



**UHASSELT**

KNOWLEDGE IN ACTION

## Faculteit Geneeskunde en Levenswetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de  
kinesitherapie

### **Masterthesis**

#### ***Inspanningsfysiologie bij diabetes patiënten met cardiale dysfunctie***

**Olivier da Silva Cosme**  
**Frederik Van Gysel**

Eerste deel van het scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

#### **PROMOTOR :**

Prof. dr. Dominique HANSEN

#### **BEGELEIDER :**

Mevrouw Lisa VAN RYCKEGHEM



**UHASSELT**

KNOWLEDGE IN ACTION

[www.uhasselt.be](http://www.uhasselt.be)  
Universiteit Hasselt  
Campus Hasselt:  
Martelarenlaan 42 | 3500 Hasselt  
Campus Diepenbeek:  
Agoralaan Gebouw D | 3590 Diepenbeek

**2017**  
**2018**



# **Faculteit Geneeskunde en Levenswetenschappen**

master in de revalidatiewetenschappen en de  
kinesitherapie

## ***Masterthesis***

### ***Inspanningsfysiologie bij diabetes patiënten met cardiale dysfunctie***

**Olivier da Silva Cosme**

**Frederik Van Gysel**

Eerste deel van het scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

#### **PROMOTOR :**

Prof. dr. Dominique HANSEN

#### **BEGELEIDER :**

Mevrouw Lisa VAN RYCKEGHEM



## **Inspanningsfysiologie in diabetes patiënten met cardiale dysfunctie**

**Onderzoeksvraag:** Hoe verhouden de fysiologische parameters zich tijdens een maximale cardiopulmonaire inspanningstest bij patiënten met diabetes mellitus type II?

### **Highlights:**

- Patiënten met diabetes mellitus type II genereren minder power (workload), hebben een lagere maximale zuurstofopname ( $VO_{2\text{ max/peik}}$ ) en vertonen een tendens naar een lagere maximale hartslag ( $HR_{\text{max}}$ ).
- Inspanningsfysiologie bij een oudere populatie (> 60 jaar) met diabetes mellitus type II is onvoldoende onderzocht, evenals bij een jongere populatie (< 40 jaar).
- Inspanningsfysiologie wordt voornamelijk geëvalueerd bij patiënten met diabetes mellitus type II die orale medicatie gebruiken, weinig is geweten bij insuline behandelde patiënten.

**Student:** da Silva Cosme Olivier

**Student:** Van Gysel Frederik

**Promotor:** Prof. Dr. D. Hansen

**Begeleider:** Dra. L. Van Ryckeghem



## Situering

Deze master thesis kadert binnen het onderzoeksdomein van de revalidatie van inwendige aandoeningen. Cardiovasculaire, pulmonale en metabole aandoeningen zijn de grote noemers binnen dit domein. Deze aandoeningen presenteren zich vaak gelijktijdig en gaan gepaard met uiteenlopende symptomen. Wat deze aandoeningen gemeenschappelijk hebben is de impact op de inspanningscapaciteit. Fysiologische parameters, geanalyseerd en geëvalueerd tijdens een maximale cardiopulmonaire inspanningstest, zouden een verklaring kunnen bieden voor deze verminderde inspanningscapaciteit. Welk van de drie orgaansystemen (cardiovasculair, pulmonair en musculair) aan de basis ligt van deze verminderde inspanningscapaciteit is nog niet achterhaald.

Gezien deze master thesis zich zal focussen op patiënten met diabetes mellitus type II, luidt de onderzoeksvraag van de literatuurstudie als volgt: “Hoe verhouden de fysiologische parameters zich tijdens een maximale cardiopulmonaire inspanningstest bij patiënten met diabetes mellitus type II? In het tweede deel van deze masterthesis wordt een protocol beschreven waarbij de inspanningsfysiologie en -capaciteit in patiënten met diabetes mellitus type II geëvalueerd zal worden. Dit met behulp van twee verschillende inspanningsprotocollen. In dit onderzoek zal men nagaan welk van de drie orgaansystemen (of combinatie van) verantwoordelijk is voor de verminderde inspanningscapaciteit. Hierbij zal de focus worden gelegd op het evalueren en analyseren van de cardiale functie tijdens inspanning.

Het evalueren en analyseren van deze fysiologische parameters maakt het mogelijk voor artsen, kinesitherapeuten en andere paramedici meer inzicht te krijgen in de achterliggende mechanismen van verminderde inspanningscapaciteit. Het beter begrijpen van de onderliggende oorzaken en mechanismen maakt het voor artsen en kinesitherapeuten, als voornaamste opvolgers van patiënten, mogelijk om de behandeling van diabetes mellitus type II te optimaliseren. Andere paramedici, zoals diëtisten en psychologen, moeten bewust zijn van de oorzaken. Op deze manier kunnen zij ook helpen om de behandeling te optimaliseren. Ten slotte is het voor de patiënt zelf, maar ook voor de familie van belang om kennis te hebben van de onderliggende mechanismen.

Deze master thesis maakt deel uit van een lopend onderzoeksproject, nl. een studie in opdracht van Prof. Dr. D. Hansen met als titel “Het effect van intervaltrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij Diabetescardiomyopathie”. Dit project wordt ondersteund door de afdeling cardiologie van het Jessa ziekenhuis, Campus Virga Jesse Hasselt. De masterstudenten zullen assisteren bij de resterende metingen en de bekomen data van de inspanningstesten zullen geanalyseerd worden in master thesis deel 2. Deze master thesis zal uitgevoerd worden in het Jessa Ziekenhuis, Campus Virga Jesse Hasselt, onder supervisie van Prof. Dr. Hansen en Dra. L. Ryckeghem.

In deze literatuurstudie werd er, in samenspraak met Prof. Dr. D. Hansen, gebruik gemaakt van een centrale format. Deze thesis is een duo thesis. De zoekstrategie, het vastleggen van de selectiecriteria

en het formuleren van de finale onderzoeksvraag werden in samenspraak met Prof. Dr. D. Hansen uitgevoerd. De literatuurstudie werd door de twee masterstudenten samen uitgevoerd. Betreffende het onderzoeksprotocol werd een reeds bestaand protocol (Prof. Dr. D. Hansen en Dra. L. Van Ryckeghem) gehanteerd. Het protocol werd overgenomen en aangepast aan de onderzoeksvraag geformuleerd door de masterstudenten.

Voor deel 1 literatuurstudie werd de inleiding, reflectie kwaliteit studies en aanbevelingen voor verder onderzoek geschreven door Frederik Van Gysel, met ondersteuning van Olivier da Silva Cosme. Data-extractie werd grotendeels uitgevoerd door Frederik.

Het abstract, resultaten van kwaliteitsbeoordeling, resultaten van data-extractie en conclusie werden geschreven door Olivier, met ondersteuning van Frederik. Tabellen en figuren werden eveneens opgesteld door Olivier.

Het screenen van de artikels op titel/ abstract, het schrijven van methode, resultaten studieselectie, reflectie van bevindingen in functie van onderzoeksvraag werden samen uitgevoerd.

In deel 2 studieprotocol werden bestaande protocollen gehanteerd. Wijzingen werden aangebracht door Frederik en Olivier samen. Inleiding werd geschreven door Frederik, met ondersteuning van Olivier. Het formuleren van een bijkomende onderzoeksvraag, hypothesen en de beschrijving van de data-analyse werd uitgevoerd door Olivier, in samenspraak met Frederik.

## Inhoudsopgave

Deel 1 Literatuurstudie .....	5
1. Abstract.....	5
2. Inleiding .....	6
3. Methode.....	8
3.1. Vraagstelling .....	8
3.2. Literatuur search .....	8
3.3. Selectiecriteria .....	9
3.4. Kwaliteitsbeoordeling .....	9
3.5. Data-extractie.....	9
4. Resultaten.....	10
4.1. Resultaten studeselectie .....	10
4.2. Resultaten kwaliteitsbeoordeling .....	10
4.3. Resultaten data-extractie .....	11
4.3.1. Karakteristieken onderzoekspopulatie .....	11
4.3.2. Type inspanningstest .....	11
4.3.3. Inspanningsparameters.....	12
4.3.3.1. Ventilatoire respons.....	12
4.3.3.2. Cardiovasculaire respons .....	12
4.3.3.3. Perifeer musculaire respons.....	12
4.3.3.4. Fysieke fitheid/ inspanningscapaciteit .....	13
5. Discussie .....	13
5.1. Reflectie over kwaliteit studies.....	13
5.2. Reflectie over bevindingen in functie van onderzoeksvragen .....	14
5.2.1. Ventilatoire respons.....	14
5.2.2. Cardiovasculaire respons.....	14
5.2.3. Perifeer musculaire respons .....	14
5.2.4. Fysieke fitheid/ inspanningscapaciteit.....	15
5.3. Reflecties over de sterkte en beperkingen van de literatuurstudie .....	15
5.4. Aanbevelingen voor toekomstige studies .....	15



6. Conclusie .....	16
7. Referentielijst.....	17
8. Appendix deel 1 – Literatuurstudie .....	19
Deel 2 Onderzoeksprotocol .....	1
1. Inleiding .....	1
2. Doel onderzoek .....	3
2.1. Onderzoeksvragen.....	3
2.2. Hypothesen .....	3
3. Methode.....	4
3.1. Onderzoeksdesign .....	4
3.2. Participanten .....	5
3.2.1. Inclusiecriteria .....	5
3.2.2. Exclusiecriteria .....	5
3.2.3. Rekrutering.....	6
3.2.3.1. Rekrutering in het Jessa Ziekenhuis .....	6
3.2.3.2. Rekrutering via de Vlaamse Diabetes Associatie (“Vlaamse Diabetes Liga”) .....	6
3.2.3.3 Rekrutering via de lokale krant .....	6
3.2.3.4 Rekrutering via lokale huisartsen .....	6
3.2.3.5 Rekrutering via de Universiteit Hasselt voor senioren.....	7
3.3. Medische ethiek .....	7
3.4. Screening .....	7
3.5. Interventie .....	8
3.6. Uitkomstmaten .....	8
3.6.1. Primaire uitkomstmaten .....	8
3.6.2. Secundaire uitkomstmaten.....	9
3.7. Data-analyse .....	11
4. Time planning .....	12
5. Referentielijst.....	13
6. Appendix deel 2 - Onderzoeksprotocol .....	17

## Deel 1 Literatuurstudie

### 1. Abstract

**Achtergrond:** Diabetes mellitus type II (T2DM) gaat frequent gepaard met een verminderde inspanningscapaciteit. Fysiologische parameters, gemeten tijdens een maximale cardiopulmonaire inspanningstest (CPET), kunnen meer inzicht geven in de inspanningsfysiologie bij T2DM en de onderliggende oorzaken voor deze verminderde inspanningscapaciteit. Deze literatuurstudie focust zich op de verhouding van deze fysiologische parameters tijdens een maximale CPET bij patiënten met T2DM.

**Methode:** PubMed en Web of Science werden in januari 2018 geraadpleegd voor studies waarbij maximale CPET bij patiënten met T2DM werden geëvalueerd. Kwaliteitsbeoordeling van de artikels werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers.

**Resultaten:** Tien case-control studies werden geïncludeerd, waarvan negen artikels met goede kwaliteit. Sterke evidentie werd gevonden voor een lagere  $VO_{2\text{ max/peik}}$  en maximale workload bij T2DM patiënten dan bij gezonde controlepersonen. Daarnaast werd ook een trend gevonden voor een lagere maximale hartslag.

**Discussie en conclusie:** In de toekomst zouden meer studies zich moeten focussen op oudere T2DM populaties, evenals op T2DM patiënten behandeld met insuline. Rapportage van dezelfde parameters over verschillende studies is nodig om meer inzicht te verwerven in de inspanningscapaciteit.

**Doel van het onderzoek:** De focus van het onderzoek zal gelegd worden op het evalueren van de drie orgaansystemen betrokken bij maximale inspanning. Er zal nagegaan worden welk systeem of combinatie van systemen de inspanningscapaciteit bij T2DM patiënten limiteert.

**Operationalisering onderzoeksvraag:** Concreet zullen er twee inspanningstesten afgenomen worden bij T2DM patiënten. Zowel een stress-echocardiografie als een maximale CPET zullen uitgevoerd worden ter onderzoek van de inspanningsfysiologie bij T2DM patiënten.

**Belangrijkste keywords:** T2DM, inspanningscapaciteit, inspanningsfysiologie, CPET, fysiologische parameters

## 2. Inleiding

Volgens de meest recente cijfers van de Internationale Diabetes Federatie (IDF) leefden er in 2017 circa 425 miljoen mensen met diabetes. Dit komt neer op net geen tien procent van de volwassen wereldbevolking. De komende jaren wordt een verdere toename van dit aantal verwacht. Volgens schattingen van de IDF loopt dit aantal verder op tot 629 miljoen volwassenen (20-79 jaar) met diabetes tegen 2045 (IDF Diabetes Atlas).

Ook in Europese landen wordt een stijgende trend gezien. Een toename van 16% wordt verwacht tegen 2045. Het aantal wordt geschat op 67 miljoen Europese diabetespatiënten. De

Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) stelt een stijgende prevalentie vast over alle leeftijdsgroepen, waaronder ook steeds meer kinderen en adolescenten (Pinhas-Hamiel & Zeitler, 2005).

Diabetes wordt binnen de gezondheidszorg en -economie als één van de grootste uitdagingen van de 21<sup>e</sup> eeuw gezien (Tamayo et al., 2014).

Als metabole aandoening kenmerkt diabetes mellitus zich door chronische hyperglycemie en glucose-intolerantie. Ongeveer 90% van de totale diabetespopulatie lijdt aan diabetes mellitus type 2 (T2DM) (Zimmet, Alberti, & Shaw, 2001), het niet insuline-afhankelijke/ -responsieve subtype. In tegenstelling tot subtype 1 en door de graduele onset rapporteren patiënten met diabetes type 2 vaak geen klachten. Bijgevolg blijft een groot deel ongediagnosticeerd in de beginjaren (Kerner & Bruckel, 2014). Overgewicht, obesitas, ongezonde voedingsgewoonten en fysieke inactiviteit worden als de grootste boosdoeners gezien (Chen, Magliano, & Zimmet, 2011; Tamayo et al., 2014). Verder wordt diabetes type 2 frequent geassocieerd met het metabool syndroom (Kerner & Bruckel, 2014). Naast deze aanpasbare risicofactoren, wordt door onderzoekers steeds meer aandacht geschonken aan mogelijke invloeden van omgeving en (epi)genetica (Chen et al., 2011).

Gehanteerde interventies ter preventie en/ of behandeling van T2DM zijn fysieke activiteit, dieet, medicatie en insuline (Merlotti, Morabito, & Pontiroli, 2014). Een totaalbehandeling, gefocust op levensstijl, dient vooropgesteld te worden (Chen et al., 2011; Hayes & Kriska, 2008). Verschillende auteurs onderzochten reeds het positieve effect van beweging op glycemische controle, gewicht en levenskwaliteit bij type 2 diabetespatiënten (Colberg et al., 2010; Hayes & Kriska, 2008).

Wegens het metabole karakter van de aandoening en chronische hyperglycemie heeft type 2 diabetes effect op verschillende lichaamsfuncties. Vaak voorkomende complicaties op lange termijn zijn: retinopathie, nefropathie, perifere- en/ of autonome neuropathie, amputaties en seksuele disfunctie (American Diabetes Association, ADA).

Verder wordt door de ADA een verhoogde incidentie van cardiovasculaire, perifeer arteriële en cerebrovasculaire ziekten bij diabetespatiënten beschreven (American Diabetes Association).

Laakso (2010) rapporteert de diagnose T2DM als risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen en congestief hartfalen. Aangezien cardiopulmonaire functie en inspanningscapaciteit onlosmakelijk verbonden zijn met elkaar, zijn cardiovasculaire inspanningstesten van predictieve waarde binnen de diabetespopulatie (Wei, Gibbons, Kampert, Nichaman, & Blair, 2000).

De cardiopulmonaire inspanningstest (CPET) is de gouden standaard bij het nagaan van de cardiorespiratoire fitheid (Harber et al., 2017). Deze maximale inspanningstest is non-invasief, reproduceerbaar en veilig (Wasserman, 2002). Het aantal complicaties die zich voordoen tijdens een dergelijke inspanningstest zijn beperkt. Kinesitherapeuten, mits vereiste competenties, mogen om die reden sinds enkele jaren een maximale CPET superviseren (Myers et al., 2009). Tijdens deze inspanningstest worden een aantal fysiologische parameters op pulmonair, cardiovasculair en musculair niveau gemeten, dit om de inspanningscapaciteit te kunnen beoordelen. (Myers et al., 2009).

Op het eerste zicht lijkt het essentieel meer inzicht te verkrijgen in het inspanningsvermogen van T2DM patiënten zonder comorbiditeiten en/ of complicaties, gezien de hoge incidentie hiervan bij diabetes en de invloed ervan op het inspanningsvermogen (Estacio et al., 1998).

Het doel van deze literatuurstudie is het onderzoeken of een inspanningstest bij patiënten met diabetes mellitus type II al dan niet afwijkende parameters presenteert en of deze al dan niet gevonden anomalieën aan bepaalde mechanismen toe te schrijven zijn.

### 3. Methode

#### 3.1. Vraagstelling

De onderzoeksvraag opgesteld voor deze literatuurstudie was: "Hoe verhouden de fysiologische parameters zich tijdens een cardiopulmonaire inspanningstest bij patiënten met diabetes mellitus type II?". In dit onderzoek werd de focus gelegd op het gegeven inspanningscapaciteit/ -fysiologie bij patiënten met T2DM.

Voor deze onderzoeksvraag werd de volgende PICO opgesteld:

- P: patiënten met T2DM
- I: cardiopulmonaire inspanningstest (cardiopulmonary exercise testing (CPET))
- C: /
- O: fysiologische parameters (ventilatoire, cardiovasculaire en musculaire respons)

#### 3.2. Literatuur search

Voor deze literatuurstudie werden de volgende twee databanken geraadpleegd: PubMed en Web of Science (WoS). De systematische zoekstrategie werd opgesteld volgens een combinatie van de volgende Medical Subject Headings (MeSH) termen en keywords:

- Diabetes Mellitus
- Exercise
- Physical Fitness
- Heart Function Tests
- Cardiac Function

Deze zoektermen werden afzonderlijk en gecombineerd met Boolean operators 'AND' en 'OR' ingegeven. Indien er in PubMed geen MeSH term beschikbaar was, werd er gezocht op 'Title/Abstract'. In WoS werd er op 'Topic' (TS) gezocht.

Volgende zoekstrategieën werden toegepast op de twee databanken:

- PubMed: de zoekstrategie ("Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND ("Exercise"[Mesh] OR "Physical Fitness"[Mesh]) AND ("Heart Function Tests"[Mesh] OR cardiac function[Title/Abstract]) leverde 448 hits op.
- WoS: de zoekstrategie TS=(diabetes mellitus) AND TS=(physical fitness OR exercise) AND TS=(heart function tests OR cardiac function) leverde 478 hits op.

Verder werden er geen filters toegepast op studiedesign, publicatiedatum en taal. Artikels werden gescreend op basis van titel en abstract. Bij twijfel werd de full text geraadpleegd. Een overzicht van de opgebouwde zoekstrategieën (tabel 1 en 2) wordt voorzien in de appendix.

De zoekstrategie ter bepaling van de definitief geïnccludeerde artikels in deze master thesis werd voor het laatst uitgevoerd op 26 april 2018.

### 3.3. Selectiecriteria

De volgende selectiecriteria werden toegepast voor het verder screenen van de bekomen artikels.

De volgende inclusiecriteria werden gehanteerd:

- (1) maximale cardiopulmonaire inspanningstest (CPET)
- (2) diabetes mellitus type II (hoofddiagnose)
- (3) volwassenen (> 18 jaar)
- (4) gezonde controlegroep in de studie
- (5) Nederlands-/ Engelstalige full text

De volgende exclusiecriteria werden gehanteerd:

- (1) dierenstudies
- (2) geen abstract beschikbaar
- (3) > 5% complicaties/ comorbiditeiten (amputaties, neuropathie, retinopathie, nefropathie, perifere arteriële aandoening (PAD), coronair arteriële aandoening (CAD))
- (4) niet relevante uitkomstmaten: incidentie, prognose-bepaling en validatie van nieuwe meetinstrumenten
- (5) interventie (medicatie, dieet en oefenprogramma's)
- (6) postmeting (na inspanning/ tijdens recuperatie)
- (7) diagnose van T2DM enkel op basis van nuchtere bloedglucose (FBG)

### 3.4. Kwaliteitsbeoordeling

De geïnccludeerde artikels werden beoordeeld op kwaliteit aan de hand van de Engelstalige versie van de STROBE Statement - Checklist voor observationele studies (strobe-statement.org) (figuur 2).

Daarnaast werd er een sterkte-zwakte analyse uitgevoerd. De beoordeling werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers (ODSC & FVG). Bij meningsverschillen werd via discussie een consensus bereikt. Er werden geen artikels geëxcludeerd op basis van kwaliteit.

### 3.5. Data-extractie

Uit de geïnccludeerde artikels werden de volgende gegevens geïncventariseerd: totaal aantal proefpersonen (patiënten met T2DM), geslacht, gemiddelde leeftijd, hemoglobine A1c (HbA1c), Body Mass Index (BMI), medicamenteuze behandeling – orale medicatie en/ of insuline – type inspanningstest, ventilatoire parameters, cardiovasculaire parameters, perifere musculaire parameters en inspanningscapaciteit/ fysieke fitheid. De eenheden van de fysiologische parameters ( $V_{E\ max}$ ,  $VCO_2$ ,  $VO_{2\ max/peik, \dots}$ ) bekomen uit de maximale inspanningstest, werden omgezet naar een gemeenschappelijke eenheid zodanig dat een kwantitatieve analyse uitgevoerd kon worden.

## **4. Resultaten**

### **4.1. Resultaten studietoetsselectie**

De finaal gehanteerde zoekstrategie resulteerde in 448 hits voor PubMed en 478 hits voor WoS. De screening van deze publicaties gebeurde volgens titel en abstract. Full text werd geraadpleegd indien te weinig informatie beschikbaar in het abstract. Voor een overzicht van de geëxcludeerde artikels wordt verwezen naar tabel 3 en 4 in de appendix.

Uiteindelijk werden 23 publicaties relevant bevonden na screening op basis van titel/ abstract. De full text werd bekomen voor verdere analyse. Publicaties met diabetes mellitus type I (n = 3), complicaties/ comorbiditeiten (n = 5), diagnose op basis van nuchtere bloedglucose (n = 1) werden geëxcludeerd. Verder werden ook studies waarbij men gebruik maakte van submaximale inspanningstesten (n = 4) geëxcludeerd. Uiteindelijk bleven er tien publicaties over (tabel 5), waarvan vijf gemeenschappelijke publicaties. Ter ondersteuning wordt verwezen naar het stroomdiagram (figuur 1) in de appendix.

### **4.2. Resultaten kwaliteitsbeoordeling**

In totaal werden tien case control studies beoordeeld (tabel 5). De wetenschappelijke achtergrond, evenals de rationale van het onderzoek werden in alle artikels goed beschreven. Daarnaast werden de doelen en de daaraan gekoppelde hypothesen duidelijk geformuleerd in de meeste studies (n = 9). In negen artikels werd het studiedesign vroegtijdig achterhaald. De selectiecriteria en -methoden voor het rekruteren en includeren van proefpersonen werden in negen artikels beschreven. Uitkomstmaten, voorspellende waarden en confounding variabelen werden duidelijk gedefinieerd in acht artikels. In alle geïncludeerde artikels werden de gehanteerde meetinstrumenten, meetprocedures en geraadpleegde databronnen vermeld. Het merendeel van de artikels (n = 9) rapporteerden hoe de studiegrootte bekomen werd en op welke manier de kwantitatieve variabelen gebruikt werden in de analyse. Daarnaast werd de data van de verschillende uitkomstmaten per groep gerapporteerd door alle geïncludeerde studies. De belangrijkste resultaten werden in alle studies weergegeven, waarbij indien nodig ook gecorrigeerd werd voor de confounding variabelen.

In de discussie werden de belangrijkste resultaten geresumeerd en teruggekoppeld naar de onderzoeksdoelstellingen. Het merendeel van de studies (n = 9) maakte een voorzichtige interpretatie van de resultaten, rekening houdend met de bevindingen van andere studies. Negen artikels vermeldden de bron van financiering, zijnde bij het onderzoek betrokken ziekenhuizen, onderzoekscentra en specifieke onderzoeksfondsen.

Slechts twee artikels (O'Connor, Green, Kiely, O'Shea, & Egana, 2015; Regensteiner, Sippel, McFarling, Wolfel, & Hiatt, 1995) troffen maatregelen om mogelijke bronnen van bias aan te pakken.

In zeven studies was het onduidelijk of er ook nog andere analyses uitgevoerd werden.

De resultaten van de kwaliteitsbeoordeling worden getoond in tabel 6.

### **4.3. Resultaten data-extractie**

#### **4.3.1. Karakteristieken onderzoekspopulatie**

Het aantal proefpersonen was in de meeste studies beperkt, het aantal varieerde tussen 19 (Caron et al., 2017) en 64 (O'Connor, Kiely, O'Shea, Green, & Egana, 2012) patiënten. Het totaal aantal mannelijke participanten over de studies heen lag hoger, hoewel in zes studies beide geslachten werden geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was in de meeste studies vergelijkbaar, op enkele uitschieters na:  $42.5 \pm 6.3$ ,  $44 \pm 1$  en  $63 \pm 4$ . Dit vanwege respectievelijk een jongere populatie (Regensteiner et al., 2009), stratificatie voor menopauzale status (Kiely et al., 2015) en leeftijdscategorie (O'Connor et al., 2015).

De HbA1c-waarde van de T2DM patiënten lag in negen studies tussen de 6.1% en 7.5%. In één studie (Regensteiner et al., 1995) lag deze waarde hoger ( $10.1 \pm 3.0$ ).

Het merendeel van de studies omvatte patiënten met overgewicht en/ of obesitas. Slechts in drie studies (Baldi, Aoina, Oxenham, Bagg, & Doughty, 2003; Katoh, Hara, Kurusu, Miyaji, & Narutaki, 1996; Kiely et al., 2015) waren er enkele diabetespatiënten met een normale BMI-waarden.

Betreffende de medicamenteuze behandeling van T2DM werd in twee studies (Gurdal, Kasikcioglu, Yakal, & Bugra, 2015; Katoh et al., 1996) het toedienen van insuline toegelaten, dit al dan niet in combinatie met orale medicatie. Proefpersonen in de overige studies ( $n = 8$ ) gebruikten enkel orale medicatie. Voor een overzicht van bovenstaande resultaten wordt verwezen naar tabel 7 in de appendix.

#### **4.3.2. Type inspanningstest**

In acht studies werd voor het bereiken van maximale inspanning een fietsergometer gebruikt, de twee overige studies gebruikten een loopband. Voor een overzicht van het type inspanningstest wordt verwezen naar tabel 7 in appendix.

De geïnccludeerde studies hanteerden een verscheidenheid aan protocollen. Vier studies (Kiely et al., 2015; O'Connor et al., 2015; O'Connor et al., 2012; Regensteiner et al., 2009) hanteerden een gelijkaardig protocol (3' rust, start op 25/ 40W; 60 rpm en opbouwen met 20-30W/ 3'). Het protocol in Baldi et al. (2003) werd individueel aangepast aan het vermogen van de patiënt. De studie van Caron et al. (2017) hanteerde een ander protocol (1' warming up, 20W/ 1'; 50-70 rpm). In de studies van Katoh et al. (1996) en Regensteiner et al. (2015) werd in het protocol onvoldoende informatie voorzien over de startwaarde (power).

De overige twee studies maakten gebruik van een verschillend loopbandprotocol. In Gurdal et al. (2015) werd het Bruce-protocol gehanteerd en in Regensteiner et al. (1995) het modified Naughton protocol.



### **4.3.3. Inspanningsparameters**

Voor een meer gedetailleerd overzicht van de waarden van de inspanningsparameters bij patiënten met T2DM wordt verwezen naar tabel 8 in appendix.

