek</sub>, maximale hartslag; RQ, respiratoir quotiënt.

<sup>a</sup>Data worden getoond als gemiddelde ± standaarddeviatie

<sup>b</sup>p < 0,05

Tabel 2 geeft weer welke aandoeningen zich bevinden onder de proefpersonen. Cardiale voorgeschiedenis en cardiale incidenten worden ook weergegeven.

Tabel 2. Aandoening, voorgeschiedenis, opvolging

	<b>T2DM</b> N = 151	<b>Gezonde controles</b> N = 88
<b>Aandoening</b>		
CABG	N = 35	
PCI	N = 75	
Obesitas	N = 22	N = 88
Angor	N = 1	
Hartfalen	N = 3	
Coronaire 3 taksziekte	N = 1	
AMI	N = 2	
Geen	N = 12	
<b>Cardiale voorgeschiedenis</b>	N = 70	
<b>Cardiale incidenten (twee-jaars opvolging)</b>	N = 21	
Afkortingen: CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutane coronaire interventie; AMI, acuut myocard infarct.		

## Chronotrope incompetentie

De prevalentie van CI was significant hoger in T2DM patiënten vs. gezonde controles. CI was in 101 T2DM patiënten aanwezig (67%) vs. 24 personen van de gezonde controlegroep (27%) ( $p < 0,01$ ). De groepen waren echter niet vergelijkbaar omwille van grote verschillen in kenmerken. Vandaar een onderzoek in een multivariaat regressiemodel, welke kenmerken CI kunnen voorspellen.

### Predictoren van chronotrope incompetentie

De belangrijkste predictoren van  $HR_{piek}$  waren: 1)  $VO_{2\ piek}$  ( $p < 0,01$ , hoe hoger de  $VO_{2\ piek}$  hoe hoger de  $HR_{piek}$ ). 2)  $HR_{rust}$  ( $p < 0,01$ , hoe hoger de  $HR_{rust}$  hoe hoger de  $HR_{piek}$ ). 3) Geslacht ( $p < 0,01$ ), mannen hebben een lagere  $HR_{piek}$ . 4)  $\beta$ -blokker inname ( $p < 0,01$ , bij inname resulteerde dit in een lagere  $HR_{piek}$ ). 5) Leeftijd ( $p < 0,01$ , hoe hoger de leeftijd hoe lager  $HR_{piek}$ ). 6) Gewicht ( $p < 0,01$ , hoe hoger het gewicht hoe lager de  $HR_{piek}$ ). 7)  $RQ_{piek}$  ( $p < 0,01$ , hoe hoger de  $RQ_{piek}$  hoe hoger  $HR_{piek}$ ). 8) Inname van bloedverdunner ( $p < 0,05$ ), bij inname resulteerde dit in een lagere  $HR_{piek}$ .

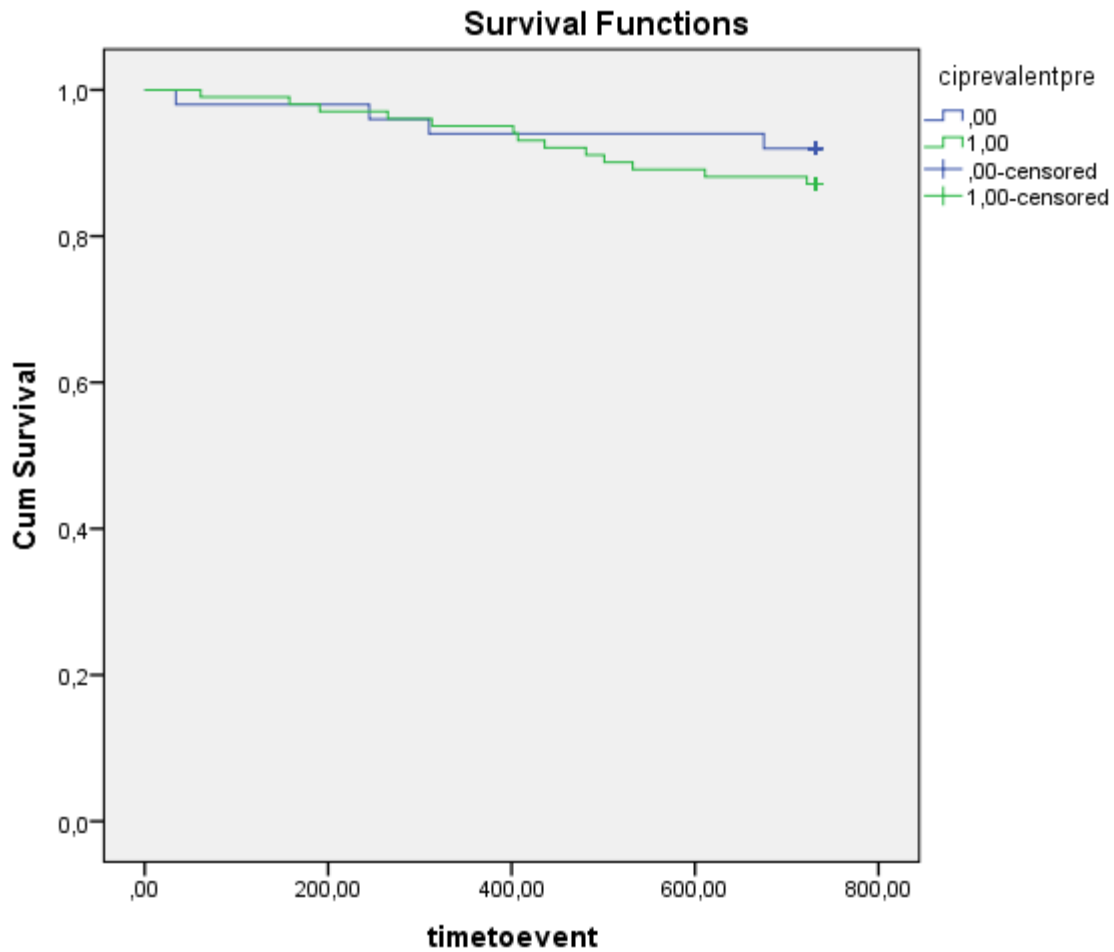
De belangrijkste predictoren van CI waren: 1)  $VO_{2\ piek}$  ( $p < 0,01$ , hoe hoger de  $VO_{2\ piek}$  hoe hoger de chronotrope respons). 2) Inname van  $\beta$ -blokker ( $p < 0,01$ , bij inname resulteerde dit in een lagere chronotrope respons). 3) Geslacht ( $p < 0,01$ , mannen hadden een slechtere chronotrope respons). 4) Gewicht ( $p < 0,01$ , hoe hoger het gewicht hoe slechter de chronotrope respons). 5)  $RQ_{piek}$  ( $p < 0,01$ , hoe hoger  $RQ_{piek}$  hoe beter de chronotrope respons). 6) Inname van bloedverdunner ( $p < 0,01$ , bij inname resulteerde dit in een lagere chronotrope respons). 7) Leeftijd ( $p < 0,05$ , hoe ouder hoe beter de chronotrope respons was).

## Correlatie chronotrope incompetentie en mortaliteit/morbiditeit in T2DM

In eerste instantie werd gekeken naar een mogelijk verband tussen de prevalentie van CI en cardiale incidenten in T2DM patiënten. In de groep met CI werden 13 cardiale incidenten binnen 2 jaar geteld, waarbij er in de groep zonder CI 4 incidenten binnen 2 jaar geteld werden ( $p = 0,45$ ) (zie tabel 3). Het aantal cardiale incidenten is niet significant verschillend in de interventiegroep ( $p = 0,40$ ).

Tabel 3. CI prevalentie voor training

	CI prevalentie	Cardiale incidenten	Percentage
geen CI	50	4	92,0 %
CI	101	13	87,1 %
Totaal	151	17	88,7 %



Figuur 2: Twee-jaars opvolging cardiale incidenten. Groene lijn = T2DM + CI, blauwe lijn = T2DM

## FASE 2

### Chronotrope respons en de impact van training in T2DM patiënten

#### Impact van training

In fase 2 werd gekeken naar de impact van training op de chronotrope respons tijdens inspanning in T2DM patiënten. Fysieke training had een significant effect op inspanningstolerantie ( $p < 0,01$ ),  $HR_{rust}$  ( $p < 0,05$ ),  $HR_{piek}$  ( $p < 0,01$ ) en  $VO_{2\ piek}$  ( $p < 0,01$ ).  $RQ_{piek}$  was niet significant veranderd ( $p = 0,580$ ).

Tabel 4: Karakteristieken + effecten trainingsgroep<sup>a</sup>

Trainingsgroep (N = 83)	Start training	Stop training	p – waarde
Algemene karakteristieken			
Geslacht, M vs V	77 vs 6		
Leeftijd	63 ± 12		
Lengte, m	174 ± 8		
Gewicht, kg	86 ± 14		