#### **4.3.3.1. Ventilatoire respons**

De ventilatoire respons werd in een beperkt aantal studies ( $n = 4$ ) gemeten. De maximale minuutventilatie ( $V_{E\ max}$ ) was significant lager in de studie van O'Connor et al. (2015). Deze bevinding was tegenstrijdig met de resultaten - in afwezigheid van significante verschillen - van Caron et al. (2017) en Gurdal et al. (2015).

De  $V_E/V_{CO_2}$  was significant hoger in de T2DM populatie, maar werd in één studie (Gurdal et al., 2015) berekend. In slechts één studie (Katoh et al., 1996) werd het piek ventilatie equivalent bepaald. Deze lag lager bij patiënten met T2DM.

#### **4.3.3.2. Cardiovasculaire respons**

De meeste studies ( $n = 6$ ) vertoonden tijdens maximale inspanning een lagere maximale hartslag ( $HR_{max}$ ) in de T2DM groep. Eén studie (Gurdal et al., 2015) bevestigde dit met significante waarden. In de studies van O'Connor et al. (2012) en Regensteiner et al. (2015) werd een vergelijkbare hartslag met de controlegroep gevonden. De T2DM patiënten in studie van Regensteiner et al. (2009) en de postmenopauzale T2DM patiënten in de studie van Kiely et al. (2015) vertoonden een hogere  $HR_{max}$ . De hartslag bij anaerobe drempel was lager bij T2DM patiënten, doch niet significant (Katoh et al., 1996).

In één studie (Regensteiner et al., 1995) lag zowel de systolische bloeddruk (SBP) als diastolische bloeddruk (DBP) hoger bij T2DM patiënten. De studie van Caron et al. (2017) presenteerde een lagere bloeddruk, significant voor SBP, in de T2DM groep.

Ondanks de beperkte evaluatie van de piek zuurstofpuls (O'Connor et al., 2015; O'Connor et al., 2012), was er statistische significantie voor lagere waarden in de T2DM groep.

#### **4.3.3.3. Perifeer musculaire respons**

De maximale/ piek zuurstofopname lag lager binnen de populatie T2DM, slechts twee studies (Caron et al., 2017; Regensteiner et al., 2009) bereikten geen statistische significantie. Na correctie voor lichaamsgewicht bleef de  $VO_{2\ max/peik}$  lager in de T2DM groep. De  $VO_2$  bij ventilatoire drempel lag lager bij T2DM patiënten wanneer gecorrigeerd voor lichaamsgewicht (Kiely et al., 2015; O'Connor et al., 2012). Wanneer geen rekening gehouden werd met lichaamsgewicht lag deze hoger, doch niet significant (Caron et al., 2017). In tegenstelling tot de  $VO_2$  bij ventilatoire drempel, werden in de studie van Gurdal et al. (2015) en Katoh et al. (1996) wel significante verschillen gerapporteerd bij anaerobe drempel.

De geproduceerde hoeveelheid koolstofdioxide ( $V_{CO_2}$ ) was significant lager bij T2DM patiënten (Baldi et al., 2003; Gurdal et al., 2015).

De gegeneerde workload lag bij patiënten met T2DM significant lager zowel bij de maximale – als submaximale drempel. De respiratory exchange ratio (RER) werd gerapporteerd in zeven studies. Deze studies vertoonden tegenstrijdige resultaten.

#### **4.3.3.4. Fysieke fitheid/ inspanningscapaciteit**

Drie studies (Gurdal et al., 2015; O'Connor et al., 2012; Regensteiner et al., 1995) rapporteerden een significante kortere inspanningsduur bij T2DM patiënten. Het metabool equivalent (METS) werd in één studie (Kato et al., 1996) gerapporteerd als significant lager bij de T2DM groep. Patiënten met T2DM beoordeelden hun inspanning als minder zwaar, niet significant, dan de controlegroep in één studie (Regensteiner et al., 2009).

## **5. Discussie**

### **5.1. Reflectie over kwaliteit studies**

Op basis van de scores op de STROBE – Statement checklist wordt een matige tot goede kwaliteit aan de geïncludeerde studies toegeschreven. Aangezien de algemene opbouw van de studies voor een groot deel op dezelfde wijze gebeurde, werd voor een heel aantal items hetzelfde resultaat gescoord. Verder bleek uit de kwaliteitsbeoordeling dat de items waaraan niet voldaan werd, ook bij andere studies een negatieve score behaalden.

Geïncludeerde studies scoorden goed op de onderdelen inleiding en methode. De achtergrond van het topic, doel van het onderzoek en geformuleerde hypothesen werden steeds aangehaald. De opzet van de studie, beschrijving van de participanten en uitkomstmaten werden duidelijk beschreven. In de resultatensectie werd een duidelijk overzicht weergegeven van de hoofdbevindingen. Deze werden steeds uitvoerig bediscussieerd en voorzien van een algemene interpretatie. Op één studie na, werd door alle auteurs een transparante rapportage voorzien betreffende sponsoring van de studie. Mogelijke inmenging werd dus grotendeels gerapporteerd.

Op het onderdeel 'Bias' werd op twee studies na een negatieve score behaald. Verder werden de items 'titel en abstract' en 'participanten' onvoldoende beschreven over de studies heen en resulteerde dit in minder positieve waarderingen. Op het onderdeel 'andere analyses' werd bij het merendeel van de studies een vraagteken gescoord. Analyses van subgroepen en interacties werden dus niet gerapporteerd. Gezien de kenmerkende opbouw over de studies heen is dit niet geheel onlogisch.

In de sterkte-zwakte analyse van de geïncludeerde studies werden gelijkaardige bevindingen gerapporteerd. Indien gerapporteerd, werd een RER groter of gelijk aan 1.1 behaald. Hieruit kan het bereiken van een maximale inspanning geconcludeerd worden. De gehanteerde matchingcriteria werden, op enkele studies na, als een sterkte beschouwd. Een kleine steekproefgrootte werd vaak aangehaald als zwakte bij de geïncludeerde studies. Verder aangehaalde sterktes en zwaktes situeerden zich op het vlak van studie-opzet en werden voor elke studie afzonderlijk aangehaald (tabel 9).

## **5.2. Reflectie over bevindingen in functie van onderzoeksvragen**

### **5.2.1. Ventilatoire respons**

Slechts één kwalitatief goede studie (O'Connor et al., 2015) rapporteerde een lagere minuutventilatie. Deze bevindingen waren tegenstrijdig met de resultaten van de twee andere studies (Caron et al., 2017; Gurdal et al., 2015) die deze parameter rapporteerden. Deze verschillen zouden enerzijds verklaard kunnen worden op basis van geslacht, uitsluitend mannelijke populatie in Caron et al. (2017) en O'Connor et al. (2015). Anderzijds door het mogelijks niet bereiken van de maximale inspanning in de studie van Gurdal et al. (2015) (RER niet vermeld).

Hoewel  $V_E/V_{CO_2}$  en piek ventilatie equivalent afweken in de T2DM populatie, kon wegens beperkte evidentie hier geen sluitende uitspraak over worden gedaan.

### **5.2.2. Cardiovasculaire respons**

T2DM patiënten vertoonden in de meeste studies ( $n = 6$ ) een trend naar een lagere maximale hartslag. Een mogelijke verklaring die hieraan toegeschreven zou kunnen worden is chronotrope incompetentie (CI), het onvermogen van de hartspier om te versnellen bij verhoogde activiteit (Brubaker & Kitzman, 2011). CI bij T2DM komt regelmatig voor en zou het gevolg kunnen zijn van gewijzigde catecholamine- en/ of kaliumspiegels tijdens inspanning, verminderde baroreceptor reflex sensitiviteit, cardiovasculaire autonome neuropathie en ventriculaire en/ of arteriële stijfheid (Keytsman, Dendale, & Hansen, 2015). Een verminderde inspanningscapaciteit wordt frequent geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen en verhoogde mortaliteit (Brubaker & Kitzman, 2011).

Verder vertoonden bloeddruk en piek zuurstofpuls afwijkende waarden, echter werd deze uitkomstmaat niet voldoende gerapporteerd. De afwijkende bloeddruk tijdens inspanning zou kunnen wijzen op een verstoorde cardiovasculaire en linkerventriculaire respons (Guazzi et al., 2012)

### **5.2.3. Perifeer musculaire respons**

De  $VO_{2 \text{ max/peik}}$  ligt duidelijk lager bij T2DM patiënten dan bij gezonde controlepersonen.  $VO_{2 \text{ max/peik}}$ , aerobe capaciteit, wordt gezien als de belangrijkste parameter voor het beoordelen van de inspanningscapaciteit. De  $VO_{2 \text{ max/peik}}$  representeert de hoeveelheid zuurstof die getransporteerd en gebruikt wordt in het cellulaire metabolisme (Fletcher et al., 1995). Aangezien bij deze respons de drie orgaansystemen (musculair, cardiovasculair en pulmonair) betrokken zijn, bemoeilijkt dit het maken van uitspraken over welk systeem – of combinatie van systemen – de limiterende factor is (Guazzi et al., 2012).

Op basis van de bevindingen in dit literatuuronderzoek kan het pulmonair systeem uitgesloten worden als limiterende factor. De cardiale output, de hoeveelheid bloed die de hartspier in één minuut wegpompt, zou lager kunnen liggen en mogelijks verklaren waarom de  $VO_{2 \text{ max/peik}}$  lager ligt.

Anderzijds zouden de spieren niet in staat kunnen zijn om voldoende zuurstof op te nemen, hetgeen zou resulteren in een kleiner arterioveneus  $VO_2$  verschil (Fletcher et al., 1995). Het gereduceerd aantal oxidatieve spiervezels en de lagere oxidatieve capaciteit in T2DM patiënten (Oberbach et al.,

2006) geeft hiervoor een mogelijke verklaring. Verder dient rekening gehouden te worden met het effect van leeftijds- en geslachtsgerelateerde verschillen. Afwijkende  $VO_2$  piek responsen kunnen dus een centrale of perifere oorzaak hebben (Guazzi et al., 2012).

De zuurstofopname bij ventilatoire- en anaerobe drempel vertoonde een kleine afname in vergelijking met de controlegroep. Daarnaast werd er een lagere koolstofdioxide productie gevonden bij T2DM patiënten, echter werd dit onvoldoende gerapporteerd.

T2DM patiënten genereren duidelijk minder workload, hetgeen verklaard zou kunnen worden door de insulineresistentie van het musculaire vaatstelsel en skeletspiervezels bij T2DM (Befroy et al., 2007).

Insulineresistentie in spierweefsel leidt tot een verminderde opname van glucose en een kleinere voorraad spierglycogeen. Dit resulteert verder in een verminderde efficiëntie om energie te produceren wat kan resulteren in een kortere inspanningsduur en lagere generatie van power.

Het verzuringspunt (RER) bij patiënten met T2DM vertoonde tegenstrijdige resultaten.

#### **5.2.4. Fysieke fitheid/ inspanningscapaciteit**

Voor de inspanningscapaciteit bij een populatie T2DM patiënten werden lagere waarden waargenomen voor de inspanningsduur en het calorieverbruik. Dit werd tegengesproken door de gerapporteerde zwaarte van de inspanning (RPE), die tegen de verwachtingen in als minder zwaar beoordeeld werd door patiënten met T2DM. De RPE is echter geen objectieve maat voor intensiteit (Unick et al., 2014).

De cardiorespiratoire fitheid is een sterke, onafhankelijke predictor van mortaliteit. We kunnen stellen dat de cardiorespiratoire fitheid/ aerobe capaciteit bij patiënten met T2DM gelimiteerd is, hetgeen gepaard gaat met lagere levensverwachting bij deze populatie (Harber et al., 2017).

### **5.3. Reflecties over de sterkte en beperkingen van de literatuurstudie**

Bij het interpreteren van de resultaten dient er rekening gehouden te worden met een aantal beperkingen. Het merendeel van geïnccludeerde studies beschikte over een kleine steekproefgrootte. Twee studies (Kato et al., 1996; Regensteiner et al., 1995) zijn niet meer recent. De diagnose werd gesteld volgens de op dat moment gestandaardiseerde methode en bijgevolg bestaat de kans dat dit toch op basis van de nuchtere bloedglucose gebeurde. De geïnccludeerde studies hanteerden ook een verscheidenheid aan meetinstrumenten en testprotocollen, wat de vergelijkbaarheid tussen studies bemoeilijkt.

### **5.4. Aanbevelingen voor toekomstige studies**

Aangezien binnen de populatie patiënten met T2DM een grote variatie bestaat, is het belangrijk zo veel mogelijk karakteristieken (aanwezigheid van complicaties/ comorbiditeiten, BMI, geslacht,...) te controleren binnen de studies. Hierbij wordt de te onderzoeken populatie zo gelijkaardig mogelijk gehouden. Toekomstige studies zouden de aanwezige comorbiditeiten bij de T2DM patiënten zo goed mogelijk in kaart moeten brengen. Er moet grondig nagegaan worden of er complicaties ten gevolge

van de aandoening reeds bekend zijn. Indien dit niet het geval is, dient dit nagegaan te worden via diagnostische onderzoeken alvorens de patiënten te includeren in de studies. Dit is vereist om een uitspraak te kunnen doen over de inspanningscapaciteit bij een populatie T2DM patiënten. Op deze manier kan men al dan niet een effect van T2DM op de inspanningscapaciteit toeschrijven.

Studies focussen zich grotendeels op een populatie T2DM patiënten tussen 45 en 60 jaar, onderzoek naar zowel jongere als oudere patiënten is nodig om meer inzicht te verwerven over de inspanningscapaciteit bij deze populaties.

Verder moet er ook meer onderzoek gedaan worden naar de fysiologische parameters die patiënten, behandeld met insuline, vertonen tijdens een maximale inspanning.

Gezien verschillende diagnostische onderzoeken mogelijk zijn ter vaststelling van T2DM, is homogeniteit op dit vlak vereist. Er wordt voorgesteld de diagnose vast te stellen op basis van de waarden van hemoglobine A1c, gezien bij deze methode een uitspraak wordt gedaan over de bloedsuikerspiegel over een langere periode (World Health Organization).

Naast de doelpopulatie T2DM is het noodzakelijk om steeds een gezonde controlegroep te includeren in de studie. Matching voor leeftijd, BMI, niveau van fysieke activiteit, ziekte duur en medicatie-inname is nodig. Deze factoren kunnen immers rechtstreeks of onrechtstreeks een invloed uitoefenen op de gemeten inspanningscapaciteit en zouden uitspraken hieromtrent potentieel kunnen beïnvloeden. Ook met de mogelijke andere responsen tijdens inspanning tussen beide geslachten dient rekening gehouden te worden in toekomstige studies.

Naast meer homogeniteit van de individuele patiëntkarakteristieken is bij toekomstig onderzoek nood aan een grotere steekproefgrootte. Een groot deel van de geïncludeerde studies selecteerde te weinig patiënten. Op deze manier zou een grotere power van de studie bereikt kunnen worden. Op basis van de steekproefgrootte van de geïncludeerde artikels zouden we opteren voor minimaal 30 T2DM patiënten.

Verschillende types maximale inspanningstesten werden gebruikt bij de geïncludeerde studies.

Maximale inspanning gebeurde ofwel op een fietsergometer of loopband. De keuze voor éénzelfde type inspanningstest, gebruikmakend van hetzelfde protocol, zou de vergelijkbaarheid van toekomstige studies ten goede komen.

Ook de gebruikte apparatuur en meettechnieken verschilden te vaak bij de geïncludeerde studies.

Meer homogeniteit bij toekomstige studies is nodig. Daarnaast dienen over de verschillende studies heen dezelfde inspanningsparameters onderzocht te worden. Dit zou het mogelijk maken om een meer correcte uitspraak te doen over de impact van T2DM op de inspanningscapaciteit.

## **6. Conclusie**

Op basis van deze literatuurstudie kunnen we concluderen dat patiënten met T2DM een lagere maximale workload en  $VO_{2\text{ max/peik}}$  hebben tijdens een maximale inspanningstest. Daarnaast vertonen ze ook een tendens naar lagere maximale hartslag/ chronotrope incompetentie. Met deze studie wordt bevestigd dat T2DM patiënten een verminderde inspanningscapaciteit hebben.

## 7. Referentielijst

(\*) Geïnccludeerde studies in de literatuurstudie

- (\*)Baldi, J. C., Aoina, J. L., Oxenham, H. C., Bagg, W., & Doughty, R. N. (2003). Reduced exercise arteriovenous O<sub>2</sub> difference in Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985), 94(3), 1033-1038. doi:10.1152/jappphysiol.00879.2002
- Befroy, D. E., Petersen, K. F., Dufour, S., Mason, G. F., de Graaf, R. A., Rothman, D. L., & Shulman, G. I. (2007). Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 56(5), 1376-1381. doi:10.2337/db06-0783
- Brubaker, P. H., & Kitzman, D. W. (2011). Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*, 123(9), 1010-1020. doi:10.1161/circulationaha.110.940577
- (\*)Caron, J., duManoir, G. R., Labrecque, L., Chouinard, A., Ferland, A., Poirier, P., . . . Brassard, P. (2017). Impact of type 2 diabetes on cardiorespiratory function and exercise performance. *Physiol Rep*, 5(4). doi:10.14814/phy2.13145
- Chen, L., Magliano, D. J., & Zimmet, P. Z. (2011). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, 8(4), 228-236. doi:10.1038/nrendo.2011.183
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., . . . Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33(12), e147-167. doi:10.2337/dc10-9990
- Estacio, R. O., Regensteiner, J. G., Wolfel, E. E., Jeffers, B., Dickenson, M., & Schrier, R. W. (1998). The association between diabetic complications and exercise capacity in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 21(2), 291-295.
- Fletcher, G. F., Balady, G., Froelicher, V. F., Hartley, L. H., Haskell, W. L., & Pollock, M. L. (1995). Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*, 91(2), 580-615.
- Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., . . . Myers, J. (2012). EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*, 33(23), 2917-2927. doi:10.1093/eurheartj/ehs221
- (\*)Gurdal, A., Kasikcioglu, E., Yakal, S., & Bugra, Z. (2015). Impact of diabetes and diastolic dysfunction on exercise capacity in normotensive patients without coronary artery disease. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 12(3), 181-188. doi:10.1177/1479164114565631
- Harber, M. P., Kaminsky, L. A., Arena, R., Blair, S. N., Franklin, B. A., Myers, J., & Ross, R. (2017). Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009. *Prog Cardiovasc Dis*, 60(1), 11-20. doi:10.1016/j.pcad.2017.03.001
- Hayes, C., & Kriska, A. (2008). Role of physical activity in diabetes management and prevention. *J Am Diet Assoc*, 108(4 Suppl 1), S19-23. doi:10.1016/j.jada.2008.01.016
- International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas 8th Edition 2017, IDF\_DA\_8e-EN-final%20(1).pdf. Geraadpleegd op 23 mei 2018, op <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
- (\*)Katoh, J., Hara, Y., Kurusu, M., Miyaji, J., & Narutaki, K. (1996). Cardiorespiratory function as assessed by exercise testing in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research*, 24(2), 209-213. doi:10.1177/030006059602400205
- Kerner, W., & Bruckel, J. (2014). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122(7), 384-386. doi:10.1055/s-0034-1366278
- Keytsman, C., Dendale, P., & Hansen, D. (2015). Chronotropic Incompetence During Exercise in Type 2 Diabetes: Aetiology, Assessment Methodology, Prognostic Impact and Therapy. *Sports Med*, 45(7), 985-995. doi:10.1007/s40279-015-0328-5

- (\*)Kiely, C., Rocha, J., O'Connor, E., O'Shea, D., Green, S., & Egana, M. (2015). Influence of menopause and Type 2 diabetes on pulmonary oxygen uptake kinetics and peak exercise performance during cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *309*(8), R875-883. doi:10.1152/ajpregu.00258.2015
- Laakso, M. (2010). Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*, *33*(2), 442-449. doi:10.2337/dc09-0749
- Merlotti, C., Morabito, A., & Pontiroli, A. E. (2014). Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab*, *16*(8), 719-727. doi:10.1111/dom.12270
- Myers, J., Arena, R., Franklin, B., Pina, I., Kraus, W. E., McInnis, K., & Balady, G. J. (2009). Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *119*(24), 3144-3161. doi:10.1161/circulationaha.109.192520
- (\*)O'Connor, E., Green, S., Kiely, C., O'Shea, D., & Egana, M. (2015). Differential effects of age and type 2 diabetes on dynamic vs. peak response of pulmonary oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol* (1985), *118*(8), 1031-1039. doi:10.1152/jappphysiol.01040.2014
- (\*)O'Connor, E., Kiely, C., O'Shea, D., Green, S., & Egana, M. (2012). Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *303*(1), R70-76. doi:10.1152/ajpregu.00012.2012
- Oberbach, A., Bossenz, Y., Lehmann, S., Niebauer, J., Adams, V., Paschke, R., . . . Punkt, K. (2006). Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *29*(4), 895-900.
- Pinhas-Hamiel, O., & Zeitler, P. (2005). The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*, *146*(5), 693-700. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.042
- (\*)Regensteiner, J. G., Bauer, T. A., Huebschmann, A. G., Herlache, L., Weinberger, H. D., Wolfel, E. E., & Reusch, J. E. (2015). Sex differences in the effects of type 2 diabetes on exercise performance. *Med Sci Sports Exerc*, *47*(1), 58-65. doi:10.1249/mss.0000000000000371
- (\*)Regensteiner, J. G., Bauer, T. A., Reusch, J. E., Quaipe, R. A., Chen, M. Y., Smith, S. C., . . . Wolfel, E. E. (2009). Cardiac dysfunction during exercise in uncomplicated type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*, *41*(5), 977-984. doi:10.1249/MSS.0b013e3181942051
- (\*)Regensteiner, J. G., Sippel, J., McFarling, E. T., Wolfel, E. E., & Hiatt, W. R. (1995). Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc*, *27*(6), 875-881.
- Tamayo, T., Rosenbauer, J., Wild, S. H., Spijkerman, A. M., Baan, C., Forouhi, N. G., . . . Rathmann, W. (2014). Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*, *103*(2), 206-217. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.007
- Unick, J. L., Gaussoin, S., Bahnson, J., Crow, R., Curtis, J., Killean, T., . . . Jakicic, J. M. (2014). Validity of Ratings of Perceived Exertion in Patients with Type 2 Diabetes. *J Nov Physiother Phys Rehabil*, *1*(1).
- Wasserman, K. (2002). Anaerobic threshold and cardiovascular function. *Monaldi Arch Chest Dis*, *58*(1), 1-5.
- Wei, M., Gibbons, L. W., Kampert, J. B., Nichaman, M. Z., & Blair, S. N. (2000). Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, *132*(8), 605-611.
- World Health Organization: Diabetes, Data and statistics. Geraadpleegd op 23 mei 2018, op <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>
- World Health Organization: Publications. Geraadpleegd op 1 juni 2018, op [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)
- Zimmet, P., Alberti, K. G., & Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, *414*(6865), 782-787. doi:10.1038/414782a

## **8. Appendix deel 1 – Literatuurstudie**

Tabel 1: Overzicht van de gehanteerde zoekstrategieën en hits in PubMed

Tabel 2: Overzicht van de gehanteerde zoekstrategieën en hits in Web of Science

Tabel 3: Overzicht van de redenen van exclusie en geëxcludeerde artikels in PubMed (n = 440)

Tabel 4: Overzicht van de redenen van exclusie en geëxcludeerde artikels in Web of Science (n = 472)

Figuur 1: Stroomdiagram van zoekresultaten en in- en exclusie in PubMed en Web of Science

Figuur 2: STROBE Statement Checklist

Tabel 5: Overzicht geïnccludeerde artikels – auteur, jaartal & studiedesign

Tabel 6: Resultaten kwaliteitsbeoordeling a.d.h.v. STROBE Statement - Checklist voor observationele studies

Tabel 7: Overzicht geïnccludeerde artikels – aantal proefpersonen, geslacht, gemiddelde leeftijd, HbA1c BMI, medicamenteuze behandeling & type inspanningstest

Tabel 8: Overzicht geïnccludeerde artikels – uitkomstmaten maximale inspanningstest

Tabel 9: Sterkte-zwakte analyse geïnccludeerde artikels

Tabel 10: Overzicht van afkortingen



**Tabel 1: Overzicht van de gehanteerde zoekstrategieën en hits in PubMed**

MeSH-termen en keywords in PubMed		Aantal hits	
		Januari 2018	April 2018
#1	Exercise [Mesh]	159631	163931
#2	Diabetes Mellitus [Mesh]	374881	380091
#3	Physical Fitness [Mesh]	25485	25854
#4	Cardiac Function [Title/ Abstract]	25954	27795
#5	Heart Function Tests [Mesh]	507140	511148
#6	#1 AND #2 ("Exercise"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh])	6454	6684
#7	#2 AND #3 ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Physical Fitness"[Mesh])	759	775
#8	#2 AND #4 ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND cardiac function[Title/Abstract])	968	992
#9	#2 AND #5 ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Heart Function Tests"[Mesh])	7963	8052
#10	#2 AND (#4 OR #5) ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND (cardiac function[Title/Abstract] OR "Heart Function Tests"[Mesh]))	8624	8729
#11	#1 AND #2 AND #3 ("Exercise"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Physical Fitness"[Mesh])	341	351
#12	#1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5) ("Exercise"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Physical Fitness"[Mesh] AND (cardiac function[Title/Abstract] OR "Heart Function Tests"[Mesh]))	34	35
#13	#2 AND #1 OR #2 AND #3 OR #2 AND (#4 OR #5) ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Exercise"[Mesh]) OR ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Physical Fitness"[Mesh]) OR ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND ("Heart Function Tests"[Mesh] OR cardiac function[Title/Abstract]))	15056	15389
#14	#2 AND (#1 OR #3) AND (#4 OR #5) ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND ("Exercise"[Mesh] OR "Physical Fitness"[Mesh]) AND ("Heart Function Tests"[Mesh] OR cardiac function[Title/Abstract]))	444	448

**Tabel 2: Overzicht van de gehanteerde zoekstrategieën en hits in Web of Science**

Keywords in Web of Science		Aantal hits	
		Januari 2018	April 2018
#1	TOPIC: (exercise)	380964	389112
#2	TOPIC: (diabetes mellitus)	241561	246694
#3	TOPIC: (physical fitness)	27900	28723
#4	TOPIC: (cardiac function)	118235	120478
#5	TOPIC: (heart function tests)	25911	26423
#6	#1 AND #2 TOPIC: (exercise) AND TOPIC: (diabetes mellitus)	9067	9275
#7	#2 AND #3 TOPIC: (diabetes mellitus) AND TOPIC: (physical fitness)	992	1008
#8	#2 AND #4 TOPIC: (diabetes mellitus) AND TOPIC: (cardiac function)	3501	3591
#9	#2 AND #5 TOPIC: (diabetes mellitus) AND TOPIC: (heart function tests)	1443	1469
#10	#2 AND (#4 OR #5) TS=(diabetes mellitus) AND TS=(cardiac function OR heart function tests)	4452	4557
#11	#1 AND #2 AND #3 TS=(exercise AND diabetes mellitus AND physical fitness)	691	701
#12	#1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5) TS=(exercise AND diabetes mellitus AND physical fitness) AND TS=(cardiac function OR heart function tests)	32	31
#13	#2 AND #1 OR #2 AND #3 OR #2 AND (#4 OR #5) TS=(diabetes mellitus AND exercise) OR TS=(diabetes mellitus AND physical fitness) OR TS=(diabetes mellitus) AND TS=(cardiac function OR heart function tests)	13354	13661
#14	#2 AND ( #1 OR #3) AND (#4 OR #5) TS=(diabetes mellitus) AND TS=(physical fitness OR exercise) AND TS=(heart function tests OR cardiac function)	466	478