BMI, kg/m <sup>2</sup>	28 ± 4		
Middelomtrek, cm	104 ± 8		
Bloedparameters			
Totale cholesterol, mmol/l	157 ± 43		
HDL cholesterol, mmol/l	41 ± 9		
LDL cholesterol, mmol/l	90 ± 34		
Triglyceriden, mmol/l	157 ± 119		
Glucose, mmol/l	143 ± 41		
HbA <sub>1c</sub> , %	7,1 ± 1,9		
Gegevens van inspanningstest			
Vermogen <sub>max</sub> , W	138 ± 42	159 ± 48	,000 <sup>b</sup>
HR <sub>rust</sub> , sl/min	75 ± 12	73 ± 12	,010 <sup>b</sup>
HR <sub>piek</sub> , sl/min	124 ± 22	128 ± 20	,003 <sup>b</sup>
Verwachte HR <sub>piek</sub> ( 220 – leeftijd )	157 ± 11		
VO <sub>2 piek</sub> , ml/min	1819 ± 11	2023 ± 565	,000 <sup>b</sup>
RQ <sub>piek</sub>	1,21 ± 0,07	1,20 ± 0,07	,580
CI	0,58 ± 0,22	0,63 ± 0,21	,000 <sup>b</sup>
Trainingsparameters			
Frequentie, x / week	3 ± 0,41		
Intensiteit, sl/min	64 ± 12		
Duur, min	45 ± 3		
Sessies, aantal	36 ± 9		
Afkortingen: T2DM, diabetes mellitus type 2; HDL, high density lipoproteïne; LDL, low density lipoproteïne; HbA <sub>1c</sub> , geglyceerd hemoglobine; W, watt; sl/min, slagen/ minuut; HR <sub>piek</sub> , maximale hartslag; RQ, respiratoir quotiënt; CI, chronotrope incompetentie.			
<sup>a</sup> Data worden getoond als gemiddelde ± standaarddeviatie			
<sup>b</sup> p < 0,05			

### Predictoren van de verbetering van chronotrope respons tijdens inspanning

De belangrijkste predictoren van verbetering in HR<sub>piek</sub> waren: 1)  $\Delta VO_{2\text{ piek}}$  ( $p < 0,01$ , hoe groter  $\Delta VO_{2\text{ piek}}$  hoe sterker HR<sub>piek</sub> zal stijgen). 2)  $\Delta HR_{\text{rust}}$  ( $p < 0,01$ , hoe hoger de HR<sub>rust</sub> zal liggen hoe sterker HR<sub>piek</sub> zal stijgen). 3)  $\Delta RQ_{\text{piek}}$  ( $p < 0,01$ , hoe hoger  $\Delta RQ_{\text{piek}}$  hoe sterker  $\Delta HR_{\text{piek}}$  zal stijgen). 4) HR<sub>piek</sub> voor interventie ( $p < 0,01$ , patiënten die een hogere HR<sub>piek</sub> hadden bij start van de interventie hebben een kleinere stijging  $\Delta HR_{\text{piek}}$ ). 5) Aantal sessies ( $p < 0,05$ , hoe meer je gaat trainen hoe beter de chronotrope respons zal zijn). 6) BMI ( $p < 0,05$ , hoe lager de BMI hoe sterker de  $\Delta HR_{\text{piek}}$  zal stijgen). De belangrijkste predictoren van  $\Delta CI$  waren: 1) CI voor interventie ( $p < 0,01$ , hoe lager CI voor interventie hoe hoger  $\Delta CI$ ). 2)  $\Delta VO_{2\text{ piek}}$  ( $p < 0,01$ , hoe hoger  $\Delta VO_{2\text{ piek}}$  hoe hoger  $\Delta CI$ ). 3)  $\Delta RQ_{\text{piek}}$ , ( $p < 0,01$ , hoe hoger  $\Delta RQ_{\text{piek}}$  hoe hoger  $\Delta CI$ ). 4) Aantal sessies ( $p < 0,01$ , hoe meer sessies ondergaan hoe hoger  $\Delta CI$ ). 5) BMI ( $p < 0,03$ , hoe hoger de BMI hoe lager de  $\Delta CI$ ). 6) Intensiteit ( $p < 0,03$ , hoe hoger de intensiteit hoe lager de  $\Delta CI$ ).





## DISCUSSIE

In deze studie blijkt, uit een multivariaat regressie analyse, dat T2DM niet onafhankelijk gerelateerd is aan CI ( $r = 0,63$ ). Voorspellers voor CI bleken echter  $VO_{2\text{ piek}}$ , inname van  $\beta$ -blokker, geslacht, gewicht,  $RQ_{\text{piek}}$ , inname van bloedverdunner en leeftijd te zijn. Een hoge inspanningstolerantie, het vrouwelijke geslacht, het niet innemen van  $\beta$ -blokkers en/of bloedverdunders, een lager lichaamsgewicht, een hogere  $RQ_{\text{piek}}$  en een hogere leeftijd voorspellen een betere chronotrope respons. Een aantal voorspellers waren te verwachten (zoals het nemen van  $\beta$ -blokkers) maar andere voorspellers behoeven nadere bespreking.

De studie toont aan dat het hebben van T2DM geen onafhankelijke predictor is voor het hebben van CI. De prevalentie van CI ligt wel hoger bij de interventiegroep ( $p < 0,01$ ). Deze bevinding correleert met andere studies stipulerend dat CI vaak geassocieerd wordt met T2DM. De mechanismen die aan de basis liggen van chronotrope incompetentie blijven speculatief. Eerder werden ischemie, sinusknopziekte, autonome dysfunctie en linker ventriculaire dysfunctie, myocardiale fibrosis, cardiale autonome neuropathie gehanteerd als mogelijke predictoren van CI.<sup>2,3,16</sup> Daarentegen wordt aangehaald dat de kans op CI in T2DM groter is bij een grotere middelomtrek en dat viscerale vetaccumulatie een belangrijke bijdrage levert aan de ontwikkeling van CI bij T2DM patiënten.<sup>2</sup> Bevestiging kan echter niet gevonden worden, omdat in deze studie de dichotome uitkomstmaat (namelijk het al dan niet hebben van T2DM) als predictor van CI gebruikt is en niet de absolute glucose waarden en dat er te weinig data was over middelomtrek en viscerale vetaccumulatie.

De actuele studie toont aan dat het vrouwelijk geslacht een betere chronotrope respons doet voorspellen. Deze bevinding kan op zijn minst als controversieel beschouwd worden aangezien andere studies aantonen dat vrouwen een verhoogde parasympathische controle en een verlaagde sympathische controle van de hartslag hebben.<sup>17-20</sup> Het verschil in geslacht is een beïnvloedende factor op de autonome cardiovasculaire regulatie.<sup>18</sup> Algemeen wordt gesteld dat mannen een grotere sympathische invloed op het hart hebben, terwijl vrouwen een grotere parasympathische controle van de hartslag hebben. Wegens dit onderling verschil, wat betreft geslacht, zou er een aangepaste formule gebruikt kunnen worden om de voorspelde  $HR_{\text{piek}}$  te bepalen.<sup>21</sup> Een verklaring voor het feit dat mannen een lagere  $HR_{\text{piek}}$ , in huidige studie, bereiken, kan gevonden worden in de aanwezigheid van een grotere populatie van het mannelijk geslacht in de interventiegroep, in tegenstelling tot de controlegroep. Meerdere studies tonen aan dat patiënten met diabetes een hogere incidentie van autonome dysfunctie hebben. Bijgevolg heeft deze groep een grotere kans op een beperkte chronotrope respons gedurende de maximale inspanningstest.<sup>1,3,10,22-23</sup> Suggestie wordt zo gemaakt dat een slechtere chronotrope respons gerelateerd is aan veranderingen in de sympathische en parasympathische tonus. Meer dan 1/3 van patiënten met diabetes vertonen een beperkte chronotrope respons gedurende de maximale inspanningsproef.<sup>3</sup> T2DM patiënten zullen een lagere stijging in de hartslag hebben dan de gezonde controles. Deze lagere stijging zou geassocieerd zijn met de glycemische status en capillaire glucose.<sup>24</sup> Eveneens werd aangetoond dat in de vrouwelijke

populatie de maximale hartslag lager lag bij de T2DM populatie in tegenstelling tot de gezonde controles. ( $p < 0,05$ ).<sup>25</sup>

Het verband tussen leeftijd en chronotrope respons, in tegenstelling tot het verband tussen leeftijd en  $HR_{piek}$ , leverde opnieuw een onverwacht resultaat op. Huidige studie toont aan dat er een omgekeerd evenredig relatie is tussen leeftijd en  $HR_{piek}$ . Dit in tegenstelling tot de chronotrope respons. Deze toont een lineair verband aan tussen leeftijd en chronotrope respons. Namelijk, een hogere leeftijd voorspelt een betere chronotrope respons. Andere artikels geven aan dat er een omgekeerd evenredige relatie is met leeftijd en  $HR_{max}$ , geldend zowel bij mannen als vrouwen.<sup>26,27</sup> Er wordt wel aangehaald dat de algemene formule voor  $HR_{piek}$  te voorspellen ( $220 - \text{leeftijd}$ ) de maximale hartslag in jongere mensen gaat overestimeren en in oudere mensen gaat onderestimeren. 7% faalde om tenminste 85% van hun voorspelde  $HR_{piek}$  te behalen, indien deze gebaseerd was op de huidige formule '220 - leeftijd'. Dit in tegenstelling tot de 3% die erin faalde om tenminste 85% van hun voorspelde  $HR_{piek}$  te behalen gebaseerd op de formule '206 - 0,88 x leeftijd'.<sup>28</sup> In een andere studie werd nog een andere formule gebruikt, zodat men kon corrigeren voor de leeftijd ( $208 - 0,7 \times \text{leeftijd}$ ). Algemeen kan gesteld worden dat de vagale controle in functie van de ouderdomstoename afneemt, er een reductie is van de autonome controle van het hart en een predominantie van de sympathische tonus.<sup>19</sup> Wenselijk zou zijn om meer onderzoek te doen in de zoektocht naar een corrigerende formule voor zowel leeftijd als geslacht.