**Tabel 3: Overzicht van de redenen van exclusie en geëxcludeerde artikels in PubMed (n = 439)**

<b>Tabel 3</b>		
<i>Overzicht van de redenen van exclusie en geëxcludeerde studies in PubMed (n = 439)</i>		
<b>Reden exclusie</b>	<b>Aantal</b>	<b>Referentie artikels</b>
Geen T2DM	55	Ades et al. (2006); Aquino et al. (2001); Artero et al. (2011); Berntorp, Lindgarde, and Malmquist (1984); Bulckaen et al. (2011); Carnethon et al. (2006); Carrel et al. (2008); Carter (1996); Cauley et al. (1994); DeFina, Radford, Leonard, Gibbons, and Khera (2014); Dinglas et al. (2016); Ellis, Pothier, Blackstone, and Lauer (2004); Eriksson and Lindgarde (1996); Gardner et al. (2010); Gatterer, Ulmer, Dzien, Somavilla, and Burtscher (2011); Grundy, Barlow, Farrell, Vega, and Haskell (2012); Gutin et al. (1994); Healy, Dunning, and Chockalingam (2012); Hesse, Morise, Pothier, Blackstone, and Lauer (2005); Ivey, Ryan, Hafer-Macko, Goldberg, and Macko (2007); Johanson et al. (2003); Johansson et al. (2016); B. R. Kim, Han, Joo, Kim, and Yoon (2014); Kiraly, Gunning, and Leiser (2008); Krabbendam et al. (2009); Krause et al. (2007); Kupsy et al. (2017); Kurata, Sakata, Taguchi, Kobayashi, and Yamazaki (1990); Lane et al. (2013); Laukkanen, Makikallio, Rauramaa, and Kurl (2009); Leng et al. (2015); Liljefors (1970); Linxue et al. (1999); Marwick et al. (2015); Melton, Tucker, Fisher-Wellman, Schilling, and Bloomer (2009); Miller, Cooper, and Beckles (2005); Neuman, de Neumann, Valero, and Lindental (1979); Nyholm et al. (2004); O'Donovan, Hillsdon, Ukoumunne, Stamatakis, and Hamer (2013); Okmen and Okmen (2010); Omiya et al. (2015); Ostergard et al. (2006); Panzer, Lauer, Brieke, Blackstone, and Hoogwerf (2002); Piepoli (2005); Qureshi et al. (2015); Shaibi et al. (2006); Simmons, Griffin, Steele, Wareham, and Ekelund (2008); Tager, Hollenberg, and Satariano (1998); Thamer et al. (2003); Traballese, Porcacchia, Aversa, and Brunelli (2008); Usui et al. (2010); Utsal et al. (2013); Wegrzynowska-Teodorczyk et al. (2010); White, Westgate, Wareham, and Brage (2016); Wong et al. (2012)
T2DM als secundaire diagnose	28	Alghamdi et al. (2017); Alvi et al. (2016); Anderson et al. (2016); Baumann, Tchicaya, Vanderpool, Lorentz, and Le Bihan (2015); Baynard, Goulopoulou, Sosnoff, Fernhall, and Kanaley (2014); Coquart et al. (2008); Dolan et al. (2002); Gondoni et al. (2009); Guazzi, Berti, Belletti, Reina, and Guazzi (2006); Halland et al. (2017); Hull et al. (2011); Karjalainen et al. (2012); Khan et al. (2017); Kokkinos et al. (2017); Kosmala, O'Moore-Sullivan, Plaksej, Przewlocka-Kosmala, and Marwick (2009); Lazarevic et al. (2006); Lee, Sui, Church, Lee, and Blair (2009); Lopes et al. (2014); Mahe et al. (2011); Melenovsky et al. (2012); Nabipour et al. (2008); Niebauer (2006); O'Gorman et al. (2006); Pandey et al. (2016); Papataxiarchis et al. (2016); Ponikowska (1990); Ramos et al. (2016); Willemsen et al. (2011)

T1DM	79	<p>Adolfsson, Nilsson, Albertsson-Wikland, and Lindblad (2012); Ahlborg and Lundberg (1996); Anaruma, Ferreira, Sponton, Delbin, and Zanesco (2016); Austin, Warty, Janosky, and Arslanian (1993); Baldi, Cassuto, Foxx-Lupo, Wheatley, and Snyder (2010); Baldi and Hofman (2010); Bergstrom, Manhem, Brammert, Lilja, and Sundkvist (1989); Bertoluci, Friedman, Schaan, Ribeiro, and Schmid (1993); Bohmer, Renner, Hepp, and Landgraf (1989); Borgia et al. (1998); Bracken et al. (2012); Brindisi, Bouillet, Verges, and Halimi (2010); Bung, Artal, and Khodiguian (1993); Bussau, Ferreira, Jones, and Fournier (2006); Calvo-Marin et al. (2017); Campbell et al. (2014); Coiro et al. (2004); Colhoun, Francis, Rubens, Underwood, and Fuller (2001); Collins, Lunos, and Ahluwalia (2010); Dasanayake et al. (2015); de Lima et al. (2017); M. C. Dube, Lavoie, and Weisnagel (2013); Faulkner, Michaliszyn, and Hepworth (2010); Fintini et al. (2012); Francescato et al. (2004); Francis, Singhvi, Tsalikian, Tansey, and Janz (2015); Fuchsjager-Mayrl et al. (2002); Galassetti et al. (2006); Gawrecki et al. (2017); Gusso et al. (2008); Harmer et al. (2008); Heyman, Briard, Gratas-Delamarche, Delamarche, and De Kerdanet (2005); Hilberg, Eichler, Glaser, Schmidt, and Gabriel (2004); Hoogenberg and Dullaart (1992); Hu, Johansson, Hjemdahl, and Li (2004); Huttunen et al. (1984); Item et al. (2011); Jacobs et al. (2015); Jenni, Christ, and Stettler (2010); Jimenez, Santiago, Sitler, Boden, and Homko (2009); Kaijser (1991); Kapitza et al. (2010); Kornhauser, Malacara, Macias-Cervantes, and Rivera-Cisneros (2012); J. R. Larsen et al. (2004); Maggio et al. (2010); Mallad et al. (2015); Massin, Lebrethon, Rocour, Gerard, and Bourguignon (2005); McGinn et al. (2015); Melling et al. (2013); Metcalf et al. (2014); Mishchuk (1998); Molgaard, Christensen, Sorensen, Christensen, and Mogensen (1992); Moser et al. (2017); Mosher, Nash, Perry, LaPerriere, and Goldberg (1998); Niranjan, McBrayer, Ramirez, Raskin, and Hsia (1997); Novotny, Zatloukal, Dohnalova, and Starha (1990); Nugent et al. (1997); Oskarsson, Lins, Wallberg Henriksson, and Adamson (1999); Peltonen et al. (2012); Predel, Meyer-Lehnert, Backer, Stelkens, and Kramer (1990); Raes et al. (2007); Ramalho and Soares (2008); Rissanen, Tikkanen, Koponen, Aho, and Peltonen (2015); Roberto et al. (2012); Rosa et al. (2011); Rowland, Martha, Reiter, and Cunningham (1992); Salman et al. (2008); Scognamiglio et al. (1998); Scognamiglio, Casara, and Avogaro (2000); Stettler et al. (2006); Succi, Albanesi Filho, Gomes, and Gomes Filho (1989); Sydo et al. (2016); Tapanainen, Kaar, Leppaluoto, Huttunen, and Knip (1995); Temple, Bar-Or, and Riddell (1995); Tuominen, Ebeling, and Koivisto (1998); Turksoy et al. (2015); Valletta, Chipperfield, Clough, and Byrne (2014); Vanelli et al. (2006); West et al. (2011)</p>
Dierenstudies	43	<p>Bakth et al. (1986); Bennett, Johnsen, Shearer, and Belke (2013); Broderick, Poirier, and Gillis (2005); Chae et al. (2009); E. da Silva et al. (2016); de Oliveira et al. (2012); de Senna et al. (2015); DeBlieux, Barbee, McDonough, and Shepherd (1993); do Nascimento et al. (2010); Epp et al. (2013); Fisher et al. (1997); Gomes et al. (2009); Harthmann et al. (2007); Heller, Paulson, Kopp, Peace,</p>

		and Tow (1988); Hung et al. (2013); Hwang, Yi, Song, et al. (2010); Hwang, Yi, Yoo, et al. (2010); W. S. Kim and Lee (2010); Lahaye Sle et al. (2010); Le Douairon Lahaye et al. (2011); Loganathan et al. (2007); Malysz et al. (2011); McDonald, Murray, Hall, Noble, and Melling (2014); Mokhtar, Lavoie, Rousseau-Mignerou, and Nadeau (1993); Mokhtar, Rousseau-Mignerou, Tancrede, and Nadeau (1992); Mostarda et al. (2014); Nascimento et al. (2011); Nascimento et al. (2012); Paulson, Kopp, Peace, and Tow (1987, 1988); Riggs, Collins, and Taylor (1992); Rolim et al. (2015); Salles, Faria, Busnardo, Gemperli, and Ferreira (2013); Sanchez, Walseth, Snow, Serfass, and Thompson (2009); Sharma, Rabeler, Zheng, Raichlin, and Patel (2016); Shin et al. (2003); E. Silva et al. (2013); Smirnova, Kibiryeve, Vidoni, Bunag, and Stehno-Bittel (2006); Son et al. (2017); Sonobe, Tsuchimochi, Schwenke, Pearson, and Shirai (2015); VanHoose et al. (2010); Veeranki et al. (2016); Yi et al. (2009)
Complicaties/ Comorbiditeiten	26	Bernbaum, Albert, Cohen, and Drimmer (1989); Brooks et al. (2002); Deepak, Godbole, Kochhar, Shah, and Kochupillai (1996); Dingwell et al. (1999); Dixit, Maiya, and Shastri (2014); Fang, Sharman, Prins, and Marwick (2005); Ha et al. (2007); Ha et al. (2008); Haber and Burghuber (1988); Howden et al. (2015); Isak, Oflazoglu, Tanridag, Yitmen, and Us (2008); Londahl et al. (2006); Mikami, Fukuhara, Kawae, Kimura, and Ochi (2015); Mueller et al. (2013); Paxton, Murray, Stevens-Lapsley, Sherk, and Christiansen (2016); Romanelli, Giustina, Agabiti-Rosei, et al. (1989); Romanelli, Giustina, Cimino, et al. (1989); Sacre, Jellis, Coombes, and Marwick (2012); Scheiner (1994); Scognamiglio et al. (1995); Takahashi et al. (1991); Tantucci et al. (1996); Taveggia et al. (2014); Vanzetto et al. (1999); Weston, Sacre, Jellis, and Coombes (2013); Zhang et al. (2014)
Geen abstract beschikbaar	23	Ades (2016); Aronow (2011); Batty (1998); Brassard and Poirier (2009); Brema et al. (2008); Compostella, Bellotto, and Russo (2010); Devienne (2003); Fihn et al. (2012); Goldman (2004); Ham, Bernaix, Clement, and Covington (2007); Kramer et al. (2009); Kwan and Balady (2012); Maidorn (1969); Mancina et al. (2013); "[New] formulas against myocardial infarct]" 2007); Osler and Zierath (2007); "[Patient's medical record. Cerebrovascular accident or cerebral infarction]" 2006); "Peripheral arterial disease in people with diabetes" 2003); Rb (2016); Samaras, Ashwell, Mackintosh, Campbell, and Chisholm (1996); Schaffert (2006); Scholte, Schuijf, Stokkel, de Roos, and Bax (2008); Ziegler (1994)
Geen gezonde controlegroep	3	Akilli et al. (2014); Figueroa, Baynard, Fernhall, Carhart, and Kanaley (2007); Senechal et al. (2014)
Niet relevante uitkomstmaten	79	Adamikova, Bakala, Bernatek, Rybka, and Svacina (2006); Aoki et al. (2012); Asano et al. (2017); Banthia et al. (2013); Bergman et al. (2015); Brinkmann et al. (2017); Brzezinski et al. (2017); Carnethon et al. (2003); Carnethon et al. (2009); Castelli (1983); Crump, Sundquist, Winkleby, Sieh, and Sundquist (2016); Davis et al. (2011); Drerup, Hafkemeyer, Moller, and Wetz (2001); Enright et al. (2003); Erikssen (2001); Estacio et al. (1996); Freak-Poli, Wolfe, Backholer, de Courten, and Peeters (2011); Galderisi et al. (2007); Ghanassia, Brun,

Fedou, Raynaud, and Mercier (2006); Gibbs et al. (2014); Goodrich et al. (2012); Iwao, Kajiyama, Mori, and Oogaki (1999); Jae et al. (2016); Jae, Heffernan, Fernhall, and Choi (2012); Jae, Heffernan, Lee, Fernhall, and Park (2008); Juraschek et al. (2015); Kadoglou, Vrabas, Kapelouzou, and Angelopoulou (2012); Kelion, Al-Housni, and Hutchings (2010); S. H. Kim et al. (2006); Kitahara et al. (2012); Knight, Stuckey, and Petrella (2014); Kucukdurmaz, Karavelioglu, Karapinar, Gul, et al. (2014); Kucukdurmaz, Karavelioglu, Karapinar, Sancakdar, et al. (2014); Kuwahara et al. (2014); Lafitte et al. (2013); J. J. Larsen, Dela, Madsbad, Vibe-Petersen, and Galbo (1999); S. Larsen et al. (2009); Leone and Lalande (2017); Lesser, Gruppuso, Terry, and Carpenter (1996); Lindegaard Pedersen, Baekgaard, and Quistorff (2017); Lysterly et al. (2009); Machac, Prochazka, Radvansky, and Slaby (2013); Marwick et al. (2002); McAuley, Myers, Abella, Tan, and Froelicher (2007); Minamishima et al. (2005); Mohler et al. (2014); Morillas et al. (2015); Nasim, Nadeem, Zahidie, and Sharif (2013); Nielsen et al. (2013); Nysten, Kokkinos, Myers, and Faselis (2010); Pelchovitz, Ng, Chicos, Bergner, and Goldberger (2012); Quiben and Hazuda (2015); Ranjadayalan et al. (1990); Romero-Farina et al. (2015); Rozenberg et al. (2016); Russo et al. (2012); Sasao et al. (2001); Sawada, Lee, Muto, Matuszaki, and Blair (2003); Sawada et al. (2010); Schimmack, Defronzo, and Musi (2006); Sieverdes et al. (2010); Skov-Jensen, Skovbro, Flint, Helge, and Dela (2007); Smith, Domholdt, Coleman, Del Aguila, and Boone (2004); Sponder, Dangl, Kampf, Fritzer-Szekeres, and Strametz-Juranek (2014); Steenland, Nowlin, and Palu (1995); Suresh et al. (2015); Tanaka and Hiura (2015); Tarumi et al. (1993); Turgan et al. (1996); Ugur-Altun, Altun, Tatli, Arikan, and Tugrul (2004); Ugur-Altun, Altun, Tatli, and Tugrul (2005); van der Sijde et al. (2012); Wagner et al. (2012); Wei et al. (1999); Welch et al. (2017); Wientzek et al. (2014); Yonemoto et al. (2011); Yu et al. (2016); Zafir et al. (2015)

Interventie

74

Allen et al. (2014); Andersen et al. (2014); Armstrong et al. (2014); Baldi, Wilson, Wilson, Wilkins, and Lamberts (2016); Balducci et al. (2015); Belalcazar et al. (2015); Belcaro et al. (2002); Bjorgaas et al. (2005); Bordenave et al. (2008); Brandenburg et al. (1999); Brassard et al. (2007); Brozic, Marzolini, and Goodman (2017); Byrkjeland et al. (2015); C. A. da Silva et al. (2012); L. A. da Silva et al. (2014); DeVries, Marsh, Rodger, and Thompson (1996); J. J. Dube, Allison, Rousson, Goodpaster, and Amati (2012); Eriksen, Dahl-Petersen, Haugaard, and Dela (2007); Espeland et al. (2013); Francois and Little (2017); Gardner, Parker, Montgomery, and Blevins (2014); Gill et al. (2007); Hochsmann, Zurcher, Stamm, and Schmidt-Trucksass (2016); Hollekim-Strand et al. (2014); Hollekim-Strand et al. (2016); Hussey et al. (2013); Ibanez et al. (2005); Ishii, Yamakita, Sato, Tanaka, and Fujii (1998); Jakicic et al. (2009); Jeng, Chang, Chen, and Tseng (2002); Jonker et al. (2013); Jorgensen et al. (2017); Kentta et al. (2014); Labrunee et al. (2012); Larose et al. (2010); Lohmann, Siersma, and Olivarius (2010); Loimaala et al. (2009); Macanane, O'Shea, Warmington, Green, and Egana

		(2012); Madden, Lockhart, Cuff, Potter, and Meneilly (2009); Maiorana, O'Driscoll, Goodman, Taylor, and Green (2002); Mallard, Hollekim-Strand, Coombes, and Ingul (2017); Miche et al. (2006); Morais et al. (2011); Morton, West, Stephens, Bain, and Bracken (2010); Mourot et al. (2009); Nojima et al. (2008); Pandey, Suskin, and Poirier (2017); Pandey et al. (2015); Park et al. (2016); Peter et al. (2014); Pi-Sunyer et al. (2007); Riddle, McDaniel, and Tive (1997); Sacre et al. (2014); Sasso et al. (2000); Schofield et al. (2012); Schrauwen-Hinderling et al. (2011); Schultz et al. (2011); Scognamiglio et al. (2004); Segerstrom et al. (2008); Senechal et al. (2015); Senior, Henwood, D, and Mitchell (2016); Shao et al. (2009); Shutt, Bolotova, and Khalle (2005); K. A. Silva et al. (2012); Swift et al. (2012); Taylor (2007); Tokmakidis, Zois, Volaklis, Kotsa, and Touvra (2004); Tsai, Chan, Liang, Hsu, and Lee (2015); van Pul et al. (2012); Vanninen et al. (1991); H. Wang et al. (2015); Weltman, Saliba, Barrett, and Weltman (2009); Wilmore et al. (2001); Yoo and Lee (2005)
Postmeting (na inspanning/ tijdens recuperatie)	4	Georgoulas et al. (2007); Halon et al. (2010); Villa-Caballero et al. (2007); Yamada, Yoshitama, Makino, Lee, and Saeki (2011)
Leeftijd < 18 jaar	8	Baran and Dorchy (1982); Elo, Hirvonen, Peltonen, and Vaelimaeki (1965); Heyman, Briard, Dekerdanet, Gratas-Delamarche, and Delamarche (2006); Larsson, Persson, Sterky, and Thoren (1964); O'Neill et al. (2012); Shaibi, Faulkner, Weigensberg, Fritschi, and Goran (2008); Shaibi, Michaliszyn, Fritschi, Quinn, and Faulkner (2009); Yardley et al. (2015)
Submaximale inspanningstest	13	Awotidebe et al. (2014); Belli et al. (2007); Brassard et al. (2006); Czyzyk, Lao, Orłowska, Szczepanik, and Bartosiewicz (1989); Green, Egana, Baldi, Lamberts, and Regensteiner (2015); Huebschmann et al. (2009); Joshi et al. (2010); Lalande, Gusso, Hofman, and Baldi (2008); Pinto et al. (2014); Simoes et al. (2010); Szewieczek, Dulawa, Strzalkowska, Batko-Szwaczka, and Hornik (2009); Szewieczek, Dulawa, Strzalkowska, Hornik, and Kawecki (2007); Y. Wang et al. (2016)
Diagnose o.b.v. FBG	2	Adekunle and Akintomide (2012); Karavelioglu et al. (2013)



**Tabel 4: Overzicht van de redenen van exclusie en geëxcludeerde artikels in Web of Science (n = 472)**

<b>Tabel 4</b>		
<i>Overzicht van de redenen van exclusie en geëxcludeerde studies in Web of Science (n = 472)</i>		
<b>Reden exclusie</b>	<b>Aantal</b>	<b>Referentie artikels</b>
Geen T2DM	57	Aaron et al. (2011); AbouEzzeddine et al. (2017); Alosco et al. (2012); Aytac, Gonen, Dogdu, and Balin (2017); Barmeyer, Mullerleile, Mortensen, and Meinertz (2009); Bhowmick, Samajdar, and Bandyopadhyay (2017); Blomster, Svedlund, Westergren, and Gan (2016); Bombardini et al. (2013); Boyce et al. (2017); Cattaneo, Porretta, and Gallino (2015); Chirinos et al. (2016); Colao et al. (1999); Connes, Simmonds, Brun, and Baskurt (2013); Erat et al. (2016); Ettala et al. (2014); Fukuma et al. (2012); Furuyama et al. (2018); Garg et al. (2013); Goland et al. (2006); Goldstein et al. (2016); Guazzi (2008); Guiraud et al. (2013); Hallsworth et al. (2015); Hashimoto et al. (2018); Ivey, Hafer-Macko, and Macko (2008); Jaarsma (2017); Jae et al. (2009); Klapcinska et al. (2008); Kowalewski and Urban (2004); Kubli, Waeber, Dalle-Ave, and Feihl (2000); Kuvin et al. (2003); Lombardi et al. (2012); Maiorana et al. (2001); Marwick and Wong (2007); Miller et al. (2016); Mohlenkamp et al. (2006); Molsted, Eidemak, Sorensen, and Kristensen (2004); Nakazato and Moroi (2006); Nowak (2005); Omiya et al. (2015); Ramkumar, Yang, Wang, Nolan, Negishi, Sanders, et al. (2017); Ramkumar, Yang, Wang, Nolan, Negishi, Negishi, et al. (2017); Riess et al. (2014); Rietdorf and MacQueen (2017); Routledge, Campbell, McFetridge-Durdle, and Bacon (2010); Sai et al. (2013); Sarma et al. (2013); Shimizu et al. (2015); Shin, Hwang, Chang, and Park (2011); Siscovick et al. (1997); Skow, King, Steinback, and Davenport (2017); Takaya et al. (2014); Tomoda, Tamura, Sudo, and Ogita (1996); Tschope et al. (2005); Turpeinen et al. (1996); Wethal, Roysland, Omland, and Kjekshus (2015); Winkelmann, von Holt, and Unverdorben (2009)
T2DM als secundaire diagnose	61	Ababneh, Sciacca, Kim, and Bergmann (2000); Ades and Savage (2014); Alosco et al. (2015); Amanullah et al. (1998); Bigi et al. (2001); Borlaug et al. (2006); Bourantas et al. (2012); Burgess, Fang, and Marwick (2007); Chainani-Wu et al. (2011); Cherubini et al. (2016); Chrysant (2017); Clayton (2003); Coriat (1998); De Lorenzo et al. (2005); De Winter et al. (2008); Dural et al. (2014); Eggermont, Milberg, Lipsitz, Scherder, and Leveille (2009); Egstrup et al. (2013); Elhendy, Hammill, Mahoney, and Pellikka (2005); Feo, Tramarin, Lorusso, and Faggiano (2009); Garcia, Menezes, Stefani, Danzmann, and Torres (2015); Glanzmann, Kaufmann, Jenni, Hess, and Huguenin (1998); Goldkorn et al. (2015); Grady et al. (2005); Ho, Miller, Hodge, Bailey, and Gibbons (2002); Jeanne et al. (2018); Kaya, Uslu, and Karaman (2006); Kelion, Banning, Gardner, and Ormerod (2000); Kennedy, Chokkalingham, and Srinivasan (2004); Kosmala, Jellis, and Marwick (2015); Kunju, Badarudeen,



		and Schwarz (2009); Lakatta, Cohen, Fleg, Frohlich, and Gradman (1993); Lombardi et al. (1996); Luk et al. (2009); Manukhina, Downey, Shi, and Mallet (2016); Marchioli et al. (2001); Mbanya, Sobngwi, Mbanya, and Ngu (2001); McGuire et al. (2010); Menezes et al. (2013); Myslicki, Belke, and Shearer (2014); Nagy et al. (2018); Negishi et al. (2013); Otsuka et al. (2010); Ouzounian, Lee, and Liu (2008); Palmieri, Russo, et al. (2006); Patel, Arteaga, Mandawat, Thornton, and Robinson (2007); Pflieger et al. (1999); Quilliot, Bohme, Malgras, and Ziegler (2013); Sacco et al. (1998); Salcedo et al. (1996); Savage and Ades (2008); Schimmack, Defronzo, and Musi (2006); Schoonderwoerd, Smit, Pen, and Van Gelder (2008); Soto-Quijano (2017); Stahrenberg et al. (2015); Trippel et al. (2018); von Bibra, Strohle, Sutton, and Worm (2017); L. Wang, van Belle, Kukull, and Larson (2002); Wegrzynowska-Teodorczyk et al. (2010); Woo and White (1994); Zieman, Melenovsky, and Kass (2005)
T1DM	42	Acar, Epcacan, Uner, Ece, and Dogan (2016); Arildsen, May, Christiansen, and Damsgaard (1999); Baldi, Cassuto, Foxx-Lupo, Wheatley, and Snyder (2010); Baraldi et al. (1992); Barkai, Peja, and Vamosi (1996); Bernardi et al. (2011); Bucan et al. (2014); Chen, Lee, Chiu, and Jeng (2007, 2008); Crook et al. (2001); Dubrey et al. (1994); Francisco et al. (2014); Gotzsche et al. (1991); Gusso et al. (2012); Haennel et al. (1993); Hensel et al. (2016); Irace et al. (1996); Item et al. (2011); Kelbaek et al. (1991); Kimball (2002); Kimball et al. (1994); Komatsu et al. (2005); Kornhauser, Malacara, Macias-Cervantes, and Rivera-Cisneros (2012); Kreiner et al. (1995); Laptev et al. (2015); Larsen et al. (2004); Lee, Coast, Hempleman, and Baldi (2016); Lo et al. (2000); Nadeau et al. (2010); Niranjan, McBrayer, Ramirez, Raskin, and Hsia (1997); Nugent et al. (1997); Palmieri, Capaldo, et al. (2006); Palmieri et al. (2008); Pitkanen et al. (1998); Raes et al. (2007); Rowland, Martha, Reiter, and Cunningham (1992); Saraiva et al. (2005); Schannwell et al. (1999); Scognamiglio et al. (2005); Shivu et al. (2013); Shivu et al. (2010); Wiesinger et al. (2001)
Dierenstudies	40	Badavi, Abedi, Sarkaki, and Dianat (2013); Broderick, Poirier, and Gillis (2005); Broderick, Wang, Jankowski, and Gutkowska (2014); E. da Silva et al. (2016); M. F. da Silva et al. (2015); M. F. da Silva et al. (2011); Daltro et al. (2015); Davidoff et al. (2004); De Angelis et al. (2000); Frayon et al. (2004); Gaur et al. (2017); Gimenes et al. (2015); Grise et al. (2016); Hamouda et al. (2015); Hicks, Seifen, Stimers, and Kennedy (1998); Holdsworth et al. (2017); Jankord, Ganjam, Turk, Hamilton, and Laughlin (2008); Korte, Mokolke, Sturek, and McDonald (2005); Lahaye et al. (2012); Lamontagne et al. (2007); Loganathan et al. (2007); Lund et al. (2015); McDonald, Murray, Hall, Noble, and Melling (2014); Melling et al. (2013); Moien-Afshari et al. (2008); Mokhtar, Lavoie, Rousseaumigneron, and Nadeau (1993); Quinteiro et al. (2015); Reil et al. (2013); Rolim et al. (2015); Silva et al. (2012); Takada et al. (2013); Takada et al. (2015); Taub et al. (2012); Thompson (1994); Tocchetti et al. (2012); Veeranki et al. (2016); Villanueva, Poirier, Standley, and