Dat de inname van  $\beta$ -blokkers en bloedverdunners voor een slechtere chronotrope respons zorgt was te verwachten. Een  $\beta$ -blokker is een medicijn dat gebruikt wordt bij angina pectoris, hartfalen, aritmieën, hypertensie.  $\beta$ -blokkers gaan ervoor zorgen dat de bloeddruk zal dalen, hartslag zal verlagen en een minder krachtige samentrekking van de hartspier. In een  $\beta$ -blokker zit een stof die zich gaat binden op de  $\beta$ -receptoren. Deze  $\beta$ -receptoren zijn gevoelig voor adrenaline en zijn terug te vinden in het lichaam en ter hoogte van de hartspier. Door deze binding op de receptoren wordt de hartspier minder gevoelig voor adrenaline en zal dit leiden tot een daling van de hartslag. Inname van dergelijke medicijnen zorgt voor een lagere  $HR_{piek}$ .<sup>26,29</sup> Hiervoor is tevens de formule van CI, bij inname van medicijnen, gecorrigeerd.<sup>5,26,30</sup> Het feit dat de inname van bloedverdunners leidt tot een lagere  $HR_{piek}$  was ook te verwachten. Bloedverdunners (of anticoagulantia) zijn antistollingsmiddelen en gaan de stolling van het bloed verminderen of vertragen. Deze worden voorgeschreven bij angina pectoris, TIA, thrombose, longembolie enzovoort.

Het verband tussen een lager lichaamsgewicht en een betere chronotrope respons was eveneens een geanticipeerd resultaat. Mensen met overgewicht gaan tijdens inspanning een verlaagde vrijzetting van adrenaline hebben. Bij inspanning komen hormonen, zoals adrenaline, vrij. Adrenaline is een belangrijk hormoon, vermits deze de hartfrequentie gaat aansturen. Het feit dat mensen hun  $HR_{piek}$  niet kunnen bereiken, heeft te maken met de aanwezige hormonale storing. Voldoende evidentie is voorhanden die de relatie van een verminderde vrijzetting van catecholamines in relatie tot een lage  $HR_{piek}$  weergeven.<sup>31,32</sup>

In de huidige studie wordt geen verband gevonden tussen CI en mortaliteit/morbiditeit bij T2DM. Dit in tegenstelling tot andere studies die een verband vonden en stellen dat CI geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiale incidenten en prematuur overlijden.<sup>2,5,30,33-35</sup> Diepgaander onderzoek lijkt aangeraden, om te kijken of het hebben van CI, het hebben van diabetes of de combinatie van beiden een verhoogde incidentie geeft.

Fysieke training heeft bij T2DM patiënten een significant gunstige impact op CI, alsook een positieve impact op  $HR_{\text{piek}}$  en chronotrope respons tijdens inspanning bij T2DM patiënten. Bovendien heeft de huidige studie uitgewezen dat zowel de inspanningstolerantie als de  $HR_{\text{piek}}$  significant steeg door fysieke training. Bij patiënten met stabiel hartfalen is gebleken dat oefentherapie zowel de oefencapaciteit als de chronotrope respons, absolute en relatieve  $VO_{2\text{ piek}}$ , duur van oefentherapie, piek power output en  $HR_{\text{piek}}$  verbeterde.<sup>12-14,36</sup> De belangrijkste predictoren van de verbetering in de chronotrope respons in deze studie zijn: een lage chronotrope index voor interventie, sterkere stijging van  $VO_{2\text{ piek}}$ , sterkere stijging van  $RQ_{\text{piek}}$ , groter aantal trainingssessies, lagere BMI en lagere intensiteit van training.

De trainingsmodaliteiten, aantal sessies en intensiteit, spelen een belangrijke rol in de verbetering van chronotrope respons. Hoe meer sessies er worden gedaan hoe groter het effect zal zijn. Betreffende het aantal sessies heerst er nog veel controverse in de bestaande literatuur. Internationale richtlijnen stellen, dat er minimaal 2 maanden getraind moet worden om klinische voordelen te hebben. Eén studie geeft aan dat er bij een 16 weken durend oefenprogramma een verbetering van de autonome respons optreedt. Vasculaire aanpassingen worden waargenomen in T2DM patiënten na 12 maanden.<sup>10</sup> Sommige studies tonen wel aan dat er een plafondeffect wordt bereikt gedurende een bepaalde periode. Deze periode verschilt echter van studie tot studie.<sup>37-39</sup>