		Broderick (2003); Woodiwiss, Kalk, and Norton (1996); S. Yamada et al. (2006); Yamakoshi et al. (2015)
Complicaties/ Comorbiditeiten	27	Banthia et al. (2013); Benbassat et al. (2001); Bhati, Shenoy, and Hussain (2018); Debono and Cachia (2007); Estacio et al. (1998); Fang, Sharman, Prins, and Marwick (2005); Irace et al. (1998); Karmakar, Khandoker, Jelinek, and Palaniswami (2013); Kloner (2004); Koistinen et al. (1992); Mantysaari et al. (1996); Matei, Popescu, Ignat, and Matei (2013); Philips and Scheen (2011); Piepoli, Corra, and Agostoni (2017); Poirier et al. (2003); Pourmoghaddas and Hekmatnia (2003); Radice et al. (1996); Roberts et al. (2018b); Sacre et al. (2010); Sacre, Jellis, Coombes, and Marwick (2012); Scognamiglio et al. (1995); Serhiyenko and Serhiyenko (2018); Tuttle, Hastings, and Mueller (2012); Vinik, Maser, and Ziegler (2011); Waring, Chui, Japp, Nicol, and Ford (2004); Zhen et al. (2015); Ziegler (1999)
Geen abstract beschikbaar	4	Fletcher et al. (2013); Hollekim-Strand et al. (2014); Minten et al. (2017); Regensteiner et al. (2002)
Geen gezonde controlegroep	3	C. L. Jellis, Jenkins, Leano, Martin, and Marwick (2010); Poirier et al. (2000); Senechal et al. (2014)
Niet relevante uitkomstmaten	134	Adachi, Ohno, Oguri, Oshima, and Taniguchi (2007); Airaksinen (2001); Algahim, Sen, and Taegtmeier (2012); Ashrafian, Frenneaux, and Opie (2007); Bengel et al. (2006); Bisson, Marc, and Brassard (2016); Bonapace et al. (2011); Bosnak-Guclu et al. (2012); Brunner, Engelmann, and Franz (2008); Call et al. (2015); Chang et al. (2016); Chipkin, Gottlieb, Lundstrom, Leppo, and Aronin (1991); Cosson, Attali, and Valensi (2005); Cuocolo et al. (2009); Dahl et al. (2016); Daniels et al. (2015); De Lorenzo, Lima, Siqueira, and Pantoja (2002); A. Demir et al. (2012); I. Demir, Ermis, Altunbas, and Balci (2001); Dibello et al. (1995); Donath et al. (1996); Endo et al. (2000); Fang, Schull-Meade, et al. (2005); Ferraro et al. (1993); Fischer et al. (2005); Foster, Courville, and Manousakis (2016); Franklin, Miller, Nori, and McCullough (2009); Frier (2014); Furnsinn, Willson, and Brunmair (2007); Gayda et al. (2012); Geary et al. (2014); Gong et al. (2015); Gorani, Zahiti, Dragusha, Pula, and Gashi (2010); Grontved et al. (2013); Guazzi, Belletti, Bianco, Lenatti, and Guazzi (2006); Guazzi, Brambilla, Pontone, Agostoni, and Guazzi (2002); Guazzi, Oreglia, and Guazzi (2002); Hausenloy and Yellon (2008); Hering, Schultheiss, and Horstkotte (1999); Herrero et al. (2007); Hikita et al. (1993); Hsia and Raskin (2007); Huebschmann, Kohrt, and Regensteiner (2011); Inoue et al. (1997); Iwasaka et al. (1994); Izawa et al. (2003); C. Jellis et al. (2011); Kanaley et al. (2007); Kang et al. (1999); Khoshdel, Carney, White, and Gillies (2016); K. H. Kim and Lee (2015); Y. S. Kim et al. (2007); Kiviniemi et al. (2013); Kollert et al. (2011); Komajda et al. (2016); Kose, Kabul, Yildirim, and Tulmac (2012); Kuikka et al. (1991); Lalande, Hofman, and Baldi (2010); Lambert, Straznicki, Dixon, and Lambert (2015); Langer, Freeman, Josse, Steiner, and Armstrong (1991); Lansdown and Rees (2012); Lelijveld et al. (2016); Leung, Wong, Heritiz, Mihailidou, and Leung (2013); Levelt et al. (2016); Levinger et al. (2012); Lidegaard et al. (2015); Lindman et al. (2014); Lindvall, Brorsson, Herlitz, Albertsson, and Werko (1999); Lopes et al. (2014); Martins and Castela (2008); Maser

and Lenhard (2002); Masoudkabar et al. (2018); Matsu, Nakajima, Yamasaki, Kashiwagi, and Nishimura (2010); Matsuoka et al. (1999); McGavock et al. (2004); Mizuno, Fujimoto, Saito, and Nakamura (2010); Moir et al. (2006); J. Mustonen et al. (1992); J. Mustonen et al. (1997); J. N. Mustonen et al. (1994); Nagaoka et al. (1997); Nassis and Sidossis (2006); Nesto (2004); Nielsen et al. (2013); Nielsen et al. (2016); Nosadini et al. (1994); Odutayo and Cherney (2012); Oyama et al. (2016); Ozkan, Akdemir, Tiryakioglu, Ari, and Bozat (2015); Paraskevaidis et al. (2010); Pattoneri et al. (2008); Peacher et al. (2015); Pedralli et al. (2016); Pieske and Wachter (2008); Reusch, Bridenstine, and Regensteiner (2013); Rezende et al. (2013); Rezende et al. (2015); Roberts et al. (2018a); Romero-Farina et al. (2013); Russell, Du Toit, Peart, Patel, and Headrick (2017); Sacre et al. (2015); Salmasi, Frost, and Dancy (2005, 2006); Salmasi, Rawlins, and Dancy (2005); Sasso et al. (2000); Scheuermann-Freestone et al. (2003); Schier et al. (2013); A. Schmidt and Grossmann (1991); Schultz, Climie, Nikolic, Ahuja, and Sharman (2013); Scognamiglio, Avogaro, et al. (2004); Smanio et al. (2007); Solis et al. (2008); Stanley (2005); Stehno-Bittel (2008); Stepien-Walek and Wozakowska-Kaplon (2016); Sugiyama, Kurata, Tawarahara, and Nakano (2000); Utz et al. (2011); Varol, Varol, Yaprak, Uzum, and Cirit (2014); Vistisen et al. (2014); Volterrani, Manelli, Cicoira, Lorusso, and Giustina (2000); Wake, Takeuchi, Yoshiyama, and Yoshikawa (2006); Wasada (2002); Weil, Greiner, Stauffer, and DeSouza (2013); Wicklow et al. (2015); Wilbur et al. (2012); Willemsen et al. (2011); Wilson, Wilson, et al. (2017); H. T. Wu, Lin, Haryadi, Yang, and Chu (2017); Y. W. Wu et al. (2008); J. Yamada, Tanaka, Sato, Suzuki, and Fujii (1991); Yamazaki et al. (1997); Yeckel et al. (2009); Yildiz et al. (2015); Yonaha et al. (2008)

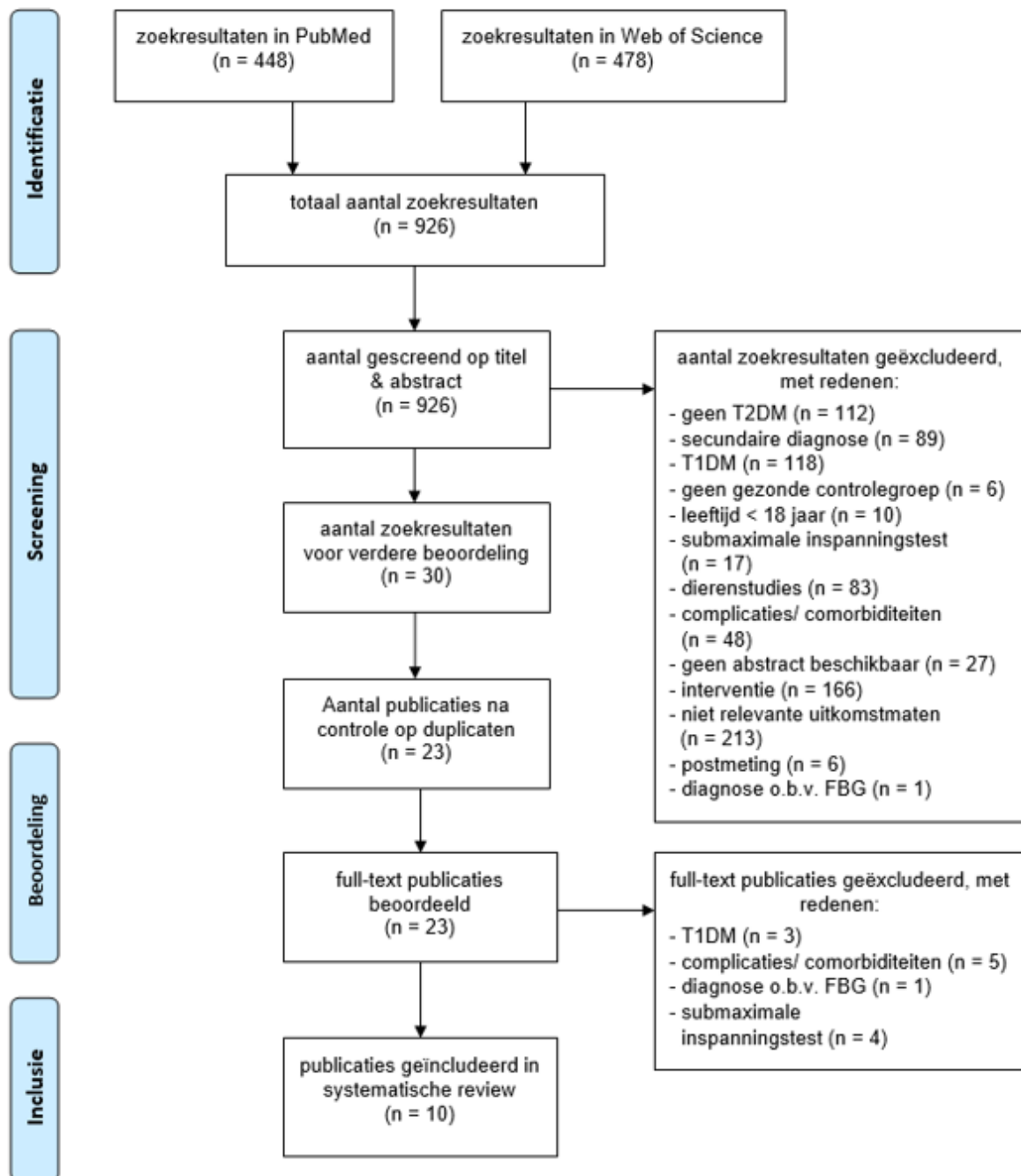
Interventie

92

Ahmadreza, Nehzat, and Masoume (2016); Baynard, Goulopoulou, Sosnoff, Fernhall, and Kanaley (2014); Bell et al. (2007); Bidasee et al. (2008); Brassard et al. (2007); Brozic, Marzolini, and Goodman (2017); Cadeddu et al. (2014); Carr et al. (2005); Cassidy et al. (2016); Cassidy, Thoma, Houghton, and Trenell (2017); Correa et al. (2011); C. A. da Silva et al. (2012); Dandel et al. (2015); Das (2000); de Rooij et al. (2017); Dela, von Linstow, Mikines, and Galbo (2004); Dinckal et al. (2003); Egelund et al. (2017); Fiocco et al. (2013); Fofonka, Ribeiro, Casali, and Schaan (2014); Fritschi, Brown, and van Uffelen (2014); Galve et al. (2015); Goit, Paudel, Khadka, Roy, and Shrewastwa (2014); Hambrecht (2004); Hausenloy and Yellon (2008); Heiskanen et al. (2017); Heitkamp (1999); Hollekim-Strand et al. (2016); Honkala et al. (2017); Iijima et al. (2012); Ismail (2005); Jadhav et al. (2006); Jonker et al. (2013); Jorgensen et al. (2017); Kanaley et al. (2009); Kayikcioglu et al. (2003); Kumarathurai et al. (2016); Lalande, Petrella, and Shoemaker (2013); Leclerc et al. (2016); Li, Culver, and Ren (2003); Liu et al. (2014); Lobo, Roriz, Rosset, and Roriz-Cruz (2010); Loimaala et al. (2009); Lowenthal, Kirschner, Scarpace, Pollock, and Graves (1994); Maiorana et al. (2000); May et al. (2016); McDevitt, Wilbur, Kogan, and Briller (2005); McGuire et al. (2009);

		Meldrum et al. (2012); Middlebrooke et al. (2006); Miketic, Hravnak, Stille, Robertson, and Sereika (2011); Morris and Hardman (1997); Mousavian and Darvakh (2016); Muirhead et al. (2011); Nightingale, Walhin, Turner, Thompson, and Bilzon (2016); Nodari, Metra, Dei Cas, and Dei Cas (2003); Nystrom et al. (2017); Ofstad et al. (2014); Pasanisi, Contaldo, de Simone, and Mancini (2001); Pedersen et al. (2015); Perales et al. (2016); Pitale et al. (2000); Rahbar et al. (2017); Randeve et al. (2002); Reusch, Regensteiner, and Watson (2003); Sacre et al. (2014); Same et al. (2017); Scalzo et al. (2017); Schauer, Bauer, Watson, Regensteiner, and Reusch (2009); J. F. Schmidt et al. (2013); Schrauwen-Hinderling et al. (2011); Scognamigho et al. (2008); Scognamiglio, Negut, et al. (2004); Sen et al. (2009); Serrano-Ferrer et al. (2016); Servey and Stephens (2016); Shah et al. (2017); Smith, Dykes, Douglas, Krishnaswamy, and Berk (1999); Sridhar et al. (2010); St Clair, Mehta, Sacrinty, Johnson, and Robinson (2014); Stevens et al. (2015); Tatsumi et al. (2013); Taylor, Fletcher, Mathis, and Cade (2014); Thrainsdottir, von Bibra, Malmberg, and Ryden (2004); Tomokane et al. (2004); Vicente-Campos et al. (2012); Voller et al. (2014); Wong et al. (2012); Y. T. Wu, Wu, Hwang, and Wang (2012); Yahiaoui, Smith, and Voss (2013); Yu et al. (2004); Zanella, Kohlmann, and Ribeiro (2001)
Postmeting (na inspanning/ tijdens recuperatie)	2	Georgoulas et al. (2007); Tavel (1996)
Leeftijd < 18 jaar	2	Faulkner, Quinn, Rimmer, and Rich (2005); Gusso et al. (2008)
Submaximale inspanningstest	8	Baldi et al. (2006); Brassard et al. (2006); Joshi et al. (2010); Lalande, Gusso, Hofman, and Baldi (2008); Pinto et al. (2014); Y. Wang et al. (2016); Wilson, Wilkins, et al. (2017); Zabalgaitia, Ismaeil, Anderson, and Maklady (2001)

**Figuur 1: Stroomdiagram van zoekresultaten en in- en exclusie in PubMed en Web of Science**



*Figuur 1. Stroomdiagram van zoekresultaten en in- en exclusie in Pubmed en Web of Science*

## Figur 2: STROBE Statement Checklist

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

<b>Results</b>		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

Figuur 2. STROBE Statement Checklist

**Tabel 5: Overzicht geïnccludeerde artikels – auteur, jaartal & studiedesign**

<b>Auteur</b>	<b>Jaartal</b>	<b>Studiedesign</b>
(Baldi, Aoina, Oxenham, Bagg, & Doughty)	2002	Case-control
(Caron et al.)	2017	Case-control
(Gurdal, Kasikcioglu, Yakal, & Bugra)	2015	Case-control
(Kato, Hara, Kurusu, Miyaji, & Narutaki)	1996	Case-control
(Kiely et al.)	2015	Case-control
(O'Connor, Green, Kiely, O'Shea, & Egana)	2015	Case-control
(O'Connor, Kiely, O'Shea, Green, & Egana)	2012	Case-control
(Regensteiner et al.)	2015	Case-control
(Regensteiner et al.)	2009	Case-control
(Regensteiner, Sippel, McFarling, Wolfel, & Hiatt)	1995	Case-control



**Tabel 6: Resultaten kwaliteitsbeoordeling a.d.h.v. STROBE Statement - Checklist voor observationele studies**

Tabel 6																						
<i>Resultaten kwaliteitsbeoordeling a.d.h.v. STROBE Statement – Checklist voor observationele studies</i>																						
Auteur (jaar)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII
Baldi, Aoina, Oxenham, Bagg, and Doughty (2003)	±	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	±	±	+	+	+	?	+	-	+	+	-
Caron et al. (2017)	±	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	±	±	±	+	+	?	+	+	+	+	+
Gurdal, Kasikcioglu, Yakal, and Bugra (2015)	±	+	+	+	±	+	+	+	-	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Katoh, Hara, Kurusu, Miyaji, and Narutaki (1996)	±	+	-	+	-	-	±	+	-	+	+	-	±	+	+	+	?	+	-	±	-	+
Kiely et al. (2015)	±	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	±	±	+	+	+	?	+	+	+	-	+
O'Connor, Green, Kiely, O'Shea, and Egana (2015)	±	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	±	±	±	+	+	?	+	+	+	+	+
O'Connor, Kiely, O'Shea, Green, and Egana (2012)	±	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	±	±	±	+	+	?	+	+	+	-	+
Regensteiner et al. (2015)	±	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	±	±	+	+	+	+	+	±	+	+	+
Regensteiner et al. (2009)	±	+	+	+	+	+	-	+	-	±	+	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Regensteiner, Sippel, McFarling, Wolfel, and Hiatt (1995)	±	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	?	+	-	+	-	+

Opmerking: +, item(s) voldaan; ±, items voldaan en niet voldaan; -, item(s) niet voldaan; ?, niet te bepalen

**Tabel 7: Overzicht geïncludeerde artikels – aantal proefpersonen, geslacht, gemiddelde leeftijd, BMI, HbA1c, medicamenteuze behandeling & type inspanningstest**

Tabel 7							
Overzicht geïncludeerde artikels – aantal proefpersonen, geslacht, gemiddelde leeftijd, HbA1c, BMI, medicamenteuze behandeling & type inspanningstest							
Auteur (jaar)	Aantal proefpersonen (T2DM)	Geslacht	Gemiddelde leeftijd (jaar)	HbA1c (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Medicamenteuze behandeling	Type inspanningstest
Baldi, Aoina et al. (2003)	23 (11)	v = 11 m = 12	52.0 ± 6.4	7.45 ± 1.12	30.0 ± 7.1	Orale medicatie	Incrementele inspanningstest Fietsergometer
Caron, duManoir et al. (2017)	19 (10)	m = 19	55 ± 8	6.1 ± 0.6	30 ± 4	Orale medicatie	Incrementele inspanningstest Fietsergometer
Gurdal, Kasikcioglu et al. (2015)	63 (43)	v = 26 m = 37	50 ± 5	7.30 ± 1.52	28.2 ± 3.5	Insuline en/of orale medicatie	Inspanningstest (CPET) Loopband
Katoh, Hara et al. (1996)	35 (19)	v = 16 m = 19	50.5 ± 10.5	7.5 ± 1.3	27.8 ± 4.8	Insuline of orale medicatie	Inspanningstest Fietsergometer
Kiely, Rocha et al. (2015)	44 (22) → PM = 19 → PoM = 25	v = 44	PM = 44 ± 1 PoM = 55 ± 4	PM = 7.2 ± 0.9 PoM = 6.8 ± 1.1	PM = 33.1 ± 5 PoM = 31.1 ± 3.0	Orale medicatie	Incrementele inspanningstest Fietsergometer
O'Connor, Green et al. (2015)	54 (33) → ML = 26 → OL = 28	m = 54	ML = 52 ± 7 OL = 64 ± 3	ML = 6.7 ± 0.8 OL = 7.0 ± 1.2	ML = 29.3 ± 2.8 OL = 30.3 ± 3.1	Orale medicatie	Graduele inspanningstest Fietsergometer
O'Connor, Kiely et al. (2012)	64 (32)	v = 32 m = 32	v = 54.8 ± 6.9 m = 57.4 ± 6.7	v = 6.3 ± 0.6 m = 6.8 ± 1.2	v = 30.2 ± 3.1 m = 29.0 ± 2.1	Orale medicatie	Graduele inspanningstest Fietsergometer
Regensteiner, Bauer et al. (2015)	63 (29)	v = 15 m = 14	v = 45.2 ± 4.6 m = 45.9 ± 6.8	v = 6.6 ± 0.7 m = 6.7 ± 1.4	v = 30.9 ± 3.8 m = 30.6 ± 4.6	Orale medicatie	Graduele inspanningstest Fietsergometer
Regensteiner, Bauer et al. (2009)	20 (10)	v = 20	42.5 ± 6.3	6.9 ± 2.3	31.9 ± 4.3	Orale medicatie	Inspanningstest (CPET) Fietsergometer
Regensteiner, Sippel et al. (1995)	20 (10)	v = 8 m = 12	50 ± 7	10.1 ± 3.0	30 ± 5	Orale medicatie	Graduele inspanningstest Loopband

HbA1c, hemoglobine A1c; BMI, Body Mass Index; CPET, cardiopulmonary exercise testing; T2DM, diabetes mellitus type II; v, vrouwen; m, mannen; PM, premenopauzaal; PoM, postmenopauzaal; ML, middelbare leeftijd (31-59 jaar); OL, oudere leeftijd (> 60 jaar)

**Tabel 8: Overzicht geïncludeerde artikels – uitkomstmaten maximale inspanningstest**

Tabel 8 Overzicht geïncludeerde artikels – uitkomstmaten maximale inspanningstest				
Auteur (jaar)	Ventilatoire respons	Cardiovasculaire respons	Perifeer musculaire respons	Inspanningscapaciteit/ Fysieke fitheid
Baldi, Aoina et al. (2003)	/	HR <sub>max</sub> (bpm): 149 ± 22	VO <sub>2 max</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 1.33 ± 0.21 VO <sub>2 max</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 17.57 ± 2.26 VCO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 1.58 ± 0.25 VCO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 20.93 ± 2.66 RER: 1.19 ± 0.04 Workload <sub>max</sub> (W): 125.9 ± 33.9	/
Caron, duManoir et al. (2017)	VE <sub>max</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 105 ± 34	HR <sub>max</sub> (bpm): 158 ± 15 SBP <sub>max</sub> (mmHg): 212 ± 15 DBP <sub>max</sub> (mmHg): 82 ± 10	VO <sub>2max</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 2.47 ± 0.46 VO <sub>2max</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 27.0 ± 3.4 VO <sub>2VT</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 1.5 ± 0.3 RER: 1.2 ± 0.1 Workload VO <sub>2 max</sub> (W): 203 ± 33	/
Gurdal, Kasikcioglu et al. (2015)	VE <sub>max</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 75.7 ± 18.3 VE/VCO <sub>2</sub> : 37.7 ± 14.2	HR <sub>max</sub> (bpm): 164 ± 13	VO <sub>2 max</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 26.3 ± 4.8 VO <sub>2AT</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 16.6 ± 2.9 VCO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 2.1 ± 0.6	Inspanningsduur (min): 7.1 ± 2.2
Katoh, Hara et al. (1996)	Peak ventilation equivalent (ml.min <sup>-1</sup> ): 59.1 ± 10.5	HR <sub>AT</sub> (bpm): 116.0 ± 13.8	VO <sub>2 max</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 19.4 ± 4.5 VO <sub>2AT</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 0.9878 ± 0.0587 VO <sub>2AT</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 11.8 ± 4.2 Workload <sub>max</sub> (W): 120.4 ± 20.6	METS <sub>max</sub> (kcal/min): 5.5 ± 1.2

Opmerking: eenheden zijn omgezet om uniformiteit te bekomen. HR, heart rate; VO<sub>2 max</sub>, maximal O<sub>2</sub> uptake; VCO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> output; workload, power; RER, respiratory exchange ratio; V<sub>E</sub>, minute ventilation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VT, ventilatory threshold; AT, anaerobic threshold; METS, metabolic equivalents; O<sub>2</sub> pulse, O<sub>2</sub> uptake per heartbeat; RPE, rate of perceived exertion

**Tabel 8**

Overzicht geïnccludeerde artikels – uitkomstmaten maximale inspanningstest

Auteur (jaar)	Ventilatoire respons	Cardiovasculaire respons	Perifeer musculaire respons	Inspanningscapaciteit/ Fysieke fitheid
Kiely, Rocha et al. (2015)	/	<b>Premenopauze</b> HR <sub>peak</sub> (bpm): 155 ± 15  <b>Postmenopauze</b> HR <sub>peak</sub> (bpm): 151 ± 17	<b>Premenopauze</b> VO <sub>2 peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 1.55 ± 0.32 VO <sub>2 peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 17.9 ± 5.9 VO <sub>2 VT</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 14.0 ± 5.7 RER <sub>peak</sub> : 1.13 ± 0.06 Workload <sub>peak</sub> (W): 105 ± 28 Workload <sub>VT</sub> (W): 74 ± 29  <b>Postmenopauze</b> VO <sub>2 peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 1.45 ± 0.24 VO <sub>2 peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 18.4 ± 3.8 VO <sub>2 VT</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 13.0 ± 3.0 RER <sub>peak</sub> : 1.13 ± 0.03 Workload <sub>peak</sub> (W): 99 ± 18 Workload <sub>VT</sub> (W): 76 ± 14	/
O'Connor, Green et al. (2015)	<b>31-59 jaar</b> V <sub>E peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 93.9 ± 12.3  <b>&gt; 60 jaar</b> V <sub>E peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 84.3 ± 16.5	<b>31-59 jaar</b> HR <sub>peak</sub> (bpm): 160 ± 11 O <sub>2 pulse peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .beat <sup>-1</sup> ): 0.18 ± 0.03  <b>&gt; 60 jaar</b> HR <sub>peak</sub> (bpm): 154 ± 14 O <sub>2 pulse peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .beat <sup>-1</sup> ): 0.16 ± 0.02	<b>31-59 jaar</b> VO <sub>2 peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 2.5 ± 0.3 VO <sub>2 peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 28.4 ± 4.0 RER <sub>peak</sub> : 1.11 ± 0.06 Workload <sub>peak</sub> (W): 168 ± 21 Workload <sub>VT</sub> (W): 132 ± 18  <b>&gt; 60 jaar</b> VO <sub>2 peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 2.4 ± 0.4 VO <sub>2 peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 25.3 ± 4.6 RER <sub>peak</sub> : 1.12 ± 0.05 Workload <sub>peak</sub> (W): 162 ± 23 Workload <sub>VT</sub> (W): 127 ± 25	/

Opmerking: eenheden zijn omgezet om uniformiteit te bekomen. HR, heart rate; VO<sub>2 max</sub>, maximal O<sub>2</sub> uptake; VCO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> output; workload, power; RER, respiratory exchange ratio; V<sub>E</sub>, minute ventilation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VT, ventilatory threshold; AT, anaerobic threshold; METS, metabolic equivalents; O<sub>2</sub> pulse, O<sub>2</sub> uptake per heartbeat; RPE, rate of perceived exertion

Tabel 8

## Overzicht geïncludeerde artikels – uitkomstmaten maximale inspanningstest

Auteur (jaar)	Ventilatoire respons	Cardiovasculaire respons	Perifeer musculaire respons	Inspanningscapaciteit/ Fysieke fitheid
O'Connor, Kiely et al. / (2012)		<b>Vrouwen</b> HR <sub>peak</sub> (bpm): 154 ± 17 O <sub>2</sub> pulse <sub>peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .beat <sup>-1</sup> ): 0.13 ± 0.03	<b>Vrouwen</b> VO <sub>2 peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 1.5 ± 0.3 VO <sub>2 peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 19.4 ± 4.1 VO <sub>2 VT</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 14.9 ± 3.2 RER <sub>peak</sub> : 1.13 ± 0.05 Workload <sub>peak</sub> (W): 104 ± 17 Workload <sub>VT</sub> (W): 78 ± 14	<b>Vrouwen</b> Inspanningsduur (min): 11.8 ± 2.7
		<b>Mannen</b> HR <sub>peak</sub> (bpm): 157 ± 14 O <sub>2</sub> pulse <sub>peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .beat <sup>-1</sup> ): 0.18 ± 0.02	<b>Mannen</b> VO <sub>2 peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 2.5 ± 0.4 VO <sub>2 peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 27.8 ± 4.4 VO <sub>2 VT</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 21.3 ± 4.5 RER <sub>peak</sub> : 1.12 ± 0.05 Workload <sub>peak</sub> (W): 171 ± 27 Workload <sub>VT</sub> (W): 132 ± 23	<b>Mannen</b> Inspanningsduur (min): 15.8 ± 2.5
Regensteiner, Bauer / et al. (2015)		<b>Vrouwen</b> HR <sub>peak</sub> (bpm): 163 ± 16	<b>Vrouwen</b> VO <sub>2 peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 1.3703 ± 0.1544 VO <sub>2 peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 18.0 ± 2.4 RER <sub>peak</sub> : 1.17 ± 0.06	/
		<b>Mannen</b> HR <sub>peak</sub> (bpm): 163 ± 16.1	<b>Mannen</b> VO <sub>2 peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 2.2574 ± 0.4081 VO <sub>2 peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 24.3 ± 6.0 RER <sub>peak</sub> : 1.22 ± 0.10	