Er is ook een sterke correlatie met  $\Delta CI$  en intensiteit. Hoe lager de intensiteit van de training hoe meer de chronotrope respons zal verbeteren. Uit recente studie blijkt dat zowel continue als interval trainingsprogramma's de oefencapaciteit bij patiënten met chronisch hartfalen gaat verbeteren. Continue training zal veeleer dan intervaltraining de hartslag reserve na 1 minuut (HRR1) verbeteren. HRR1 is een marker van de parasympathische activiteit. Dit suggereert dat continue training een grotere contributie weergeeft aan het autonoom zenuwstelsel.<sup>10,13</sup> Bovendien is gebleken dat de  $HbA_{1c}$  exact hetzelfde zou dalen ongeacht een hoge of lage intense training.<sup>40,41</sup> Andere studies beweren dat een hoog intensieve training (70 - 85% van de HRR de  $VO_{2\text{ piek}}$  en  $HR_{\text{piek}}$  significant gaan verbeteren ( $p < 0,05$ ), alsook een verbetering in tijd en frequentie van de hartslagvariabiliteit. Deze verbetering heeft een positief effect op de parasympathische en sympathische activiteit.<sup>11,42</sup> Vooral de uithoudingstraining gaat de parasympathische activiteit verhogen en de sympathische activiteit in toestand van rust verlagen.<sup>18</sup> Bijkomend onderzoek is aangewezen om de intensiteit van het oefenprogramma zo te bepalen dat er een juiste balans tussen de verbeteringen van zowel de  $VO_{2\text{ piek}}$ ,  $HR_{\text{piek}}$  en de glycemische waarden gevonden wordt.

## **Beperkingen van huidige studie**

Een beperking van de huidige studie is het retrospectief karakter. Bovendien ontbraken nog vele waardevolle gegevens: vooral de bloedwaarden zoals lipidenprofiel, HbA<sub>1c</sub> en glucose. Wegens onvolledigheid van voornoemde gegevens, werd het gegeven “diabetes zijnde” als predictor gebruikt van de prevalentie van CI. Uit de statistische analyse bleek dat het hebben van diabetes geen predictor bleek te zijn voor de prevalentie van CI. A posteriori bekeken, was het waarschijnlijk doelmatiger geweest om te kijken naar de glucose- en HbA<sub>1c</sub>-waarden en de correlatie tussen voornoemde waarden en de prevalentie van CI. Het gebrek aan aanwezigheid van voldoende gegevens betreffende middelomtrek heeft ons ertoe gedwongen om meer toe te spitsen op de BMI, hoewel de voorkeur ging naar een focus op de middelomtrek betreffende de impact van training, aangezien viscerale vetmassa een rol speelt bij de chronotrope respons. De ontstentenis van informatie met betrekking tot gevolgde diëten had een belettend effect op het doen van minder genuanceerde uitspraken over de effecten van training. Het zou kunnen dat de effecten die optreden in deze studie niet veroorzaakt worden door de training, maar door het dieet van de patiënt. Ook werd er geen onderscheid gemaakt tussen leeftijd of geslacht betreffende de formule voor de voorspelde HR<sub>piek</sub>. Uit andere studies is gebleken dat de algemene formule ‘220 – leeftijd’ gaat zorgen voor een onderestimatie bij ouderen en een overestimatie bij jongeren. Het gebruik van een aangepaste corrigerende formule zou een betere aanpassing geven voor de formule om CI te voorspellen. Het vastleggen van cut-off waarden van CI is een arbitraire beslissing, hetgeen inhoudt dat er een graad van onzekerheid ontstaat betreffende de bepaling van het moment van “CI zijn”, omdat er geen absolute zekerheid van juistheid van de arbitraire beslissing is. Anders gesteld: is er voldoende voorafgaande wetenschappelijke onderbouw, die toelaat een juiste arbitraire beslissing te nemen? Een antwoord op deze vraag werd niet gevonden. De hantering van absolute CI waarde in toekomstige studies lijkt dan ook waardevoller.

## CONCLUSIE

Deze studie toont aan dat het hebben van T2DM en de glucosewaarden geen predictoren zijn van de chronotrope respons. Veeleer is de inspanningstolerantie, geslacht, het innemen van medicijnen ( $\beta$ -blokker en bloedverdunner), gewicht en leeftijd van belang, waarbij de inspanningstolerantie,  $VO_{2\text{ piek}}$ , de belangrijkste predictor is. Het ondergaan van een revalidatieprogramma kan wel degelijk een effect hebben op de chronotrope respons. Zo zal het inspanningsvermogen,  $HR_{\text{rust}}$ ,  $HR_{\text{piek}}$ ,  $VO_{2\text{ piek}}$  en  $RQ_{\text{piek}}$  na training stijgen en zal eveneens de chronotrope index stijgen. De belangrijkste predictoren van een verbetering van chronotrope respons zijn: chronotrope index voor de training,  $\Delta VO_{2\text{ piek}}$ ,  $\Delta RQ_{\text{piek}}$ , aantal sessies, BMI en intensiteit van de training. Er werd geen invloed gevonden van de aanwezigheid van CI op de mortaliteit.

## REFERENTIELIJST

1. Voulgari C., Pagoni S., Vinik A., & Poirier P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism*. 2013;62:609-621
2. Hansen D., Dendale P. Modifiable predictors of chronotropic incompetence in male patients with type 2 diabetes. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34:202-207.
3. Ho PM., Maddox TM., Ross C., Rumsfeld JS., Magid DJ. Impaired chronotropic response to exercise stress testing in patients with diabetes predicts future cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2008;31:1531–1533
4. Mohammed N. Khan, MD, Claire E. Pothier, MA, and Michael S. Lauer, MD. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (Metoprolol or Atenolol). *Am J Cardiol*. 2005;96:1238-1333
5. Brubaker PH., Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences and management. *Circulation*. 2011;123:1010-1020
6. Hinkle LE., Carver ST., Plakun A. Slow heart rates and increased risk of cardiac death in middle-aged men. *Arch Intern Med*. 1972;129:732–748
7. Ellestad MH., & Wan MK. Predictive implications of stress testing. Followup of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation*. 1975;51:363-369
8. Tataranni C., & Bogardus C. Changing habits to delay diabetes. *N Engl J Med*. 2001;344:1390-1392
9. American diabetes association. Physical activity: exercise and diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2004;27:S55-S59
10. Goulopoulou S., Baynard T., Franklin RM., Fernhall B., Carhart R. Jr., Weinstock R., Kanaley JA. Exercise training improves cardiovascular autonomic modulation in response to glucose ingestion in obese adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59:901-910
11. Morton RD., West DJ., Stephens JW., Bain SC., & Bracken RM. Heart rate prescribed walking training improves cardiorespiratory fitness but not glycaemic control in people with type 2 diabetes. *Journal of Sports Sciences*. 2010;28:93–99
12. Adams BJ., Carr JG., Ozonoff A., Lauer MS., & Balady GJ. Effect of exercise training in supervised cardiac rehabilitation programs on prognostic variables from the exercise tolerance test. *Am J Cardiol*. 2008;101:1403–1407
13. Dimopoulos S., Anastasiou-Nana M., Sakellariou D., Drakos S., Kapsimalakou S., Maroulidis G., Roditis P., Papazachou O., Vogiatzis I., Roussos C., & Nanas S. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:67–73
14. Keteyian SJ., Levine AB., Brawner CA., Karaoka T., Rogers FJ., Schairer JR., Stein PD., Levine TB., & Goldstein S. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:1051-1057
15. Miossi R., Benatti FB., Luciade de Sa Pinto A., Lima FR., Borba EF., Prado DM., Perandini LA., Gualano B., Bonfa E., & Roschel H. Using exercise training to counterbalance chronotropic

- incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1159–1166
16. Camm AJ., & Fei L. Chronotropic incompetence—part II: Clinical implications. *Clin. Cardiol.* 1996;19:503-508
  17. Gregoire J., Tuck S., Yamamoto Y., & Hughson RL. Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. *Can J Appl Physiol.* 1996;6:455-470
  18. Carter JB., Banister EW., Blaber AP. Effect of Endurance Exercise on Autonomic Control of Heart Rate. *Sports med.* 2003;33:33-46
  19. Abhishekh HA., Nisarga P., Kisan R., Meghana A., Chandran S., Trichur Raju, Sathyaprabha TN. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput.* 2013;27:259-264
  20. Adekunle A., & Akintomide AO. Gender differences in the variables of exercise treadmill test in type 2 diabetes mellitus. *Ann Afr Med.* 2012;11:96-102
  21. Sheffield LT., Maloof JA., Sawyer JA., & Roitman D. Maximal heart rate and treadmill performance of healthy women in relation to age. *Circulation.* 1978;57:79-84
  22. Albers AR., Krichavsky MZ., & Balday GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus. Diagnostic and prognostic value. *Circulation.* 2006;113:583-592
  23. Acharya UR., Joseph KP., Kannathal N., Lim CH., & Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006;44:1031-1051
  24. Valensi P., Extramiana F., Lange C., Cailleau M., Haggui A., Maison Blanche P., Tichet J., Balkau B., & DESIR study group. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. *Diabet Med.* 2011;28:440-449
  25. Gusso S., Hofman P., Lalande S., Cutfield W., Robinson E., & Baldi JC. Impaired stroke volume and aerobic capacity in female adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2008;51:1317-1320
  26. Brawner CA., Ehrman JK., Schairer JR., Cao JJ., & Keteyian SJ. Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving beta-adrenergic blockade therapy. *Am Heart J.* 2004;148:910-914
  27. Tanaka H., Monahan KD., & Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:153-156
  28. Gulati M., Shaw LJ., Thisted RA., Black HR., Bairey Merz CN., & Arnsdorf MF. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the st. James women take heart project. *Circulation.* 2010;122:130-137
  29. Witte KK., Cleland JG., & Clark AL. Chronic heart failure, chronotropic incompetence, and the effects of beta blockade. *Heart.* 2006;92:481-486
  30. Khan MN., Pothier CE., & Lauer MS. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (metoprolol or atenolol). *Am J Cardiol.* 2005;96:1328-1333
  31. Gondoni LA., Titon AM., Nibbio F., Augello G., Caetani G., & Liuzzi A. Heart rate behavior during an exercise stress test in obese patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:170-176