Opmerking: eenheden zijn omgezet om uniformiteit te bekomen. HR, heart rate; VO<sub>2 max</sub>, maximal O<sub>2</sub> uptake; VCO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> output; workload, power; RER, respiratory exchange ratio; V<sub>E</sub>, minute ventilation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VT, ventilatory threshold; AT, anaerobic threshold; METS, metabolic equivalents; O<sub>2</sub> pulse, O<sub>2</sub> uptake per heartbeat; RPE, rate of perceived exertion

**Tabel 8**

Overzicht geïnccludeerde artikels – uitkomstmaten maximale inspanningstest

Auteur (jaar)	Ventilatoire respons	Cardiovasculaire respons	Perifeer musculaire respons	Inspanningscapaciteit/ Fysieke fitheid
Regensteiner, Bauer / et al. (2009)		HR <sub>peak</sub> (bpm): 169 ± 8	VO <sub>2 peak</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 1.5198 ± 0.2486 VO <sub>2 peak</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 18.7 ± 2.3 RER: 1.18 ± 0.05 Workload (W): 110 ± 21.1	RPE: 16.6 ± 1.8
Regensteiner, Sippel / et al. (1995)		HR <sub>max</sub> (bpm): 153 ± 18 SBP <sub>max</sub> (mmHg): 199 ± 17 DBP <sub>max</sub> (mmHg): 95 ± 8	VO <sub>2 max</sub> (L.min <sup>-1</sup> ): 1.9 ± 0.5 VO <sub>2 max</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): 21.5 ± 5.8 RER <sub>max</sub> : 1.10 ± 0.10	Inspanningsduur (min): 14.2 ± 5.4

Opmerking: eenheden zijn omgezet om uniformiteit te bekomen. HR, heart rate; VO<sub>2 max</sub>, maximal O<sub>2</sub> uptake; VCO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> output; workload, power; RER, respiratory exchange ratio; V<sub>E</sub>, minute ventilation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VT, ventilatory threshold; AT, anaerobic threshold; METS, metabolic equivalents; O<sub>2</sub> pulse, O<sub>2</sub> uptake per heartbeat; RPE, rate of perceived exertion

**Tabel 9: Sterkte-zwakte analyse geïnccludeerde artikels**

Tabel 9 Sterke-zwakte analyse geïnccludeerde artikels		
Auteur, jaartal, tijdschrift	Sterkte	Zwakte
Baldi, Aoina et al. (2003) Journal of Applied Physiology	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RER &gt; 1.1 voor alle groepen, wat wijst op een maximale inspanning</li> <li>- het niet bereiken van de VO<sub>2</sub>max resulteerde in een hertest (of exclusie)</li> <li>- goede matching voor leeftijd, BMI en niveau van fysieke activiteit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kleine steekproefgrootte (n = 23)</li> <li>- geen goede matching voor geslacht</li> <li>- niet alle participanten bereikten de voor hun leeftijd voorspelde maximale hartslag: mogelijke onderestimatie van Q<sub>max</sub></li> </ul>
Caron, duManoir et al. (2017) Physiological Reports	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RER &gt; 1.1 voor alle groepen, wat wijst op een maximale inspanning</li> <li>- goede matching voor leeftijd, lichaamsgewicht, BMI en niveau van fysieke activiteit</li> <li>- rustperiodes tussen metingen maakten normalisering inspanningsgeïnduceerde insulinesensitiviteit en vermoeidheid mogelijk</li> <li>- alle echocardiografieën werden door eenzelfde onderzoeker uitgevoerd</li> <li>- hartslagvariabiliteit werd bij alle participanten waargenomen a.d.h.v. een 24-uurs Holter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kleine steekproefgrootte (n = 19)</li> <li>- enkel uitspraak over invloed bij mannen, niet bij vrouwen</li> <li>- oorzaken drop-out bij metingen VO<sub>2</sub> en HR kinetica werden niet gerapporteerd</li> </ul>
Gurdal, Kasikcioglu et al. (2015) Diabetes & Vascular Disease Research	<ul style="list-style-type: none"> <li>- goede steekproefgrootte (n = 63)</li> <li>- goede matching voor leeftijd en BMI</li> <li>- diastolische functie werd onderzocht via twee methoden, inclusief de meer sensitieve optie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geen goede matching voor geslacht</li> <li>- RER van de participanten werd niet gerapporteerd in de studie</li> <li>- onderzoekers slaagden er niet in ambulante bloeddruk bij de participanten te registreren</li> </ul>
Katoh, Hara et al. (1996) The Journal of International Medical Research		<ul style="list-style-type: none"> <li>- kleine steekproefgrootte (n = 35)</li> <li>- geen goede matching: consistent hoger lichaamsgewicht en BMI in proefpersonen met T2DM</li> <li>- RER van de participanten werd niet gerapporteerd in de studie</li> <li>- magere beschrijving van de selectiecriteria participanten</li> </ul>

**Tabel 9***Sterke-zwakte analyse geïnccludeerde artikels*

Auteur, jaartal, tijdschrift	Sterkte	Zwakte
Kiely, Rocha et al. (2015) American Journal of Physiology	<ul style="list-style-type: none"> <li>- goede steekproefgrootte (n = 44)</li> <li>- houdt rekening met leeftijd als mogelijke confounding variabele</li> <li>- RER <math>\geq</math> 1.1 was vergelijkbaar voor de vier groepen, wat wijst op een maximale inspanning</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geen goede matching: consistent hoger lichaamsgewicht en BMI in proefpersonen met T2DM</li> <li>- beoordeling van menopauzale status enkel door zelfrapportage</li> <li>- leeftijd aanvang menopauze is niet beschikbaar</li> <li>- leeftijd van deelnemer werd gelimiteerd door de leeftijdscategorie van elke subgroep</li> <li>- mogelijke overestimatie van de ventilatoire drempel bij negen proefpersonen</li> <li>- geen simultane meting van VO<sub>2</sub> en CO</li> <li>- cardiale output werd enkel op twee tijdstippen gemeten</li> <li>- functionele winst van cardiovasculaire variabelen werd berekend met waarden van statische rust i.p.v. baseline</li> </ul>
O'Connor, Green et al. (2015) Journal of Applied Physiology	<ul style="list-style-type: none"> <li>- goede steekproefgrootte ( n = 54)</li> <li>- RER <math>\geq</math> 1.1 voor alle groepen, wat wijst op een maximale inspanning</li> <li>- goede matching voor BMI en ziekte duur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- enkel uitspraak over invloed van leeftijd bij mannen, niet bij vrouwen</li> <li>- cardiale output (CO) kon niet constant gemeten worden waardoor men het verschil in CO heeft moeten schatten</li> </ul>
O'Connor, Kiely et al. (2012) American Journal of Physiology	<ul style="list-style-type: none"> <li>- goede steekproefgrootte (n = 64)</li> <li>- RER <math>\geq</math> 1.1 voor alle groepen, wat wijst op een maximale inspanning</li> <li>- goede matching voor lichaamsgewicht en BMI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geen uitspraak over invloed van geslacht voor een jongere populatie met T2DM</li> <li>- mannen zijn ouder dan vrouwen (minimale impact)</li> </ul>



**Tabel 9***Sterke-zwakte analyse geïnccludeerde artikels*

Auteur, jaartal, tijdschrift	Sterkte	Zwakte
Regensteiner, Bauer et al. (2015) Medicine and Science in Sports and Exercise	<ul style="list-style-type: none"> <li>- goede steekproefgrootte (n = 63)</li> <li>- RER <math>\geq</math> 1.1 voor alle groepen, wat wijst op een maximale inspanning</li> <li>- goede matching voor leeftijd, geslacht, gewicht en niveau van fysieke activiteit</li> <li>- medicatie-inname werd zoveel mogelijk beperkt wegens de potentiële effecten op inspanningscapaciteit, cardiale en endotheliale functie</li> <li>- vrouwelijke participanten werden getest begin dag vijf, zes of zeven in de folliculaire fase van de menstruele cyclus, om de hormonale effecten op inspanningscapaciteit zo veel mogelijk uit te sluiten</li> <li>- controlesubjecten met rechtstreekse T2DM familiegeschiedenis werden geëxcludeerd</li> <li>- alle echocardiografieën werden door eenzelfde geblindeerde onderzoeker uitgevoerd, interpretatie gebeurde door een geblindeerde cardioloog</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- onduidelijk of er rekening gehouden werd met de mogelijke invloed van statines op inspanningscapaciteit</li> <li>- cardiale respons tijdens inspanning werd niet geëvalueerd door de onderzoekers</li> <li>- ondanks de studie-opzet, kon men geen eenduidige verklaring aanreiken voor de geobserveerde geslachtsverschillen</li> </ul>
Regensteiner, Bauer et al. (2009) Medicine and Science in Sports and Exercise	<ul style="list-style-type: none"> <li>- goede matching voor leeftijd, lichaamsgewicht, BMI en niveau van fysieke activiteit</li> <li>- RER <math>\geq</math> 1.1, wat wijst op een maximale inspanning</li> <li>- alle participanten werden getest in het folliculaire stadium van de menstruele cyclus</li> <li>- medicatie-inname werd zoveel mogelijk beperkt wegens de potentiële effecten op inspanningscapaciteit, cardiale en endotheliale functie</li> <li>- cardiale functiemetingen werden tweemaal uitgevoerd, bij discrepanties werd een derde meting uitgevoerd</li> <li>- bloeddrukmetingen werden door eenzelfde onderzoeker nagegaan</li> <li>- echocardiografische en SPECT-data werden geëvalueerd door geblindeerde onderzoekers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kleine steekproefgrootte (n = 20)</li> <li>- enkel uitspraak over invloed bij vrouwen, niet bij mannen</li> <li>- oorzaken drop-out bij beeldvorming werden niet gerapporteerd</li> </ul>

**Tabel 9***Sterke-zwakte analyse geïnccludeerde artikels*

<b>Auteur, jaartal, tijdschrift</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Zwakte</b>
Regensteiner, Sippel et al. (1995)	- VO <sub>2</sub> max werd ook berekend in absolute waarden om invloed van lichaamsgewicht of BMI uit te sluiten	- kleine steekproefgrootte (n = 20) - geen goede matching voor lichaamsgewicht en BMI
Medecine and Science in Sports and Exercise	- goede matching voor leeftijd, geslacht en niveau van fysieke activiteit	- alle deelnemers bereikten RER > 1.0 → maximale inspanning?

**Tabel 10: Overzicht van afkortingen**

<b>Tabel 10</b> <i>Overzicht van afkortingen</i>	
<b>Afkorting</b>	
ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index
CAD	Coronary arterial disease – Coronair arteriële aandoening
CI	chronotrope incompetentie
CPET	Cardiopulmonary exercise testing – Cardiopulmonaire inspanningstest
DBP	diastolic blood pressure – diastolische bloeddruk
FBG	Fasting Blood Glucose – nuchtere bloedglucose
HbA1c	geglyceerde hemoglobine A1c
HR <sub>max</sub>	maximale hartslag
IDF	International Diabetes Federation – Internationale Diabetes Federatie
Mesh	Medical Subject Headings
METS	metabool equivalent
PAD	Peripheral arterial disease – Perifeer arteriële aandoening
RER	respiratory exchange ratio
RPE	rate of perceived exertion
rpm	rotations per minute – omwentelingen per minuut
SBP	systolic blood pressure – systolische bloeddruk
T2DM	diabetes mellitus type 2
TS	topic
VCO <sub>2</sub>	geproduceerde hoeveelheid koolstofdioxide
V <sub>E (max)</sub>	(maximale) minuutventilatie
VO <sub>2max/peik</sub>	maximale/ piek zuurstofopname
W	wattage
WHO	World Health Organization – Wereldgezondheidsorganisatie
WoS	Web of Science

## Deel 2 Onderzoeksprotocol

### 1. Inleiding

Volgens de meest recente cijfers van de Internationale Diabetes Federatie (IDF) leefden er in 2017 circa 425 miljoen mensen met diabetes. Dit komt neer op net geen tien procent van de volwassen wereldbevolking. De komende jaren wordt een verdere toename van dit aantal verwacht. Volgens schattingen van de IDF loopt dit aantal verder op tot 629 miljoen volwassenen (20-79 jaar) met diabetes tegen 2045 (IDF Diabetes Atlas).

Ook in Europese landen wordt een stijgende trend gezien. Een toename van 16% wordt verwacht tegen 2045. Het aantal wordt geschat op 67 miljoen Europese diabetespatiënten. Cardiovasculaire aandoeningen, één van de voornaamste complicaties van diabetes, worden als hoofdoorzaak van mortaliteit en morbiditeit gezien in de diabetische populatie (Kannel & McGee, 1979). Op cardiaal niveau kunnen de drie volgende complicaties zich voordoen: coronair arteriële aandoeningen (CAD), cardiale autonome neuropathie (CAN) en diabetische cardiomyopathie (DCM). In tegenstelling tot CAD en CAN, is DCM beperkt erkend (Pappachan, Varughese, Sriraman, & Arunagirinathan, 2013).

DCM werd voor het eerst beschreven door Rubler et al. (1972) als een multifactoriële aandoening, gekarakteriseerd door structurele en functionele veranderingen in het myocardium. Dit in afwezigheid van hypertensie, CAD of andere cardiale aandoeningen.

Deze veranderingen resulteren in ongunstige linkerventriculaire remodelering (systolische en/ of diastolische dysfunctie (DD) met verminderde contractiele reserve) en in cardiale hypertrofie (toegenomen massa en dikte van de linkerventrikelwand) (Bugger & Abel, 2014; Jia, DeMarco, & Sowers, 2016; Mizamtsidi, Paschou, Grapsa, & Vryonidou, 2016; Rubler et al., 1972). De beschrijving van verschillende graden van dysfunctie, hypertrofie en het huidige gebrek aan DCM specifieke cut-off waarden bemoeilijken het stellen van een duidelijke diagnose. Bovendien bemoeilijkt bestaande hypertensie verdere diagnosestelling vanwege de relatief hoge prevalentie bij T2DM patiënten.

Diastolische dysfunctie wordt beschouwd als een vroegtijdige functionele verandering voorafgaand aan systolische dysfunctie. DD wordt geassocieerd met een reductie in linkerventriculaire ejectiefractie (LVEF) (Bugger & Abel, 2014). Normaliter worden transthoracale echocardiografie en Tissue Doppler imaging (TDI) tijdens echocardiografische analyses gebruikt ter diagnose van DCM (Miki, Yuda, Kouzu, & Miura, 2013). DCM wint aan interesse wegens zijn relatief hoge prevalentie: diastolische abnormaliteiten worden gerapporteerd bij 75% procent van de T2DM patiënten (Boyer, Thanigaraj, Schechtman, & Perez, 2004). Verschillende elementen worden verwacht betrokken te zijn in de pathogenese van DCM, inclusief hyperglycemie, insulineresistentie en hyperinsulinemie, oxidatieve stress, myocardiale lipotoxiciteit, cardiale autonome neuropathie, mitochondriale dysfunctie, activatie van het renine-angiotensine systeem, myocardiale fibrose, verstoorde calcium verwerking, autofagie, epigenetica, ... (Boyer et al., 2004; Bugger & Abel, 2014; Jia et al., 2016; Kovacic, Castellano, Farkouh, & Fuster, 2014; Miki et al., 2013; Mizamtsidi et al., 2016). De huidige behandeling van DCM

focust zich op de glycemische controle en het inname van angiotensine-convertering enzym (ACE) inhibitoren,  $\beta$ -blokkers en statines. Een richtlijn voor de behandeling van DCM ontbreekt op dit ogenblik (Miki et al., 2013). Een zoektocht naar nieuwe therapeutische benaderingen lijkt dus essentieel.

In fysiologische omstandigheden is 60-70% van de gebruikte energie in het hart afkomstig van vetzuren (VZ), de overige 30% van glucose. In het diabetische hart kan de gebruikte hoeveelheid VZ toenemen tot 90%, bijdragend aan de cardiale lipotoxiciteit gezien bij DCM (Le Douairon Lahaye, Bekono, & Broderick, 2014). Op basis hiervan lijkt het hypothetisch verband tussen hyperlipidemie en afgenomen cardiale prestatie logisch. Humane data die dit bevestigen ontbreken.

In een recente cohortstudie werd de cardiale functie in T2DM patiënten onderzocht via echocardiografie (> 1000 T2DM patiënten). Zoals reeds aangehaald in Regensteiner et al. (2009), bevestigde deze cohortstudie de aanwezigheid van echocardiografische abnormaliteiten in bijna 50% van de T2DM patiënten. In het bijzonder diastolische dysfunctie (19.4%) en linkerventriculaire hypertrofie (21.0%), de sleutelfactoren van DCM, zijn prevalent (Jorgensen et al., 2016). Weinig is geweten betreffende de cardiale functie bij T2DM tijdens inspanning. Fusie van de E en A golf, die tijdens inspanning kan optreden, beperkt de mogelijkheid om diastolische functie te evalueren (Nagueh, Smiseth, Appleton, Byrd, Dokainish, Edvardsen, Flachskampf, Gillebert, Klein, Lancellotti, Marino, Oh, Popescu, et al., 2016). De E/A ratio is een vaak gebruikte methode ter evaluatie van de diastolische functie in T2DM. De technische achtergrond biedt een mogelijke verklaring voor het beperkt aantal studies met inspanningsechocardiografie.

Officiële richtlijnen ter evaluatie van de cardiale functie bij patiënten met T2DM (rekening houdend met DCM) ontbreken op dit ogenblik, wat de hoge variabiliteit in het gebruik van echocardiografische parameters en cut-off waarden verklaart. De grote variabiliteit aan patiëntkarakteristieken (aanwezigheid en graad van diastolische functie, duur van T2DM,...) maakt de vergelijkbaarheid tussen studies complex.

## 2. Doel onderzoek

Deze master thesis, als onderdeel van 2e master Revalidatiewetenschappen & Kinesitherapie aan de Universiteit Hasselt, maakt deel uit van een reeds lopend onderzoek: “Het effect van intervaltrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij diabetescardiomyopathie”, gesuperviseerd door Prof. Dr. Dominique Hansen en Dra. Lisa Van Ryckeghem. Het onderzoek gaat na wat het effect is van matige en hoge intensiteit intervaltrainingen op de hartfunctie van T2DM patiënten met DCM. De master thesis zal zich focussen op werkpakket 1 van het opgestelde protocol van Dra. L. Van Ryckeghem, nl. het evalueren en analyseren van de inspanningsfysiologie bij T2DM met cardiale dysfunctie.

### 2.1. Onderzoeksvragen

Het doel van deze master thesis is het evalueren van de inspanningscapaciteit bij patiënten met T2DM en deze vergelijken met een gezonde controlegroep. De nadruk wordt gelegd op de hartfunctie tijdens inspanning. Met dit onderzoek trachten we een antwoord te vinden op de geformuleerde onderzoeksvragen. De twee onderzoeksvragen (OV) die werden opgesteld zijn als volgt:

- **OV 1:** Welk systeem (musculair, ventilatoir of cardiovasculair) of combinatie van systemen is de limiterende factor in de inspanningscapaciteit van T2DM patiënten?

De drie systemen worden geanalyseerd via een cardiopulmonaire inspanningstest (CPET) met spirometrie en een 12-afleidingen-ECG (parameters worden besproken in 3.6). Daarnaast wordt ook een transthoracale echocardiografie (TTE) tijdens inspanning met spirometrie uitgevoerd, om op die manier een betere beoordeling van de hartfunctie mogelijk te maken (parameters worden besproken in 3.6)

- **OV 2:** Hoe gedraagt het hart van patiënten met T2DM zich tijdens inspanning (vergeleken met gezonde controlepersonen)?

→ **Subvraag OV 2:** Indien er abnormaliteiten aanwezig zijn, zijn deze dan voornamelijk aanwezig in de diastolische functie?

Om het hart accurater te kunnen beoordelen zal een stress-echocardiografie uitgevoerd worden. De diastolische functie, systolische functie en linkerventriculaire structuur zullen in beeld gebracht worden door een transthoracale echocardiografie (TTE) (parameters worden besproken in 3.6).

### 2.2. Hypothesen

Op basis van de hierboven geformuleerde onderzoeksvragen zijn de bijhorende hypothesen (H):

- **H1:** De maximale CPET en stress-echocardiografie worden verwacht het cardiovasculaire en musculair orgaansysteem aan te duiden als limiterende factoren van de inspanningscapaciteit bij T2DM patiënten. De studies van Regensteiner et al. (2009) en Reusch, Bridenstine, and Regensteiner (2013) wijzen in de richting van cardiovasculaire dysfunctie als limiterende factor. Evidentie voor het musculair systeem als limiterende factor, gebaseerd op de

insulineresistentie van spiervezels en capillairen bij T2DM patiënten, wordt voorzien door een aantal studies (Petersen, Dufour, Befroy, Garcia, & Shulman, 2004; Reusch et al., 2013; Scheuermann-Freestone et al., 2003).

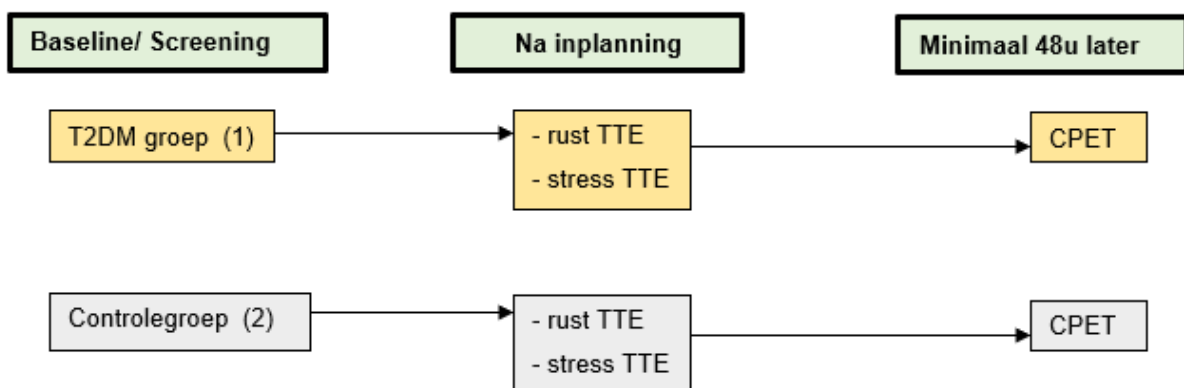
- **H2 en H2 subvraag:** Verwacht wordt dat het hart zich anders zal gedragen tijdens inspanning met TTE in vergelijking met gezonde controlepersonen. De abnormaliteiten zullen zich voornamelijk demonstreren in diastolische functie. Er bestaat evidentie voor linkerventriculaire diastolische dysfunctie in combinatie met verminderde inspanningscapaciteit bij T2DM patiënten (Diamant et al., 2003; Gurdal, Kasikcioglu, Yakal, & Bugra, 2015; Poirier et al., 2000).

### 3. Methode

#### 3.1. Onderzoeksdesign

Dit onderzoek zal trachten een antwoord te krijgen op de geformuleerde onderzoeksvraag door gebruik te maken van een observationeel design. Om de inspanningsfysiologie en hartfunctie na te gaan, worden naast T2DM patiënten gezonde controlepersonen gerekruteerd. Op deze manier kan er een vergelijking gemaakt worden tussen beide onderzoeksgroepen.

Dit is het eerste case-control onderzoek waarin acute effecten van inspanning op hartfunctie in T2DM, gemeten via stress-echocardiografie en maximale CPET, worden onderzocht. Om die reden is het niet mogelijk een power analyse uit te voeren ter bepaling van de steekproefgrootte. Er wordt gestreefd naar de rekrutering van 50 T2DM patiënten en 40 gezonde controlepersonen. Dit aantal is gebaseerd op de grootste interventie-gesuperviseerde studie, waarbij de trainingseffecten op hartfunctie onderzocht werden via het gebruik van een echocardiografie bij 47 T2DM patiënten en 37 gezonde controlepersonen (Hollekim-Strand et al., 2016). Tussenanalyses zullen worden uitgevoerd na het testen van 25 T2DM patiënten en 20 gezonde controlepersonen om te evalueren of verdere rekrutering noodzakelijk is om de statistische power te verzekeren.



**Figuur 1.** Studiedesign

De participanten in beide groepen zullen, op basis van diabetische status, na een aantal screeningstesten ingepland worden om elk twee inspanningstesten uit te voeren. De gehanteerde protocollen en de volgorde waarin ze worden afgenomen zijn hetzelfde voor beide groepen. De inspanningstesten worden uitgevoerd met een tussenperiode van minimaal twee dagen .

## **3.2. Participanten**

Dit onderzoek focust op patiënten met T2DM zonder diabetische complicaties. Gezonde controlepersonen, mits voldaan aan algemene inclusiecriteria, worden ook opgenomen in deze studie.

### **3.2.1. Inclusiecriteria**

De algemene inclusiecriteria waaraan proefpersonen in dit onderzoek moeten voldoen zijn:

- (1) volwassen leeftijd: 18 – 71 jaar
- (2) afwezigheid van chronische aandoeningen (uitgezonderd T2DM in T2DM groep)
- (3) toestemming van arts om inspanningstest uit te voeren (ECG analyse)
- (4) BMI  $\geq$  20 kg/ m<sup>2</sup>

De inclusiecriteria specifiek voor patiënten met T2DM:

- (1) diagnose van T2DM op basis de ADA-richtlijnen
- (2) niet-insuline afhankelijk diabetes mellitus (NIDDM)
- (3) stabiele medicatie-inname voor de afgelopen drie maanden

T2DM patiënten moeten de diagnose T2DM krijgen volgens de richtlijnen van de ADA (HbA1c  $\geq$  6.5% en nuchtere bloedglucose (FBG)  $\geq$  126 mg/dL) ("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016). Beide parameters zullen bepaald worden. Verder worden enkel T2DM patiënten met niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM) toegelaten, patiënten behandeld met insuline worden geëxcludeerd. Bij aanpassing van de medicamenteuze behandeling in de periode tussen inclusie en testing, worden de inspanningstesten met drie maanden uitgesteld. Deze tijdsperiode, aanbevolen door ADA ("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016), wordt beschouwd als de tijd die nodig is om de effectiviteit van de medicamenteuze behandeling te evalueren en wordt daarom gehanteerd in deze studie.

### **3.2.2. Exclusiecriteria**

Proefpersonen die deelnemen aan dit onderzoek worden geëxcludeerd wanneer:

- (1) participatie aan een ander klinisch onderzoek
- (2) ferriprievae anemie ("Global guideline for type 2 diabetes," 2014; Kim, Bullard, Herman, & Beckles, 2010)
- (3) hartaandoeningen: CAD, ischemie, hartklepaandoeningen, congenitale hartaandoeningen
- (4) neurologische, pneumologische, oncologische en orthopedische aandoeningen
- (5) diabetische complicaties: renale aandoeningen en nefropathie



### **3.2.3. Rekrutering**

De doelstelling bestaat uit het rekruteren van 50 T2DM patiënten en 40 gezonde controlepersonen. De proefpersonen worden gerekruteerd via verschillende kanalen, waar informatie wordt voorzien indien interesse in de studie: Jessa Ziekenhuis (Hasselt – Virga Jesse), website van de Vlaamse Diabetes Associatie (“Vlaamse Diabetes Liga”) en van de lokale krant, huisartsen en een advertentie voor de seniorenuniversiteit UHasselt.

#### **3.2.3.1. Rekrutering in het Jessa Ziekenhuis**

De diabetesraadpleging van het Jessa Ziekenhuis (Hasselt – Virga Jesse) zal patiënten met T2DM rekruteren. Voorafgaand aan de raadpleging worden patiëntendossiers gescreend op de volgende zaken: diagnose van T2DM, NIDDM, afwezigheid van CAD, aangeboren hartaandoeningen en diabetische complicaties. Hypertensie zal niet gebruikt worden als exclusiecriteria, hoewel de definitie van DCM hypertensie uitsluit. T2DM patiënten kunnen ook hypertensie hebben onafhankelijk van DCM. Indien voldaan aan deze criteria, worden patiënten geïnformeerd over het project. Bij interesse wordt het project in detail uitgelegd en de informed consent getekend.