32. Salvadori A., Fanari P., Fontana M., Buontempi L., Saezza A., Baudo S., Miserocchi G., Longhini E. Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise. *Respiration*. 1999;66:25-33
33. Lauer MS., Okin PM., Larson MG., Evans JC., & Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93:1520-1526
34. Dresing TJ., Blackstone EH., Pashkow FJ., Snader CE., Marwick TH., & Lauer MS. Usefulness of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000;86:602-629
35. Lauer MS., Francis GS., Okin PM., Pashkow FJ., Snader CE., & Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999;281:524-529
36. Keteyian SJ., Brawner CA., Schairer JR., Levine TB., Levine AB., Rogers FJ., & Goldstein S. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J*. 1999;138:233-240
37. Bourn DM., Mann JI., McSkimming BJ., Waldron MA., & Wishart JD. Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care*. 1994;17:1311-1319
38. Keyhani D., Kargafard M., Sarrafzadegan N., & Sadeghi M. Autonomic function change following a supervised exercise program in patients with congestive heart failure. *ARYA Atheroscler*. 2013;9:150-156
39. Chipkin SR., Klugh SA., & Taber LC. Exercise and diabetes. *Cardiology Clinics*. 2001;19:489-505
40. Hansen D., Dendale P., Jonkers RA., Beelen M., Manders RJ., Corluy L., Mullens A., Berger J., Meeusen R., & van Loon LJ. Continuous low-to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA(1c) in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2009;52:1789-1797
41. Hansen D., Dendale P., van Loon LJ., & Meeusen R. The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports Med*. 2010;40:921-940
42. Pagkalos M., Koutlianos N., Kouidi E., Pagkalos E., Mandroukas K., & Degligiannis A. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *Br J Sports Med*. 2008;42:47-54

## BIJLAGEN

### Bijlage 1

Methode fietstest: een maximaal gegradeerde fietstest tot vrijwillige opgave werd uitgevoerd op een elektronisch geremde fiets (Ergofit GmbH & Co, Pirmasens, Germany). Startweerstand en toegevoegde weerstand bevond zich tussen 10 en 40 W (gebaseerd op leeftijd en geslacht) aan een frequentie van 70 omwentelingen per minuut (rpm). Bij elke testdag werd 's morgens een gas- en volume-ijking gedaan. Tijdens de test werd de omgevingstemperatuur constant gehouden (19 - 21°C). Door het meten van de continue pulmonaire gasuitwisseling (Jaeger MasterScreen CPX Metabolic Cart CareFusion Germany GmbH).  $VO_2$  en RQ werden elke ademhaling verzameld en iedere 10 seconden werd er een gemiddelde genomen. Door het gebruik van een 12-delig electrocardiogram apparaat, kon HR gecontroleerd worden en elke 10 seconden een gemiddelde genomen worden. Ook het maximaal vermogen ( $Vermogen_{max}$ ) werd genoteerd. De test eindigde wanneer de proefpersoon faalde een frequentie van minimum 60 rpm aan te houden. Alle proefpersonen werden verbaal aangemoedigd om tot een maximale inspanning te komen, gebaseerd op de volgende criteria: 1) Respiratoir Quotiënt (RQ) > 1,1 ( $VCO_2/VO_2$ ) 2) Een subjectieve mening van een ervaren testpersoon die bevestigde dat een maximale inspanningstest was uitgevoerd, gebaseerd op subjectieve kenmerken van de proefpersoon (vermoeidheid, kortademigheid, spierpijn benen).

## Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

**Chronotrope incompetentie in type 2 diabetes: prevalentie, etiologie en impact van revalidatie.**

Richting: **master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie-revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen**

Jaar: **2015**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

**Soors, Philippe**

**Wiame, Melissa**