#### **3.2.3.2. Rekrutering via de Vlaamse Diabetes Associatie (“Vlaamse Diabetes Liga”)**

De Vlaamse Diabetes Associatie zal op zijn openbare website een advertentie plaatsen met de informatie en contactpersonen van het onderzoek. Op deze manier kunnen geïnteresseerde patiënten contact opnemen met de onderzoekers. Medische voorgeschiedenis en patiëntgegevens dienen beschikbaar te zijn voor de onderzoekers vooraleer inclusie en inplanning van screeningstesten mogelijk zijn.

#### **3.2.3.3 Rekrutering via de lokale krant**

De lokale krant zal eveneens een advertentie plaatsen op de website om de lokale bevolking te informeren. Via deze weg worden lokale inwoners geïnformeerd en worden de contactgegevens van de onderzoekers aangereikt. Wederom dienen medische gegevens beschikbaar te zijn vooraleer inclusie en planning van screeningstesten mogelijk zijn.

#### **3.2.3.4 Rekrutering via lokale huisartsen**

Aangezien huisartsen regelmatig patiënten met T2DM opvolgen, zal informatie beschikbaar gesteld worden in de lokale huisartsenpraktijken. Op deze manier krijgen T2DM patiënten die niet betrokken zijn bij een diabeteszorgprogramma van het ziekenhuis de gelegenheid om te participeren. Om dit mogelijk te maken zullen er afspraken gemaakt worden met huisartsen in de omgeving van Hasselt, België. Nogmaals, de beschikbaarheid van de medische gegevens is noodzakelijk vooraleer inclusie mogelijk is en screeningstests georganiseerd kunnen worden.

### **3.2.3.5 Rekrutering via de Universiteit Hasselt voor senioren**

Senioren die deelnemen aan lezingen en cursussen, regelmatig georganiseerd door de Universiteit Hasselt voor senioren, zullen een advertentie toegestuurd krijgen met informatie en contactgegevens van het onderzoek. De advertentie zal verzonden worden door de administratieve dienst van de Universiteit voor senioren. Opnieuw, beschikbaarheid van medische gegevens zijn vereist om te includeren en screeningstesten te organiseren.

### **3.3. Medische ethiek**

Na evaluatie van medische voorgeschiedenis, medicatie-inname en toestemming van de proefpersoon om te participeren aan het onderzoek word gevraagd de informed consent te tekenen (document 1 en 2 in appendix). Dit onderzoek werd goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het Jessa ziekenhuis, Hasselt en door de Medische Ethiek Commissie van de Universiteit Hasselt. De goedkeuringscode voor deze studie is 17.78/rev17.09 (document 3 in appendix).

### **3.4. Screening**

Na evaluatie van de medische voorgeschiedenis, medicatie-inname en toestemming van de proefpersoon om deel te nemen aan het onderzoek worden de screeningstesten ingepland (op dezelfde dag of op een ander moment). Algemene klinische parameters (BMI, gewicht, leeftijd, bloeddruk en niveau van fysieke activiteit) zullen geëvalueerd worden tijdens deze screening. Daarnaast wordt aan de proefpersonen gevraagd om een vragenlijst in te vullen met betrekking tot fysieke activiteit en emotionele status: Short-Form 36 vragenlijst versie 2 (SF-36 v2) (document 4 in de appendix).

Vervolgens zal ter bepaling van de lichaamssamenstelling een Dual-energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)-scan gemaakt worden. Dit gebeurt in het [Hologic Series Delphi-A Fan Beam X-ray Bone Densitometer, Vilvoorde, Belgium]. In de klinische setting wordt deze niet-invasieve techniek vaak gebruikt en de blootstelling aan straling is slechts een fractie van de gebruikte dosis bij thoraxradiografie (Lee & Gallagher, 2008). De DEXA-scan wordt in nuchtere toestand uitgevoerd om invloeden van de voedingsstatus te voorkomen.

In de T2DM groep zullen veneuze bloedstalen verzameld worden ter evaluatie van HbA1c, nierfunctie en lipidenprofiel. Bij tegenstrijdigheden dient de HbA1c geëvalueerd te worden om de diagnose van T2DM te bevestigen ("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016). Vier verschillende bloedbuisjes zullen gebruikt worden: BD vacutainer SST, BD vacutainer EDTA, BD vacutainer Fluoride en BD vacutainer serum. Een aantal stalen zullen opgeslagen worden voor analyse van verschillende bloedmarkers (centrifugatie bij 4 ° C en opslag bij -80 ° C). Gezien de gevoeligheid van sommige bloedmarkers voor voedingsstatus (Nikolac, 2014) zullen deze waarden later, in een nuchtere toestand (2<sup>e</sup> bloedstaal), geëvalueerd worden.

### **3.5. Interventie**

Bij aanvang van de studie zal de proefpersoon eerst een transthoracale echocardiografie (TTE) in rust ondergaan. Vervolgens zal een cardioloog een stress-TTE – in combinatie met spirometrie – afnemen. Dit gebeurt volgens een standaard inspanningsprotocol. De proefpersoon zal dit protocol uitvoeren op een fietsergometer, gefixeerd in ruglig (Peteiro & Bouzas-Mosquera, 2010). Het protocol dat gebruikt zal worden is een ramp-stage inspanningsprotocol. Analyses worden uitgevoerd bij matige en maximale intensiteit. Naast de evaluatie van algemene cardiale parameters ligt de focus op het beoordelen van de belangrijkste aspecten van DCM: LV-structuur, diastolische en systolische functie. Beoordeling van de echocardiografieën gebeurt door de cardioloog.

De proefpersonen zullen enkele dagen later - minimaal 2 dagen rust - een maximale cardiopulmonaire inspanningstest (CPET) uitvoeren, de gouden standaard voor het bepalen van de  $VO_{2\text{ piek}}$  (Herdy et al., 2016). Het protocol dat gehanteerd zal worden bestaat uit een gradueel opgebouwde inspanningstest – wattage opgebouwd per minuut – op een fietsergometer. Een respiratory exchange ratio (RER)  $> 1.09$  wordt beschouwd als het criterium voor een succesvolle/ voltooide maximale CPET. Tijdens de CPET zal een 12-afleidingen-ECG, voor monitoring van het hart, en spirometrie gebruikt worden. Bloeddruk, zuurstofsaturatie en lactaatwaarden zullen bepaald worden doorheen de maximale inspanning. Na de inspanningstesten (stress-TTE en CPET) dienen de proefpersonen een score te geven betreffende de ervaren zwaarte van inspanning.

### **3.6. Uitkomstmaten**

#### **3.6.1. Primaire uitkomstmaten**

De primaire uitkomstmaten in functie van OV 1, bepaald op basis van een maximale CPET met spirometrie en 12-afleidingen-ECG, zijn:

- (1) maximale zuurstofopnamecapaciteit ( $VO_{2\text{ piek}}$ )
- (2) koolstofdioxide productie ( $VCO_2$ )
- (3) minuutventilatie ( $V_E$ )
- (4) ademhalingsfrequentie (RR)
- (5) zuurstofsaturatie ( $SpO_2$ )
- (6) lactaatrempel
- (7) maximale hartslag (HRmax)
- (8) diastolische en systolische bloeddruk (DBP en SBP)
- (9) maximale workload ( $Workload_{\text{max}}$ )
- (10) respiratory exchange ratio (RER)
- (11) ECG-analyse

De primaire uitkomstmaten in functie van de onderzoeksvragen (OV 1, 2) bekomen tijdens een stress-echocardiografie (TTE) zijn:

- (1) **Diastolische functie:** mitral inflow pattern, mitral annular velocities, deceleration time (Dt), pulmonary venous flow, peak tricuspid regurgitation (peak TR velocity), left atrium volume index, isovolumetric relaxation time (IVRT)
- (2) **Systolische functie:** ejection fraction (EF), longitudinal strain rate (LSR), mitral annular peak systolic tissue Doppler velocity (S')
- (3) **LV-structuur:** anterior and posterior wall thickness, LV end-diastolic diameter, LV end-diastolic volume, diameter of the aortic valve and aorta, left atrium diameter, LV mass

De hartfunctie zal geëvalueerd worden op twee manieren. Allereerst zullen ECG-analyses uitgevoerd worden om algemene klinische parameters van het hart, zoals bv. hartritme,... te evalueren. Daarnaast maakt een ECG het mogelijk om de metingen tijdens een stress-TTE te vergemakkelijken. Ten tweede zullen TTE's gebruikt worden ter evaluatie van specifieke DCM-aspecten. Daarom worden ook deze metingen uitgevoerd in dit onderzoek (Brassard et al., 2007; Cassidy et al., 2016; Schmidt et al., 2013). Zowel een rust- als stress-TTE moet bij elke proefpersoon uitgevoerd worden. Stress-TTE's zijn essentieel en worden aanbevolen om de acute effecten van lichaamsbeweging op de hartfunctie te evalueren, omdat deze effecten snel kunnen verdwijnen na het sporten (Pellikka, Nagueh, Elhendy, Kuehl, & Sawada, 2007; Peteiro & Bouzas-Mosquera, 2010). Het evalueren van een TTE is meestal pijnloos, hoewel gevoeligheid kan optreden wanneer de ultrasone sonde tussen twee ribben wordt geplaatst. Stress-TTE's worden frequent gebruikt in de klinische setting en zijn veiliger dan andere vormen van stress-TTE's (bv. dobutamine stress-TTE) (Fennich et al., 2013; Peteiro & Bouzas-Mosquera, 2010). De TTE's zullen bestaan uit het evalueren van parasternale lange apicale as (PLAX), parasternale korte apicale as (PSAX), apicale lange as (ALAX), apicale 4-kamerweergave (AP4C) en apicale weergaven met twee kamers (AP2C). Een officiële richtlijn voor echocardiografische evaluatie van DCL ontbreekt. Om deze reden worden richtlijnen voor de afzonderlijke aspecten van DCM (LV-structuur, diastolische en systolische functie) (Lang et al., 2015; Nagueh, Smiseth, Appleton, Byrd, Dokainish, Edvardsen, Flachskampf, Gillebert, Klein, Lancellotti, Marino, Oh, Popescu, et al., 2016) gebruikt.

### **3.6.2. Secundaire uitkomstmaten**

Naast de primaire uitkomstmaten zijn er nog enkele secundaire uitkomstmaten die worden bekomen uit de screeningstesten. Deze uitkomstmaten omvatten parameters op het vlak van inspanning, biomarkers, lichaamssamenstelling en gezondheidsstatus.

#### - Secundaire inspanningsparameters

- (1) Inspanningsduur (minuten)
- (2) BORG schaal (zwaarte)

- Biomarkers

Voor het beoordelen van enkele biomarkers zullen veneuze bloedstalen genomen worden. De biomarkers geven informatie over de verschillende aspecten van T2DM en/ of DCM. De biomarkers die geëvalueerd zullen worden in dit onderzoek worden hieronder weergegeven in tabel 1. Opslag van bloedmonsters, in de Universitaire Biobank van Limburg, is noodzakelijk aangezien sommige biomarkers niet direct beoordeeld zullen worden. Enkele parameters zullen beoordeeld worden op basis van nieuwe monsters, andere parameters zullen in een latere fase worden geanalyseerd. Om die reden worden serum- en plasmamonsters opgeslagen in de Universitaire Biobank Limburg. Voor elke bloedbuis zullen drie aliquotes van serum (500 µL) en drie aliquotes van plasma (500 µL) bij -80 ° C worden bewaard. Gedetailleerde omschrijving van de biomarkers wordt weergegeven in de appendix.

	Screening
<b>Cardiale parameters</b>	- Troponine - BNP (NT-proBNP)
<b>Glycemische controle</b>	- Glucose - Insuline - HbA1c - OGTT - AGE's
<b>Inflammatie</b>	- CRP - TNF-α
<b>Oxidatieve stress</b>	- SOD
<b>Lipiden metabolisme</b>	- FFA - Ceramide - Lipidenprofiel
<b>Algemene parameters</b>	- Renale functie - Ijzerstatus

- Lichaamssamenstelling

De DEXA-scan wordt gebruikt voor het bepalen van de lichaamssamenstelling, aangezien er geen gouden standaard bestaat (Fosbol & Zerahn, 2015). Parameters die bepaald zullen worden zijn:

- (1) Botmineraal densiteit (BMD)
- (2) Vetmassa (FM)
- (3) Spiermassa (LST)

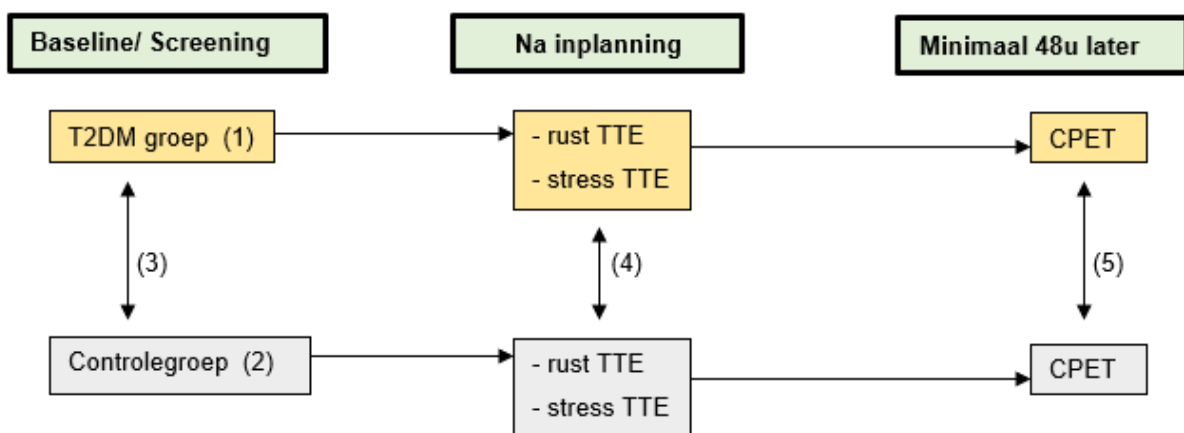
- Gezondheidstoestand

Het beoordelen van de gezondheidstoestand gebeurt aan de hand van de Short-Form-36 vragenlijst versie 2 (SF-36v2). De SF-36 omvat 36 vragen, verdeeld over acht domeinen: fysiek functioneren, lichamelijke gezondheidsproblemen, lichamelijke pijn, algemene

gezondheidsbeleving, vitaliteit, sociaal functioneren, emotionele problemen en algemene geestelijke gezondheid. Deze vragenlijst kan zelfstandig ingevuld worden. De vragenlijst maakt gebruik van een combinatie van ordinaal en nominaal meetniveau, waarbij alle ruwscores omgezet worden in een puntenschaal van 0-100. De Nederlandse versie van de SF-36v2 heeft een hoge betrouwbaarheid en goede validiteit voor patiënten met chronische aandoeningen (Aaronson et al., 1998).

### 3.7. Data-analyse

In dit onderzoek wordt een case-control studiedesign gehanteerd. De inspanningstesten omvatten continue (primaire) uitkomstmaten. De volgende statistische testen zullen daarom uitgevoerd worden:



**Figuur 2.** Statistische analyse

- (1) Analyse van de T2DM bij baseline/ screening: zijn de proefpersonen binnen de T2DM groep vergelijkbaar op basis van patiëntkarakteristieken (leeftijd, geslacht, lichaamssamenstelling, gezondheidstoestand,...)?
  - Normaliteit: Shapiro-Wilk/ Kolmogorov-Smirnov
  - Homoscedasticiteit: Brown-Forsythe
- (2) Analyse van de controlegroep (CG) bij baseline/ screening: zijn de proefpersonen binnen de controlegroep (CG) vergelijkbaar op basis van patiëntkarakteristieken (leeftijd, geslacht, lichaamssamenstelling, gezondheidstoestand, ...)?
  - Normaliteit: Shapiro-Wilk/ Kolmogorov-Smirnov
  - Homoscedasticiteit: Brown-Forsythe

- ⇒ Indien normale verdeling van groepen, zoals verwacht op basis van berekening van steekproefgrootte voor beide groepen ( $n > 30$ ), en bij gelijke varianties zullen de volgende testen gebruikt worden:
  - (3) Zijn de twee groepen (T2DM groep en CG) vergelijkbaar bij baseline/ op basis van screening?
    - 2 groepen, onafhankelijk, parametrisch: gewone 2-steekproeven (ongepaarde) t-test
  - (4) Hebben de twee groepen (T2DM groep en CG) vergelijkbare waarden voor cardiale parameters tijdens rust- en stress-TTE?
    - 2 groepen, onafhankelijk, parametrisch: gewone 2-steekproeven (ongepaarde) t-test
  - (5) Hebben de twee groepen (T2DM groep en CG) vergelijkbare waarden voor fysiologische parameters tijdens maximale CPET?
    - 2 groepen, onafhankelijk, parametrisch: gewone 2-steekproeven (ongepaarde) t-test
  
- ⇒ Wanneer normaal verdeeld, maar geen gelijke varianties zou voor (3), (4) en (5) volgende test uitgevoerd worden:
  - 2 groepen, onafhankelijk, parametrisch: Welch t-test
  
- ⇒ Wanneer de groepen niet normaal verdeeld zouden zijn, maar wel gelijke varianties zou volgende test gebruikt worden voor (3), (4) en (5):
  - 2 groepen, onafhankelijk, niet-parametrisch: Wilcoxon rank-sum test (= Mann-Whitney U-test)
    - Als beide groepen  $> 10$  observaties: Normal Approximation
    - Anders: exact test
  
- ⇒ Wanneer de groepen niet normaal verdeeld zouden zijn, maar wel gelijke varianties zou volgende test gebruikt worden voor (3), (4) en (5):
  - 2 groepen, onafhankelijk, niet-parametrisch: /

#### 4. Time planning

Er werd in november 2017 reeds gestart met datacollectie van stress-TTE en maximale inspanningstesten. Dit is het geval voor zowel T2DM patiënten als voor controlepersonen. De datacollectie zal doorlopen tot december 2018 – januari 2019. De tot dan toe bekomen data van de onderzochte groepen is gepland geanalyseerd te worden in Januari 2019. Master thesis deel 2 zal geschreven worden in de periode: Januari 2019 – April 2019. Indien het gewenst aantal proefpersonen niet bereikt zou worden, zullen de later bekomen data niet geanalyseerd worden in deze master thesis.

## 5. Referentielijst

- Aaronson, N. K., Muller, M., Cohen, P. D., Essink-Bot, M. L., Fekkes, M., Sanderman, R., . . . Verrips, E. (1998). Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol*, *51*(11), 1055-1068.
- Aengevaeren, V. L., Hopman, M. T. E., Thijssen, D. H. J., van Kimmenade, R. R., de Boer, M. J., & Eijsvogels, T. M. H. (2017). Endurance exercise-induced changes in BNP concentrations in cardiovascular patients versus healthy controls. *Int J Cardiol*, *227*, 430-435. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.016
- Barrett, E. J., Eggleston, E. M., Inyard, A. C., Wang, H., Li, G., Chai, W., & Liu, Z. (2009). The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action. *Diabetologia*, *52*(5), 752-764. doi:10.1007/s00125-009-1313-z
- Boyer, J. K., Thanigaraj, S., Schechtman, K. B., & Perez, J. E. (2004). Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, *93*(7), 870-875. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.026
- Brassard, P., Legault, S., Garneau, C., Bogaty, P., Dumesnil, J. G., & Poirier, P. (2007). Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training. *Med Sci Sports Exerc*, *39*(11), 1896-1901. doi:10.1249/mss.0b013e318145b642
- Bugger, H., & Abel, E. D. (2014). Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, *57*(4), 660-671. doi:10.1007/s00125-014-3171-6
- Cassidy, S., Thoma, C., Hallsworth, K., Parikh, J., Hollingsworth, K. G., Taylor, R., . . . Trenell, M. I. (2016). High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, *59*(1), 56-66. doi:10.1007/s00125-015-3741-2
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., . . . Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*, *33*(12), 2692-2696. doi:10.2337/dc10-1548
- Dailey, G. (2007). Assessing glycemic control with self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A(1c) measurements. *Mayo Clin Proc*, *82*(2), 229-235; quiz 236. doi:10.4065/82.2.229
- Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. (2005). *Diabetes Care*, *28*(5), 1245-1249.
- DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *32 Suppl 2*, S157-163. doi:10.2337/dc09-S302
- Diamant, M., Lamb, H. J., Groeneveld, Y., Endert, E. L., Smit, J. W., Bax, J. J., . . . Radder, J. K. (2003). Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, *42*(2), 328-335.
- Epshteyn, V., Morrison, K., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R., Clopton, P., Mudaliar, S., . . . Maisel, A. (2003). Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care*, *26*(7), 2081-2087.
- Fennich, N., Ellouali, F., Abdelali, S., Chaara, A., Berrada, A., Elhajjaji, I., . . . Cherti, M. (2013). Stress echocardiography: safety and tolerability. *Cardiovasc Ultrasound*, *11*, 30. doi:10.1186/1476-7120-11-30
- Fosbol, M. O., & Zerahn, B. (2015). Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging*, *35*(2), 81-97. doi:10.1111/cpf.12152
- Gaborit, F., Bosselmann, H., Tonder, N., Iversen, K., Kumler, T., Kistorp, C., . . . Schou, M. (2015). Association between left ventricular global longitudinal strain and natriuretic peptides in outpatients with chronic systolic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*, *15*, 92. doi:10.1186/s12872-015-0063-8



- Galadari, S., Rahman, A., Pallichankandy, S., Galadari, A., & Thayyullathil, F. (2013). Role of ceramide in diabetes mellitus: evidence and mechanisms. *Lipids Health Dis*, *12*, 98. doi:10.1186/1476-511x-12-98
- Global guideline for type 2 diabetes. (2014). *Diabetes Res Clin Pract*, *104*(1), 1-52. doi:10.1016/j.diabres.2012.10.001
- Gurdal, A., Kasikcioglu, E., Yakal, S., & Bugra, Z. (2015). Impact of diabetes and diastolic dysfunction on exercise capacity in normotensive patients without coronary artery disease. *Diabetes & Vascular Disease Research*, *12*(3), 181-188. doi:10.1177/1479164114565631
- Haus, J. M., Kashyap, S. R., Kasumov, T., Zhang, R., Kelly, K. R., Defronzo, R. A., & Kirwan, J. P. (2009). Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and correlate with the severity of insulin resistance. *Diabetes*, *58*(2), 337-343. doi:10.2337/db08-1228
- Herdy, A. H., Ritt, L. E., Stein, R., Araujo, C. G., Milani, M., Meneghelo, R. S., . . . Serra, S. M. (2016). Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol*, *107*(5), 467-481. doi:10.5935/abc.20160171
- Hollekim-Strand, S. M., Hoydahl, S. F., Follestad, T., Dalen, H., Bjorgaas, M. R., Wisloff, U., & Ingul, C. B. (2016). Exercise Training Normalizes Timing of Left Ventricular Untwist Rate, but Not Peak Untwist Rate, in Individuals with Type 2 Diabetes and Diastolic Dysfunction: A Pilot Study. *J Am Soc Echocardiogr*, *29*(5), 421-430.e422. doi:10.1016/j.echo.2016.01.005
- International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas 8th Edition 2017, IDF\_DA\_8e-EN-final%20(1).pdf. Geraadpleegd op 23 mei 2018, op <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
- Jia, G., DeMarco, V. G., & Sowers, J. R. (2016). Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol*, *12*(3), 144-153. doi:10.1038/nrendo.2015.216
- Jorgensen, P. G., Jensen, M. T., Mogelvang, R., von Scholten, B. J., Bech, J., Fritz-Hansen, T., . . . Jensen, J. S. (2016). Abnormal echocardiography in patients with type 2 diabetes and relation to symptoms and clinical characteristics. *Diab Vasc Dis Res*, *13*(5), 321-330. doi:10.1177/1479164116645583
- Kannel, W. B., & McGee, D. L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama*, *241*(19), 2035-2038.
- Kasznicki, J., Kosmalski, M., Sliwinska, A., Mrowicka, M., Stanczyk, M., Majsterek, I., & Drzewoski, J. (2012). Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Mol Biol Rep*, *39*(9), 8669-8678. doi:10.1007/s11033-012-1722-9
- Kim, C., Bullard, K. M., Herman, W. H., & Beckles, G. L. (2010). Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*, *33*(4), 780-785. doi:10.2337/dc09-0836
- Kovacic, J. C., Castellano, J. M., Farkouh, M. E., & Fuster, V. (2014). The relationships between cardiovascular disease and diabetes: focus on pathogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *43*(1), 41-57. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.007
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., . . . Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, *28*(1), 1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
- Le Douairon Lahaye, S., Bekono, F. R., & Broderick, T. (2014). Physical activity and diabetic cardiomyopathy: myocardial adaptation depending on exercise load. *Curr Diabetes Rev*, *10*(6), 371-390.
- Lee, S. Y., & Gallagher, D. (2008). Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *11*(5), 566-572. doi:10.1097/MCO.0b013e32830b5f23
- Marin-Penalver, J. J., Martin-Timon, I., Sevillano-Collantes, C., & Del Canizo-Gomez, F. J. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, *7*(17), 354-395. doi:10.4239/wjd.v7.i17.354

- Miki, T., Yuda, S., Kouzu, H., & Miura, T. (2013). Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev*, *18*(2), 149-166. doi:10.1007/s10741-012-9313-3
- Mizamtsidi, M., Paschou, S. A., Grapsa, J., & Vryonidou, A. (2016). Diabetic cardiomyopathy: a clinical entity or a cluster of molecular heart changes? *Eur J Clin Invest*, *46*(11), 947-953. doi:10.1111/eci.12673
- Murarka, S., & Movahed, M. R. (2010). Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail*, *16*(12), 971-979. doi:10.1016/j.cardfail.2010.07.249
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., . . . Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *17*(12), 1321-1360. doi:10.1093/ehjci/jew082
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., . . . Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, *29*(4), 277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
- Nikolac, N. (2014). Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem Med (Zagreb)*, *24*(1), 57-67. doi:10.11613/bm.2014.008
- Pappachan, J. M., Varughese, G. I., Sriraman, R., & Arunagirinathan, G. (2013). Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*, *4*(5), 177-189. doi:10.4239/wjd.v4.i5.177
- Pavy, B., Iliou, M. C., Meurin, P., Tabet, J. Y., & Corone, S. (2006). Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med*, *166*(21), 2329-2334. doi:10.1001/archinte.166.21.2329
- Pellikka, P. A., Nagueh, S. F., Elhendy, A. A., Kuehl, C. A., & Sawada, S. G. (2007). American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, *20*(9), 1021-1041. doi:10.1016/j.echo.2007.07.003
- Peric, V., Jovanovic, A., Sovtic, S., Stolic, R., Djikic, D., & Otasevic, P. (2014). Temporal changes in plasma brain natriuretic peptide levels during exercise stress-echocardiography in patients with dilated cardiomyopathy. *Int Heart J*, *55*(5), 428-432.
- Peteiro, J., & Bouzas-Mosquera, A. (2010). Exercise echocardiography. *World J Cardiol*, *2*(8), 223-232. doi:10.4330/wjc.v2.i8.223
- Petersen, K. F., Dufour, S., Befroy, D., Garcia, R., & Shulman, G. I. (2004). Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, *350*(7), 664-671. doi:10.1056/NEJMoa031314
- Poirier, P., Garneau, C., Bogaty, P., Nadeau, A., Marois, L., Brochu, C., . . . Dumesnil, J. G. (2000). Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, *85*(4), 473-477.
- Pollack, C. V., Jr., & Braunwald, E. (2008). 2007 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med*, *51*(5), 591-606. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.09.004
- Regensteiner, J. G., Bauer, T. A., Reusch, J. E., Quaife, R. A., Chen, M. Y., Smith, S. C., . . . Wolfel, E. E. (2009). Cardiac dysfunction during exercise in uncomplicated type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*, *41*(5), 977-984. doi:10.1249/MSS.0b013e3181942051
- Reusch, J. E., Bridenstine, M., & Regensteiner, J. G. (2013). Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment. *Rev Endocr Metab Disord*, *14*(1), 77-86. doi:10.1007/s11154-012-9234-4

- Rubin, J., Matsushita, K., Ballantyne, C. M., Hoogeveen, R., Coresh, J., & Selvin, E. (2012). Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *J Am Coll Cardiol*, *59*(5), 484-489. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.875
- Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, Y. Z., Kumral, T., Branwood, A. W., & Grishman, A. (1972). New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, *30*(6), 595-602.
- Scheuermann-Freestone, M., Madsen, P. L., Manners, D., Blamire, A. M., Buckingham, R. E., Styles, P., . . . Clarke, K. (2003). Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation*, *107*(24), 3040-3046. doi:10.1161/01.Cir.0000072789.89096.10
- Schmidt, J. F., Andersen, T. R., Horton, J., Brix, J., Tarnow, L., Krstrup, P., . . . Hansen, P. R. (2013). Soccer training improves cardiac function in men with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*, *45*(12), 2223-2233. doi:10.1249/MSS.0b013e31829ab43c
- Sequist, E. R., Anderson, J., Childs, B., Cryer, P., Dagogo-Jack, S., Fish, L., . . . Vigersky, R. (2013). Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*, *36*(5), 1384-1395. doi:10.2337/dc12-2480
- Segre, C. A., Hueb, W., Garcia, R. M., Rezende, P. C., Favarato, D., Strunz, C. M., . . . Kalil Filho, R. (2015). Troponin in diabetic patients with and without chronic coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*, *15*, 72. doi:10.1186/s12872-015-0051-z
- Sharma, S., Jackson, P. G., & Makan, J. (2004). Cardiac troponins. *J Clin Pathol*, *57*(10), 1025-1026. doi:10.1136/jcp.2003.015420
- Song, R. (2016). Mechanism of Metformin: A Tale of Two Sites. *Diabetes Care*, *39*(2), 187-189. doi:10.2337/dci15-0013
- Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. (2016). *Diabetes Care*, *39 Suppl 1*, S4-S5. doi:10.2337/dc16-S003
- Weber, M., & Hamm, C. (2006). Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*, *92*(6), 843-849. doi:10.1136/hrt.2005.071233
- Yu, J., Pan, W., Shi, R., Yang, T., Li, Y., Yu, G., . . . Zhang, G. (2015). Ceramide is upregulated and associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Can J Cardiol*, *31*(3), 357-363. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.007

## **6. Appendix deel 2 - Onderzoeksprotocol**

Details – Biomarkers

Details – Monitoring van veiligheid tijdens maximale CPET en stress-TTE

Details – Data-opslag

Tabel 2: Overzicht van afkortingen

Document 1: Informed consent T2DM patiënten studieprotocol: “Het effect van intervaltrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij diabetescardiomyopathie”

Document 2: Informed consent controlepersonen studieprotocol: “Het effect van intervaltrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij diabetescardiomyopathie”

Document 3: Goedkeuring Ethische Toetsingscommissie

Document 4: SF-36v2

Document 5: Voortgangsformulier

Document 6: Zelfevaluatierapport - da Silva Cosme Olivier

Document 7: Zelfevaluatierapport - Van Gysel Frederik

## Details – Biomarkers

### Lipidenprofiel, nierfunctie en HbA1c (nieuwe stalen)

Tijdens de screening worden bloedstalen verzameld ter evaluatie van het lipidenprofiel, nierfunctie en HbA1c. De bepaling van HbA1c is vereist aangezien één van de inclusiecriteria stelt dat T2DM gediagnosticeerd moet worden volgens de ADA-richtlijnen. Verder kan een verstoorde nierfunctie de NT-proBNP-waarden verhogen, hetgeen de evaluatie van 'myocardial wall stress' bemoeilijkt (Weber & Hamm, 2006). De evaluatie van het lipidenprofiel is noodzakelijk om algemene informatie te verkrijgen over de patiënt zijn/ haar klinische status.

### Natriuretische peptiden: BNP (NT-proBNP) (nieuwe stalen)

Brain-derived natriuretische peptiden (BNP) worden hoofdzakelijk gesynthetiseerd en gesecreteerd door de ventrikels. BNP wordt gesynthetiseerd als een prehormoon en gesplitst in BNP en het biologisch inactieve NT-proBNP. Beiden kunnen gedetecteerd worden in het bloed (Weber & Hamm, 2006). Hoewel BNP constant aanwezig zijn in het bloed (BNP heeft verschillende fysiologische effecten, zoals bv. inhibitie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem en regulatie van natriuresis/ diurese), wordt de release getriggerd door 'myocardial wall stress' (Murarka & Movahed, 2010; Weber & Hamm, 2006). Patiënten met hartfalen vertonen verhoogde BNP plasmawaarden, die zelfs correleren met de ernst van hartfalen (New York Heart Association) (Weber & Hamm, 2006). Het nagaan van BNP-waarden lijkt betrouwbaar bij de screening van linkerventriculaire dysfunctie bij diabetespatiënten (Epshteyn et al., 2003). Echter, het nagaan van BNP-waarden is tot nu toe geen onderdeel van de diabeteszorg.

Verder lijken NT-proBNP-waarden te correleren met het onderzoek van systolische functie via echocardiografie (nagegaan door 'global longitudinal strain rate'). In een studie van Gaborit et al. (2015) werden chronisch toegenomen NT-proBNP plasmawaarden geassocieerd met verstoorde LV 'global longitudinal strain rate'. Onderzoekresultaten van NT-proBNP en systolische functie via strain rate correleren en kunnen 'myocardial wall stress' weergeven.

BNP wordt gewoonlijk gebruikt ter evaluatie van cardiale abnormaliteiten. BNP-waarden verhogen tijdens inspanning, pieken meteen na de inspanning en keren terug naar baseline binnen één uur na inspanning. Fysiologische fluctuaties in BNP-waarden kunnen optreden tijdens inspanning. Er lijkt geen cumulatief effect te zijn op de BNP release wanneer inspanning geleverd wordt op achtereenvolgende dagen (Aengevaeren et al., 2017). De release van BNP en NT-proBNP gebeurt in equimolaire proporties. Hoewel de halfwaardetijd van NT-proBNP wezenlijk langer is (120 minuten in vergelijking met de BNP halfwaardetijd van 20 minuten), lijkt het meten van NT-proBNP-waarden krachtiger bij het evalueren van het effect van inspanning op BNP synthese en release.

Ondanks de negatieve connotatie van verhoogde BNP-waarden, zijn acute BNP toenames niet noodzakelijk gecorreleerd met een verstoorde systolische functie. In een studie van Peric et al. (2014), zijn BNP-waarden verhoogd tijdens stress-echocardiografie in een patiëntengroep met gedilateerde cardiomyopathie. Deze BNP-waarden verhoogden bij patiënten met 'preserved LV contractile reserve'

(nagegaan via 'wall motion score indices' via echocardiografie) in tegenstelling tot patiënten zonder 'preserved LV contractile reserve' (Peric et al., 2014). Een mogelijke verklaring voor deze tegenstrijdigheid zou kunnen liggen bij het gereduceerde potentieel om BNP te synthetiseren en vrij te stellen bij patiënten zonder 'preserved LV contractile reserve' door schade aan het myocardium. Echter, indien 'preserved LV contractile reserve' geassocieerd werd met toegenomen BNP-waarden, zou verondersteld kunnen worden dat acute toenames in BNP-waarden geassocieerd zijn met positieve effecten op cardiale functie. Dit in tegenstelling tot de schadelijke chronisch verhoogde BNP-waarden.

Verwachte toenames in BNP-waarden tijdens inspanning zijn daarom niet noodzakelijk van pathologische aard. De data van de concentraties en resultaten van de TTE zullen meer inzicht geven in de rol van BNP in deze patiëntenpopulatie.

### **Glycemische controle**

Bloedglucosewaarden en HbA1c-waarden zullen bepaald worden ter evaluatie van het effect van inspanning op bloedglucoseconcentraties. Traditionele vingerprikken zullen gebruikt worden voor en na de maximale inspanningstest om de impact van inspanning te onderzoeken op de glycemische controle. HbA1c-waarden, als marker van glycemische waarden over lange termijn, worden vaak gebruikt in de klinische praktijk ("Global guideline for type 2 diabetes," 2014). Hoewel deze marker geen informatie biedt over veranderingen in bloedwaarden van dag tot dag, zijn andere methodes nodig ter evaluatie van de dagelijkse glucoseconcentraties (Dailey, 2007). HbA1c zal bepaald worden bij aanvang van de studie om informatie te voorzien over de glycemische controle op lange termijn.

### **Insuline metabolisme**

Om de glycemische controle grondig te evalueren is het nodig data van het insulinemetabolisme te verzamelen. In tegenstelling tot de insuline clamp testen, die hoofdzakelijk informatie voorzien over skeletale insulineresistentie, reflecteert de nuchtere OGTT hoofdzakelijk hepatische insulinesensitiviteit (DeFronzo & Tripathy, 2009). Hoewel hyperglycemische en euglycemische clamp testen de gouden standaard zijn bij het onderzoeken van de insulineresistentie/-sensitiviteit, krijgt de evaluatie van insulineconcentraties in de bloedsamples tijdens een OGTT de voorkeur. Dit wegens de non-invasieve aspecten van deze techniek. OGTT (analyses van zowel insuline- en glucoseniveau) zullen worden uitgevoerd bij baseline, éénmaal tijdens en éénmaal na het oefenprogramma om het effect van verschillende trainingsprogramma's op insuline release en -sensitiviteit na te evalueren.

### **C-reefief proteïne (CRP en tumor necrose factor (TNF)-alpha**

De lage graad inflammatoire status bij T2DM wordt geassocieerd met verhoogde waarden van inflammatoire markers, zoals CRP en TNF-alpha. Inflammatie speelt een sleutelrol in de ontwikkeling van DCM (Pappachan, Varughese, Sriraman, & Arunagirinathan, 2013). Om die reden worden inflammatoire biomarkers geanalyseerd ter onderzoek van het effect van inspanning en trainingsprogramma's op de inflammatoire status.

### **Cardiale troponines**

Cardiale troponines zijn markers van myocardiale schade (Sharma, Jackson, & Makan, 2004). In de klinische setting wordt de diagnose van acute coronaire events vaak gesteld op basis van abnormale troponine waarden (Pollack & Braunwald, 2008). Diabetespatiënten met CAD vertonen hogere troponine waarden dan ongecompliceerde diabetespatiënten (Segre et al., 2015). Chronische hyperglycemie wordt vermoedelijk geassocieerd met verhoogde troponine waarden en daarom toegeschreven aan ontwikkeling van myocardiale schade (Rubin et al., 2012).

### **Ceramide**

Ceramide concentraties, een lipide-tussenproduct, zijn verhoogd bij T2DM (Haus et al., 2009). Deze concentraties zijn geassocieerd met mortaliteit bij patiënten met chronisch hartfalen (Yu et al., 2015). Hoewel de rol van ceramide bij T2DM niet helemaal duidelijk is, lijkt ceramide betrokken bij het ontstaan van insulineresistentie (Galadari, Rahman, Pallichankandy, Galadari, & Thayyullathil, 2013). Verder speelt ceramide, door cardiale lipotoxiciteit, een rol in de ontwikkeling van DCM (Pappachan et al., 2013).

### **AGE's (Pentosidin, Carboxyelthyllysine, Carboxymethyllysine)**

Als een gevolg van chronische hyperglycemie worden AGE's gevormd betrokken bij de ontwikkeling van diabetes complicaties. Om het effect te evalueren van de trainingsprogramma's, zullen AGE's bepaald worden.

### **Superoxide dismutase (SOD)**

Oxidatieve stress was betrokken bij de ontwikkeling van DCM, via de vorming van AGE's (Pappachan et al., 2013). Reducties in SOD plasmaconcentratie, een biomarker van het anti-oxidatieve systeem, werden aangetoond bij T2DM patiënten (Kasznicki et al., 2012). Om het effect van de trainingsprogramma's op de activatie van het anti-oxidatieve systeem te evalueren, zullen SOD-waarden worden bepaald.

### **Free fatty acids (FFA)**

Verhoogde waarden van FFA's zijn samen met hyperinsulinemie en hyperglycemie zijn sleutelfactoren in de ontwikkeling van DCM (Pappachan et al., 2013). Schadelijke - cardiaal lipotoxische - effecten van FFA's zijn reeds beschreven (zie introductie). FFA-waarden zullen bepaald worden ter evaluatie van het potentieel van trainingsprogramma's om cardiale lipotoxiciteit te verminderen door middel van reducties in FFA-waarden.

## **Details – Monitoring van veiligheid tijdens maximale CPET en stress-TTE**

### **Adverse events (ongewenste complicaties)**

Cardiovasculaire evenementen bij cardiale patiënten tijdens gesuperviseerde inspanningstesten en oefensessies komen weinig voor, echter lijkt de evaluatie van de veiligheid van de inspanningstest van belang (Colberg et al., 2010; "Global guideline for type 2 diabetes," 2014; Pavy, Iliou, Meurin, Tabet, & Corone, 2006). Daarom zal zowel het diabetisch als cardiaal profiel geëvalueerd worden. Hoewel minder hypoglycemische events zich voordoen bij T2DM patiënten vergeleken met T1DM, is voorzichtigheid aangeraden bij patiënten met variabele glycemische waarden, een lager BMI en verstoord inzicht van hypoglycemie. Om dit te evalueren zullen voor en na de inspanningstesten traditionele vingerprikken genomen worden ter monitoring van de bloedglucose. Bloeddruk wordt eveneens opgevolgd tijdens maximale CPET.

Alle nadelige events (hypoglycemie, hyperglycemie, symptomen van cardiale problemen, ...) zullen gerapporteerd worden. Nadelige events betreffende diabetes mellitus zullen gerapporteerd worden aan de endocrinoloog, cardiale problemen aan de cardioloog. De endocrinoloog en cardioloog kunnen op elk moment beslissen de deelname van de patiënt te beëindigen.

### **Het gebruik van medicatie en hypo-/ hyperglycemische event**

Medicamenteuze behandelingen zijn grotendeels gefocust op de twee belangrijkste karakteristieken van T2DM, namelijk insulineresistentie en defecten in insulinesecretie. Binnen de medicamenteuze behandelingsopties voor T2DM, geniet metformine als mono-behandeling de voorkeur volgens de ADA-richtlijnen ("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016). Metformine werkt primair via inhibitie van de gluconeogenesis (Song, 2016). Het combineren van medicatie wordt aangeraden door de ADA wanneer gewenste niveaus van HbA1c niet bereikt worden binnen 3 maanden metforminegebruik. Mogelijke geneesmiddelen zijn: sulfonylureas, SGLT-2 inhibitoren, ... ("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016)

Verschillende orale anti-diabetica richten zich op verschillende aspecten bij T2DM. Metformine richt zich op hepatische glucoseproductie, sulfonylureas stimuleren de pancreas en SGLT2-inhibitoren reduceren de renale absorptie van glucose (Marin-Penalver, Martin-Timon, Sevillano-Collantes, & Del Canizo-Gomez, 2016). Het gebruik van orale anti-diabetica is niet opgenomen in de selectiecriteria, wat zal leiden tot een heterozygote groep met betrekking tot medische behandeling. Verder is er geen aanpassing van medische therapie nodig om te participeren in de studie. Om die reden kunnen verschillen in insulineresistentie en -secretie verwacht worden door de medicatie. Wanneer de studie-uitkomsten insulineresistentie en -secretie includeren, zal logischerwijs rekening gehouden moeten worden met de invloed van medicatie op deze uitkomstenmaten en zal dit geanalyseerd worden via subgroepen.



## **Metingen in geval van hypo-/ hyperglycemie voor/ tijdens de inspanning**

### ***Hyperglycemie***

Hoewel T2DM patiënten een lager risico hebben op hyperglycemie tijdens inspanning in tegenstelling tot patiënten met Type 1 diabetes mellitus (T1DM), wordt voorzichtigheid aangeraden wanneer hyperglycemie ervaren wordt voor de inspanningstest.

### ***Hypoglycemie***

NIDDM patiënten lopen een lager risico op het ontwikkelen van inspanningsgerelateerde hypoglycemie tijdens of na maximale inspanning in tegenstelling tot IDDM patiënten. Preventieve metingen worden niet noodzakelijk geacht voor patiënten die geen insuline of insuline secretagogen nemen (e.g. sulfonyleureas of meglitinides). De ADA raadt aan enkel koolhydraten te supplementeren wanneer voor inspanning bloedglucosewaarden lager zijn dan 100 mg/dL. De inspanningstest zal afgebroken worden bij patiënten die insuline secretagogen nemen en verdergezet bij patiënten die geen insuline secretagogen nemen.

Als symptomen van hypoglycemie (bv. honger, zweten, palpitations, angst, zwakte en verwarring) optreden tijdens of na de inspanningstest zal de bloedglucose gemeten worden via een vingerprik en glucosesupplementatie snel gestart worden indien nodig. In het geval van hypoglycemie tijdens inspanning (gedefinieerd als bloedglucose  $\leq 70$  mg/dL) ("Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia," 2005; Seaquist et al., 2013) zal deze onderbroken worden en wordt snelle glucosesupplementatie gestart.

Indien patiënten aangeven zich niet goed te voelen zal de inspanningstest direct stopgezet worden. Bloedglucose zal gemeten worden en het ECG zal geanalyseerd worden voor detectie van afwijkingen (cardiale events).

## **Details – Data-opslag**

Echocardiografische data (inclusief data van de ergospirometrie tijdens TTE) zullen anoniem opgeslagen worden via een studie ID op de server van het Jessa ziekenhuis, Hasselt. Persoonlijke data (adres, geboortedatum) worden opgeslagen in een apart bestand. Het document met de persoonlijke data, verbonden met het studie ID, wordt opgeslagen onder het persoonlijke account van de onderzoeker (Dra. Lisa Van Ryckeghem). Dit gebeurt op de server van het Jessa Ziekenhuis en enkel de onderzoeker zal toegang hebben tot het bestand. Data zullen opgeslagen worden tot 20 jaar na verzameling en zullen nadien verwijderd worden.

De resterende data (bloedstalen, DEXA scans, CPET in het onderzoeksinstituut,...) zullen anoniem opgeslagen worden via het gebruik van hetzelfde studie ID op de persoonlijke server van de onderzoeker (Dra. Lisa Van Ryckeghem) op het onderzoeksinstituut (BIOMED, REVAL). Data zullen opgeslagen worden op dezelfde manier als de echocardiografische data, maar ditmaal op de server van het onderzoeksinstituut.

**Tabel 2: Overzicht van afkortingen**

<b>Afktorting</b>	
ACE	Angiotensine convertend enzym
ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced glycation end products
ANP	Atrial natriuretic peptide
ALAX	Apical long axis
AP2C	Apical 2-chamber
AP4C	Apical 4-chamber
BMD	Botmineraal dichtheid
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain-derived natriuretic peptide
CAD	Coronary arterial disease – Coronair arteriële aandoening
CAN	Cardiale autonome neuropathie
CG	Controlegroep
CPET	Cardiopulmonary exercise testing – Cardiopulmonaire inspanningstest
CRP	C-reactief proteïne
DBP	Diastolic blood pressure – diastolische bloeddruk
DCM	Diabetische cardiomyopathie
DD	Diastolische disfunctie
DEXA	Dual-energy X-Ray Absorptiometry
Dt	Deceleration time
ECG	Elektrocardiogram
EF	Ejectiefractie
FBG	Fasting Blood Glucose – nuchtere bloedglucose
FFA	Free fatty acid
FM	Fat mass - vetmassa
H	Hypothese
HbA1c	Geglyceerde hemoglobine A1c
HR <sub>max</sub>	Maximale hartslag
IDF	International Diabetes Federation – Internationale Diabetes Federatie

IVRT	Isovolumic relaxation time
LA	Linkeratrium
LSR	Longitudinal strain rate
LST	Lean soft tissue - spiermassa
LV	Linkerventrikel
LVDD	Linkerventriculaire diastolische dysfunctie
LVEF	Linkerventriculaire ejectiefractie
NIDDM	Niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus
OGTT	Orale glucose tolerantie test
OV	Onderzoeksvraag
PAL	Physical activity level
PLAX	Parasternal long axis
PSAX	Parasternal short axis
RER	Respiratory exchange ratio
RR	Respiratory rate - ademhalingsfrequentie
S'	Mitral annular peak systolic tissue Doppler velocity
SBP	Systolic blood pressure – systolische bloeddruk
SF-36v2	Short form – 36 versie 2
SGLT-2	Sodium-glucose co-transporter type 2
SOD	Superoxide dismutase
SpO <sub>2</sub>	Zuurstofsaturatie
T1DM	Type 1 diabetes mellitus
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
TDI	Tissue Doppler Imaging
TNF	Tumor necrose factor
TR	Tricuspidalisklep
TTE	Transthoracale echocardiografie
VCO <sub>2</sub>	Geproduceerde hoeveelheid koolstofdioxide
VE <sub>(max)</sub>	(Maximale) minuutventilatie
VO <sub>2</sub> piek	Piek zuurstofopname
VZ	Vetzuren
Workload <sub>max</sub>	Maximale workload

**Document 1: Informed consent T2DM patiënten studieprotocol: “Het effect van intervaltrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij diabetescardiomyopathie”**

**Titel van de studie:** “*Het effect van intervaltrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij Diabetescardiomyopathie*”

**Opdrachtgever:** Biomedische onderzoeksinstituut, afdeling revalidatie – Universiteit Hasselt, Campus Diepenbeek, Agoralaan A 3590 Diepenbeek

**Onderzoeksinstelling:** Universiteit Hasselt

Comité voor Medische Ethiek: Ethische commissie Jessa ziekenhuis (Hasselt) en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt

**Lokale artsen-onderzoekers:**

Hoofdonderzoeker:

**Prof. Dr. Dominique Hansen**

(dr: doctoraat in revalidatiewetenschappen en kinesitherapie)

E-mail adres: [dominique.hansen@uhasselt.be](mailto:dominique.hansen@uhasselt.be)

Telefoon: 011/29 21 26

Dienst adres: Campus Diepenbeek, Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek

Onderzoeker:

**Mevrouw Lisa Van Ryckeghem**

E-mail adres: [lisa.vanryckeghem@uhasselt.be](mailto:lisa.vanryckeghem@uhasselt.be)

Telefoon: 011/26 93 70

Dienst adres: Campus Diepenbeek, Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek

Begeleidende arts (endocrinoloog – diabetoloog):

**Dr. Jamal Belkhouribchia**

Inhoudstafel

I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen .....	2
II Aanvullende informatie .....	11
<i>Ethische comités</i> .....	11
<i>Vrijwillige deelname</i> .....	11
<i>Kosten in verband met uw deelname</i> .....	12
<i>Vertrouwelijkheidsgarantie</i> .....	12
<i>Verzekering</i> .....	13
<i>Wat zijn de locaties van de studie?</i> .....	14
<i>Wie is de opdrachtgever van de studie?</i> .....	14
<i>Contactgegevens van de onderzoekers in geval van vragen in verband met de studie</i> .....	14
III Geïnformeerde toestemming .....	14

## **I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen**

### **De reden waarom u informatie verkrijgt over de studie**

U wordt gevraagd of u interesse heeft deel te nemen aan een studie waarbij het effect van revalidatietrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij Type 2 Diabetes Mellitus wordt bestudeerd.

Patiënten met Type 2 Diabetes Mellitus ouder dan 18 en jonger dan 81 jaar komen in aanmerking voor deze studie. Indien patiënten medicatie gebruiken (orale medicatie) dient deze reeds 3 maanden onveranderd te zijn. Patiënten die insuline gebruiken, alsook patiënten met andere chronische aandoeningen (bijvoorbeeld nierproblemen, inflammatoire darmziekten, aangeboren hartafwijkingen,...) kunnen niet deelnemen aan de studie. Patiënten die reeds deelnemen aan een andere klinische studie kunnen niet gelijktijdig deelnemen aan deze studie. Wanneer er reeds hartproblemen gediagnosticeerd werden moet de aard van deze problemen bekeken worden alvorens een beslissing tot deelname gemaakt kan worden.

U wordt gevraagd of u interesse heeft deel te nemen aan de studie omdat uw medische situatie binnen de voorwaarden van de studie valt.

Voordat u beslist over uw deelname aan deze studie willen we u wat meer informatie geven over het doel van deze studie, wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's voor u zijn. Zo kan u een beslissing nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de onderzoeker. Dit document bestaat uit 3 delen: essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

### **Als u aan deze klinische studie deelneemt, dient u het volgende te weten:**

- Deze klinische studie wordt opgestart na evaluatie door de ethische commissie van het Jessa Ziekenhuis en de Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten. **Indien u niet wenst deel te nemen of wanneer u beslist uw deelname te beëindigen zal dit op geen enkel ogenblik effect hebben op uw verdere behandeling.**
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Er worden u geen kosten aangerekend voor specifieke behandelingen, bezoeken / consultaties, onderzoeken in het kader van deze studie, tenzij dit uitdrukkelijk wordt vermeld.
- Er is een verzekering afgesloten voor het geval dat u schade zou oplopen in het kader van uw deelname aan deze klinische studie.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team.
- Voor vrouwen: Indien u zwanger bent kan u niet deelnemen aan de studie. Indien u zwanger zou worden tijdens uw deelname aan de studie vragen wij u om dit onmiddellijk te melden aan de onderzoekers. Er zal ook een zwangerschapstest uitgevoerd worden.

### Wat is het belang van deze studie?

Bij Type 2 Diabetes Mellitus kunnen verschillende complicaties optreden, zoals nierproblemen maar ook hartproblemen. De exacte oorzaak voor het optreden van hartproblemen is nog niet helemaal duidelijk maar men vermoedt dat de langdurige hoge bloedsuikerspiegels hierin een belangrijke rol spelen. De hartproblemen kunnen volgende zaken omvatten: vergroting van het hart, verstoring van de relaxatie van het hart (ook wel diastole genoemd) en een verstoring van het samentrekken van het hart (ook wel systole genoemd). Deze problemen kunnen aanwezig zijn bij Type 2 Diabetes Mellitus zonder dat de patiënt hiervan hinder ondervindt. Dit betekent dat wanneer er problemen zijn, de patiënt dit niet altijd weet. Momenteel wordt er medicatie voorgeschreven bij hartproblemen. Echter leidt deze niet steeds tot de gewenste effecten.

Het gebruik van revalidatietrainingen heeft reeds zijn nut bewezen voor patiënten met Type 2 Diabetes Mellitus, door een betere regeling van de bloedsuikerspiegel te bekomen. Echter is het onduidelijk wat het effect van revalidatietrainingen is op de hartfunctie van Type 2 Diabetes Mellitus patiënten.

Aangezien revalidatietrainingen hun nut reeds hebben bewezen voor het verbeteren van de bloedsuikerspiegel bij Type 2 Diabetes Mellitus is het uitermate belangrijk om te bestuderen of deze trainingen ook nuttig kunnen zijn voor de hartfunctie.

### Wat is het doel van deze studie?

**In deze studie willen we nagaan wat het effect van verschillende revalidatietrainingen is op de hartfunctie en de regeling van de bloedsuikerspiegel.** Meer concreet willen we onderzoeken hoe het hart functioneert tijdens de verschillende inspanningen.

Hiermee willen we onderzoeken welke soorten revalidatietrainingen het meest geschikt zijn voor patiënten met Type 2 Diabetes Mellitus.

### Hoe verloopt de studie?

Uw deelname aan de studie zal ongeveer **1 jaar** in beslag nemen. **De eerste 6 maanden zal u 3 maal per week naar het onderzoekscentrum komen voor de revalidatietrainingen. De laatste 6 maanden wordt u enkel op bepaalde tijdstippen verwacht voor de onderzoeken.** Hieronder wordt het verloop van de studie beschreven. De onderzoeken worden later beschreven.

- 1) Enkele screeningstesten (deze vinden plaats op de Universitaire campus in Diepenbeek en in het Jessa ziekenhuis in Hasselt).

Hierbij wordt uw **medische voorgeschiedenis** alsook uw **medicatie gebruik** overlopen om zeker te zijn dat uw deelname mogelijk is.

Daarnaast vindt er een **bloedafname** plaats. De bedoeling hiervan is uw nierfunctie, cholesterolgehalte en HbA1c waarde te evalueren.

U zal ook gevraagd worden enkele **vragenlijsten** in te vullen. Deze vragenlijsten zijn bedoeld om een idee te verkrijgen van uw fysieke activiteit, algemeen welzijn en invloed van Diabetes op uw welzijn.

Er wordt een **echografie** van het hart genomen terwijl u rustig neerligt. Vervolgens zal u fietsen op een speciale ligfiets terwijl er een echografie van het hart genomen wordt (dit wordt een **inspanningsecho** genoemd). De bedoeling hiervan is om uw hartfunctie te beoordelen alvorens u start met de revalidatietrainingen. Een arts zal deze resultaten beoordelen en beslissen of uw deelname kan worden verdergezet.

Vervolgens vindt er een **inspanningstest (ook fietsproef genoemd)** plaats. De bedoeling hiervan is uw uithoudingsvermogen te bepalen. Dit is nodig om de revalidatietrainingen tijdens de studie aan te passen aan uw niveau. Hierbij wordt tevens een electrocardiogram genomen om uw hartritme na te gaan. Een arts zal deze resultaten beoordelen en beslissen of uw deelname kan worden verdergezet.

Er wordt ook een **scan gemaakt van het lichaam** met behulp van een zogenaamde DEXA scan. Dit is nodig om uw lichaamssamenstelling te bepalen. **Dit toestel gebruikt röntgenstralen.** De dosis stralen die hierbij gebruikt worden zijn echter lager dan de dosissen die bijvoorbeeld gebruikt worden in het ziekenhuis om een röntgenfoto te maken van het bovenlichaam. Echter moet er gewezen worden op het feit dat elke dosis straling schadelijk kan zijn.

Afhankelijk van de praktische regeling kunnen de verschillende testen samen gepland worden. Indien dit niet mogelijk is kunnen er aparte afspraken gemaakt worden.

## 2) Revalidatieprogramma – 6 maanden (deze vinden plaats op de Universitaire campus in Diepenbeek)

U zal gedurende 6 maanden een revalidatieprogramma volgen. Hierbij zal u 3 maal per week komen trainen op een hometrainer. Er zijn 2 revalidatieprogramma's, het programma dat u zal volgen wordt willekeurig bepaald.

Deze revalidatietrainingen nemen telkens ongeveer 1 uur in beslag (opwarmen, uitleg indien nodig, ...) Deze zullen steeds begeleid worden door de onderzoeker, tenzij uitdrukkelijk gemeld (bijvoorbeeld bij ziekte van de onderzoeker,...).

De onderzoeken die hierboven beschreven werden zullen op regelmatige tijdstippen herhaald worden om uw hartfunctie en uithoudingsvermogen te evalueren alsook om de revalidatietrainingen aan te passen indien nodig.

## 3) Opvolgperiode – 6 maanden

Tijdens deze periode volgt u geen revalidatieprogramma. Dit betekent dat u niet naar het onderzoekscentrum moet komen om te trainen op de hometrainer.

Wel zal tijdens deze periode er op regelmatige tijdstippen contact zijn (bijvoorbeeld telefonisch) om na te gaan of er problemen zijn. Ook zal u op regelmatige tijdstippen gevraagd worden om naar het onderzoekscentrum of het ziekenhuis te komen voor de onderzoeken die reeds hierboven beschreven werden. Na deze opvolgperiode worden de onderzoeken herhaald. Hierna is u deelname aan de studie compleet.

Hieronder vindt u een overzicht van alle testen en onderzoeken die tijdens de studie plaatsvinden.



	Screening	Revalidatieprogramma	Opvolgperiode
Overlopen medische voorgeschiedenis en medicatie	X		
Echo (tijdens fietsen en in rust)	X	X	X
Bloedafname	X	X	X
Fietsproef	X	X	
Vragenlijsten	X	X	X
Revalidatietraining (3/week)		X	
Scan van het lichaam	X	X	

	Tijdsbesteding	Tijdstip
Overlopen medische voorgeschiedenis en medicatie	+/- 30 minuten	Overeen te komen
Echo (tijdens fietsen en in rust)	+/- 30 minuten	Overeen te komen
Bloedafname	+/- 10 minuten	Overeen te komen (nuchter)
Fietsproef	+/- 30 minuten	Overeen te komen
Vragenlijsten	+/- 30 minuten	Overeen te komen
Revalidatietraining (3/week)	+/- 1 uur/training	Overeen te komen
Scan van het lichaam	+/- 15 minuten	Overeen te komen (nuchter)

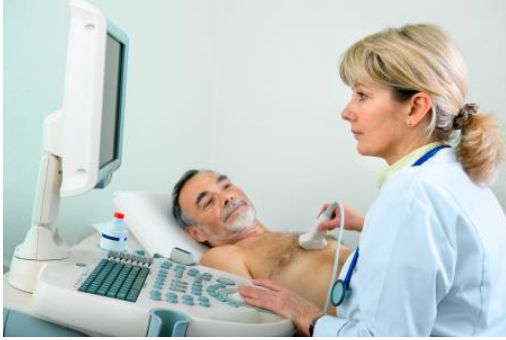
### Welke onderzoeken vinden plaats tijdens de studie?

#### Transthoracale echocardiografie (echo van het hart):

Bij dit onderzoek wordt er een speciale sonde aangebracht op het bovenlichaam ter hoogte van de borstkas. Hiervoor dient het bovenlichaam vrij te zijn van kledij. Op de sonde wordt een gel aangebracht waarna de onderzoeker de sonde op verschillende plaatsen op het bovenlichaam aanbrengt om zo het hart te onderzoeken.

Dit **onderzoek is niet gevaarlijk** (de sonde maakt gebruik van geluidsgolven, er worden geen stralen gebruikt) en doet **geen pijn**. Het meest voorkomende ongemak bij dit onderzoek is de gel, deze kan namelijk wat koud aanvoelen op de huid.

Hieronder vindt u een afbeelding waarbij een echo van het hart wordt gemaakt.



Inspanningsecho van het hart (echo van het hart tijdens het fietsen):

In deze studie wordt er ook gekeken naar uw hartfunctie wanneer u fietst. Om dit mogelijk te maken wordt er gebruik gemaakt van een speciale ligfiets. U zal op deze fiets plaatsnemen en terwijl u fietst zal er een echo van het hart gemaakt worden. Ook zal u een mondk masker dragen waarbij de lucht die u uitademt geanalyseerd wordt. Het kan nodig zijn om een vingerprik uit te voeren om te bepalen of uw spieren verzuren.

Hieronder vindt u een afbeelding van zo een ligfiets.



Fietsproef:

U zal op regelmatige tijdstippen een inspanningstest (verder fietsproef genoemd) uitvoeren. Deze is noodzakelijk om uw uithoudingsvermogen te evalueren. U zal starten met fietsen aan een lage weerstand, en deze zal steeds hoger worden. **U kan dit het best vergelijken met het oprijden van een berg die steeds steiler wordt.** Terwijl u dit uitvoert zal uw hartritme gevolgd worden via een electrocardiogram (kabels worden met behulp van zuignapjes bevestigd op de rug en registreren uw hartritme). Daarnaast zal u ook een mondk masker dragen waarbij de lucht die u uitademt geanalyseerd wordt. Als laatste zal er ook regelmatig een vingerprik uitgevoerd worden om te bepalen of uw spieren verzuren.



### Scan van het lichaam:

Aan het begin en het einde van de studie zal er een scan gemaakt worden van het lichaam met behulp van een DEXA scan. Hierbij zal u onder het toestel op de rug liggen. Dit toestel gebruikt stralen. Echter, zoals hierboven al vermeld, zijn de dosissen hierbij lager dan de dosissen die gebruikt worden in het ziekenhuis om een röntgenfoto te maken van het bovenlichaam. Hieronder vindt u een afbeelding van zo een toestel.



### Vragenlijsten:

In deze studie worden er 3 verschillende vragenlijsten gebruikt. Alle vragenlijsten zijn Nederlandstalig. Deze hebben de bedoeling om uw fysieke activiteit, algemeen welzijn,... in kaart te brengen. U zal de vragenlijsten op regelmatige tijdstippen invullen waarbij u de onderzoeker steeds vragen mag stellen indien er onduidelijkheden zijn.

### Bloedstalen:

Op verschillende tijdstippen zullen er bloedafnames plaatsvinden, eventueel wanneer u nuchter bent. Deze bloedafnames zijn nodig om verschillende zaken na te gaan, zoals uw nierfunctie, bloedsuikerspiegel, cholesterol,...

Het is mogelijk dat op bepaalde tijdstippen voor deze bloedafnames er eerst een perifere katheter geplaatst wordt (ter hoogte van de pols of elleboog). Deze katheter is bedoeld om meerdere bloedafnames uit te voeren op verschillende momenten zonder dat u opnieuw geprikt moet worden. Wanneer u naar huis gaat zal de katheter verwijderd worden.

De bloedafnames zullen altijd uitgevoerd worden door een persoon die hiervoor gekwalificeerd is. Dit wil zeggen dat enkel verpleegkundigen of artsen de bloedafnames zullen uitvoeren.

### Opslag van lichaamsmateriaal (afkomstig van de bloedstalen) in de Universitaire Biobank Limburg (hierna vermeld als biobank):

Het ongebruikt/bijkomend afgenomen lichaamsmateriaal zal gedurende 10 jaar worden bewaard in de biobank voor toekomstige studies die zullen worden uitgevoerd in het teken van

medische vooruitgang zonder dat u hiervan op de hoogte wordt gebracht of u hiervan verwittigd wordt mits u hiervoor tekent in het toestemmingsformulier onderaan. Het materiaal en de bijhorende informatie opgeslagen in de biobank worden enkel aan onderzoekers beschikbaar gesteld na voorafgaande wetenschappelijke en ethische goedkeuring door een ethisch comité en de biobank.

### **Waarvoor dient de opslag van lichaamsmaterialen?**

Een deel van de bloedstalen die afgenomen worden bij de bloedafnames worden de dag zelf nog naar het medisch laboratorium gebracht ter onderzoek.

Het andere deel van de bloedstalen wordt bewaard in een zogenaamde biobank. De bedoeling hiervan is om later nog de mogelijkheid te hebben deze stalen te onderzoeken indien er bijvoorbeeld nieuwe wetenschappelijke inzichten zijn.

Onderzoek op lichaamsmateriaal kan meer inzicht leveren in het ontstaan van ziektes en hoe ze kunnen voorkomen worden. Het is mogelijk dat uw lichaamsmateriaal wordt gebruikt voor genetisch onderzoek. Daarnaast kan dit onderzoek resulteren in betere methoden voor het stellen van een diagnose of prognose en leidt dit tot betere behandelingswijzen. Aldus kan in de toekomst een beter een antwoord gevonden worden op vele vragen rond ziektes waaronder kanker, diabetes of hartziekten.

Uw materiaal zal enkel voor onderzoeksdoeleinden worden gebruikt en zal niet worden verkocht.

### **Toegang tot persoonlijke gegevens**

We vragen voor deze studie uw uitdrukkelijke toestemming om gegevens op te zoeken in uw elektronisch patiëntendossier. Heel concreet zullen we uw naam, adres en geboortedatum op een gecodeerde manier opslaan. Daarnaast halen we gegevens uit uw medische voorgeschiedenis (om te kijken of u bepaalde aandoeningen heeft of ooit gehad heeft).

Echter valt alles wat u vertelt onder **beroepsgeheim**. Dit wil zeggen dat op geen enkel moment de onderzoekers persoonlijke informatie van u zullen delen met externe personen zonder uw toestemming.

Alle gegevens worden specifiek verzameld in het kader van dit onderzoek en zullen daarna gedurende 20 jaar worden opgeslagen. Daarna worden deze gegevens vernietigd.

Confidentialiteit van de gegevens:

Alle gegevens zullen ook op een gecodeerde wijze doorgegeven worden aan de biobank. Dit betekent dat de biobank het lichaamsmateriaal en de gegevens niet kan linken aan de identiteit van de patiënt. De codesleutel (link tussen de code gebruikt in de studie en de identificatiegegevens) ligt bij de onderzoeker van de voorliggende studie.

### **Wat zijn risico's en ongemakken aan de studie en wat wordt er gedaan om deze te beperken?**

Echo van het hart:

Dit onderzoek is doorgaans pijnloos. Wanneer de sonde geplaatst wordt op de ribben kan het echter gebeuren dat dit gevoelig aanvoelt. Wanneer dit pijnlijk is kan u dit melden en dan wordt

hier rekening mee gehouden. Een ongemak van dit onderzoek is de houding, tijdens het onderzoek in rust wordt u gevraagd om op de linkerzijde te liggen. Sommige patiënten geven aan dat dit een ongemakkelijke houding is. Bij het onderzoek op de speciale ligfiets worden er veiligheidsriemen gebruikt zodat u goed blijft zitten. De meeste patiënten ervaren dit niet als vervelend of pijnlijk.

Bij een echo worden er geluidsgolven gebruikt, dit wil zeggen dat er geen stralen worden gebruikt tijdens het onderzoek en het onderzoek is niet gevaarlijk.

**Bloedafnames:**

De meeste patiënten ervaren geen ernstige problemen door bloedafnames. Toch kunnen ongemakken zoals flauwvallen, bloedingen, duizeligheid, infecties en/of pijn op de prikplaats ten gevolge van de bloedafname nooit volledig uitgesloten worden.

**Fietsproef en fietstesten:**

Hierbij wordt een inspanning van u gevraagd. Dit betekent dat u vermoeid kan zijn na deze testen. Het dragen van het mondkapje brengt geen risico's met zich mee, u kan nog steeds even veel lucht inademen zoals dat normaal het geval is.

**Scan van het lichaam:**

Zoals eerder vermeld worden hier stralen gebruikt aan een zeer lage dosis. Een ongemak aan dit onderzoek is dat u gevraagd wordt om zo weinig mogelijk te bewegen tijdens het onderzoek.

### **Wat zijn de voordelen?**

Indien u besluit deel te nemen, kan de revalidatietraining al dan niet gunstig blijken voor de behandeling van uw aandoening of het verminderen van de symptomen ervan.

De informatie, die dankzij deze studie verkregen wordt, kan bijdragen tot een betere kennis van het gebruik van revalidatietrainingen ter behandeling van hartproblemen bij Type 2 Diabetes Mellitus.

### **Wat gebeurt er met gegevens over de persoonlijke levenssfeer? (medisch beroepsgeheim)**

Het onderzoeksteam staat er garant voor dat zowel uw persoonlijke gegevens als alle onderzoeksresultaten die voortvloeien uit deze studie, op een vertrouwelijk, gecodeerde manier zullen behandeld worden in overeenstemming met artikel 7 en volgens de 'Wet op het Privéleven met Betrekking tot de Behandeling van Persoonlijke Gegevens' van 8 december 1992.

Uw persoonlijke onderzoeksgegevens kunnen, met toestemming, slechts door daartoe gemachtigde medewerkers van de Universiteit Hasselt en de Commissie Medische Ethiek worden ingezien. De onderzoeksresultaten van deze studie zullen bekend gemaakt worden op congressen en gepubliceerd worden in wetenschappelijke tijdschriften, echter zonder dat uw identiteit bekend gemaakt wordt.

*Het risico gepaard met bewaring van lichaamsmateriaal in een biobank bestaat uit het ongeoorloofd verspreiden van uw persoonlijke informatie. De Universitaire Biobank Limburg neemt alle voorzorgsmaatregelen in acht om te verzekeren dat uw gegevens vertrouwelijk blijven.*

### **Wat gebeurt er met de resultaten?**

U zal op de hoogte gebracht worden van de resultaten van testen die onmiddellijk plaatsvinden, zoals bijvoorbeeld de maximale inspanningstest. U krijgt alle resultaten (die beschikbaar zijn) aan het einde van de studie.

Er gebeuren echter ook testen op lichaamsmateriaal dat opgeslagen wordt. Hierbij geldt dat enkel betekenisvolle resultaten bekomen binnen 2 jaar na afname van het materiaal via klinisch gevalideerde screeningstesten (CE gemarkeerde testen) zullen gerapporteerd worden. Deze worden dan gerapporteerd aan uw huisarts

De resultaten zullen ook gepubliceerd worden in wetenschappelijke documenten. Echter zullen er nooit individuele resultaten gepubliceerd worden, en resultaten worden uiteraard anoniem gepubliceerd.

### **Wat gebeurt er met alle gegevens van mijn testen?**

Alle gegevens van die verzameld worden tijdens uw deelname worden opgeslagen. Dit gebeurt onder een gecodeerde vorm zodat uw gegevens anoniem zijn. Enkel de onderzoeker (Lisa Van Ryckeghem) heeft toegang tot de documenten waarbij uw naam verbonden wordt met een code. Dit betekent dat enkel de onderzoeker weet welke gegevens bij u horen.

Bepaalde gegevens worden opgeslagen op de persoonlijke server van de onderzoeker in het Jessa ziekenhuis te Hasselt. Dit zijn de gegevens van uw echocardiografische onderzoeken. De andere gegevens, zoals de fietstesten, uitslagen van bloedafnames,... worden opgeslagen op de persoonlijke server van de onderzoeker in het universitaire centrum te Diepenbeek.

Na 20 jaar worden alle gegevens, uitgezonderd uw echocardiografische onderzoeken, worden vernietigd. Uw echocardiografische onderzoeken blijven beschikbaar op de server in het Jessa ziekenhuis te Hasselt.

### **Stopzetting van de deelname**

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan de studie om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten, zonder dat dit invloed heeft op de zorg die u in het ziekenhuis ontvangt. *Bij stopzetting wordt uw lichaamsmateriaal dat bewaard wordt in de biobank onmiddellijk vernietigd.*

Als u nu beslist om uw lichaamsmateriaal te laten bewaren voor toekomstig onderzoek, kan u later steeds op deze beslissing terugkomen. U kan hiervoor gewoon contact opnemen met de hoofdonderzoeker of UBiLim en laten weten dat u niet meer wenst dat uw materiaal nog gebruikt wordt. Elk overblijvend materiaal zal vervolgens vernietigd of overgedragen worden.

### **Wat gebeurt er indien er nieuwe informatie beschikbaar is?**

Het is mogelijk dat er tijdens het verloop van de studie belangrijke nieuwe informatie over de verschillende revalidatietrainingen beschikbaar wordt. Men zal u op de hoogte brengen van nieuwe belangrijke informatie die invloed kan hebben op uw beslissing om uw deelname aan de studie voort te zetten.

In dat geval zal men u vragen ofwel om een aanvulling bij de toestemmingsverklaring te ondertekenen ofwel om een nieuw informatie- en toestemmingsdocument te ondertekenen. Indien u besluit om uw deelname aan de studie te beëindigen, zal de dit geen effect hebben op uw verdere behandeling.



**Indien u aan deze studie deelneemt, vragen wij u het volgende:**

- Tenvolle mee te werken voor een correct verloop van de studie.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.

**Goedkeuring van dit onderzoek**

Dit onderzoek werd goedgekeurd door de Ethische Commissie van het Jessa ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt. Nadat u deze informatie heeft gelezen, kan u steeds bij ons terecht voor vragen en/of meer informatie. Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd om te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming tot deelname geeft, dient u het bijbehorende toestemmingsformulier te ondertekenen. U krijgt een kopie van deze informatie en van het getekende toestemmingsformulier indien u besluit mee te doen.

*Prof. Dr. Dominique Hansen*

*(doctoraat in revalidatiewetenschappen en kinesitherapie)*

*REVAL – Rehabilitation Research Center*

*Agoralaan gebouw A*

**Contact**

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de hoofdonderzoeker (Prof. Dr. Dominique Hansen) of de onderzoeker (Lisa Van Ryckeghem) op het telefoonnummer 0497 77 31 79 of via [lisa.vanryckeghem@uhasselt.be](mailto:lisa.vanryckeghem@uhasselt.be).

**II Aanvullende informatie**

**Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een klinische studie**

*Ethische comités*

Deze studie werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité (Toetsingscommissie Medische Ethiek van het Jessa ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt) dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als patiënt en als deelnemer aan een studie gerespecteerd worden, of - uitgaande van de huidige kennis - de balans tussen risico's en voordelen gunstig is voor de deelnemers, of de studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.

Hierover brengen de ethische comités een advies uit in overeenstemming met de Belgische wet van 7 mei 2004.

U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

*Vrijwillige deelname*

Aarzel niet om alle vragen te stellen die bij u opkomen voordat u tekent. Neem de tijd om er over te praten met een vertrouwenspersoon indien u dat wenst.

U heeft het recht om niet deel te nemen aan deze studie of met deze studie te stoppen, zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval uw relatie met de arts en/of onderzoeker beïnvloeden, noch de kwaliteit van uw verdere verzorging.

Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De arts en/of onderzoeker zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie over deze studie heeft gegeven. U zal het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Voor uw veiligheid is het wel aanbevolen om de arts en/of onderzoeker op de hoogte te stellen indien u besluit uw deelname aan de studie stop te zetten.

#### *Kosten in verband met uw deelname*

Indien u besluit om aan deze studie deel te nemen, brengt dit geen bijkomende kosten met zich mee voor u of voor uw verzekeringsmaatschappij. De bezoeken en procedures die behoren tot deze studie en die vermeld worden in de beschrijving van het verloop van de studie worden door de opdrachtgever betaald. Alleen kosten in verband met gebruikelijke medische prestaties in uw klinische situatie, kunnen u aangerekend worden.

#### *Vertrouwelijkheidsgarantie*

Uw deelname aan de studie betekent dat u ermee akkoord gaat dat de arts en/of onderzoeker gegevens over u verzamelt en dat de opdrachtgever van de studie die gebruikt voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.

U hebt het recht om aan de arts en/of onderzoeker te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. Deze gegevens hebben betrekking op uw huidige klinische situatie maar ook op uw medische voorgeschiedenis en op de resultaten van onderzoeken die werden uitgevoerd voor de behandeling van uw gezondheid volgens de geldende zorgstandaard. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn<sup>1</sup>.

De arts en/of onderzoeker is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.

Dit betekent dat hij/zij zich ertoe verbindt om uw naam nooit bekend te maken bv in het kader van een publicatie of een conferentie en dat hij/zij uw gegevens zal coderen (uw identiteit zal worden vervangen door een identificatiecode in de studie) voordat hij/zij ze doorgeeft aan de beheerder van de databank.

De arts en/of onderzoeker en zijn team zullen gedurende de volledige klinische studie de enige personen zijn die een verband kunnen leggen tussen de overgedragen gegevens en uw medisch dossier<sup>2</sup>.

De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren<sup>3</sup>.

Om de kwaliteit van de studie te controleren, kan uw medisch dossier worden ingekeken door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim zoals vertegenwoordigers van de ethische comités, van de opdrachtgever van de studie of een extern auditbureau. Dit kan enkel gebeuren onder strikte voorwaarden, onder de verantwoordelijkheid van de arts en/of onderzoeker en onder zijn/haar toezicht (of van één van zijn/haar onderzoeksmedewerkers).

De (gecodeerde) onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de betrokken ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever.

Indien gegevens (onder een gecodeerde vorm) worden doorgegeven aan andere sites van de opdrachtgever gelden steeds dezelfde privacyregels zoals dat in België het geval is. De

<sup>1</sup> Deze rechten zijn bepaald door de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

<sup>2</sup> Voor klinische studies verplicht de wet om het verband met uw dossier gedurende 20 jaar te behouden. In geval van een studiegeneesmiddel voor een innoverende therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal, bedraagt deze periode minimaal 30 jaar en maximaal 50 jaar in overeenstemming met de Belgische wet van 19 december 2008 inzake het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal en de geldende Koninklijke Besluiten..

<sup>3</sup> De gegevensbank met onderzoeksresultaten bevat dus geen verband met elementen zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).



opdrachtgever verbindt er zich toe om de voorwaarden in de Europese Richtlijnen en de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer te eerbiedigen.

Uw toestemming om aan deze studie deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gecodeerde medische gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit informatieformulier beschreven staan en dat ze overgedragen worden aan bovenvermelde personen en/of instellingen.

De opdrachtgever zal de verzamelde gegevens gebruiken in het kader van de studie waaraan u deelneemt.

Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Hierdoor wordt de geldigheid van de studie gegarandeerd. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

### *Verzekering*

Elke deelname aan een studie houdt een risico in, hoe klein ook. De opdrachtgever is - ook indien er geen sprake is van fout - aansprakelijk voor de schade die de deelnemer of in geval van overlijden zijn/haar rechthebbenden, oplopen en die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met diens deelname aan de studie. U moet hiervoor dus geen fout aantonen. De opdrachtgever heeft voor deze aansprakelijkheid een verzekering afgesloten<sup>4</sup>.

Gegevens verzekeringsmaatschappij:

Ethias NV

Prins-Bisschopsingel 73

3500 Hasselt

Polisnummer: 45.197.381

De UBiLim heeft een verzekeringspolis afgesloten met Ethias (Zetel voor Vlaanderen, Dienst 2154, Prins-Bisschopsingel 73, 3500 Hasselt, Tel. 011/28 21 11; polisnummer 45.235.577) die de eventuele risico's en/of schade gekoppeld aan bewaring van lichaamsmateriaal en gegevens in een biobank dekt.

We verzoeken u daarom om elk nieuw gezondheidsprobleem aan de arts-onderzoeker te melden. Hij/Zij kan u aanvullende informatie verstrekken over mogelijke behandelingen.

Indien de arts en/of onderzoeker van mening is dat er een verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van uw ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van uw standaardbehandeling), zal hij/zij de opdrachtgever van de studie op de hoogte stellen die de aangifteprocedure bij de verzekering zal starten. Deze zal, indien zij het nodig acht, een expert aanstellen om een oordeel uit te spreken over het verband tussen uw nieuwe gezondheidsklachten en de studie.

In het geval van onenigheid met de arts en/of onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u of in geval van overlijden uw rechthebbenden de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (naam verzekering, polisnummer, contactgegevens).

De wet voorziet dat de dagvaarding van de verzekeraar kan gebeuren ofwel voor de rechter van de plaats waar de schadeverwekkende feiten zich hebben voorgedaan, ofwel voor de rechter van uw woonplaats, ofwel voor de rechter van de zetel van de verzekeraar.

---

<sup>4</sup> In overeenstemming met artikel 29 van de Belgische Wet inzake experimenten op de menselijke persoon (7 mei 2004)

### *Wat zijn de locaties van de studie?*

De revalidatietrainingen vinden steeds plaats op de Universitaire campus in Diepenbeek. Bepaalde onderzoeken vinden ook hier plaats.

Adres: **Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek**

De andere onderzoeken vinden plaats in het Virga Jesse ziekenhuis in Hasselt

Adres: **Stadsomvaart 11, 3500 Hasselt**

### *Wie is de opdrachtgever van de studie?*

Deze studie wordt uitgevoerd in opdracht van Prof. Dr. Dominique Hansen (UHassel) en wordt ondersteund door de afdeling cardiologie van het Jessa ziekenhuis, Campus Virga Jesse Hasselt, onder leiding van Prof. Dr. Paul Dendale.

### *Contactgegevens van de onderzoekers in geval van vragen in verband met de studie*

#### **Hoofdonderzoeker:**

Prof. Dr. Dominique Hansen

E-mail adres: [dominique.hansen@uhasselt.be](mailto:dominique.hansen@uhasselt.be)

Telefoon: 011/29 21 26

Dienst adres: Campus Diepenbeek, Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek

#### **Onderzoeker:**

Mevrouw Lisa Van Ryckeghem

E-mail adres: [lisa.vanryckeghem@uhasselt.be](mailto:lisa.vanryckeghem@uhasselt.be)

Telefoon: 011/26 93 70

GSM: 0497 77 31 79 (in geval van nood)

Dienst adres: Campus Diepenbeek, Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek

#### **Universitaire Biobank Limburg:**

[biobank@jessazh.be](mailto:biobank@jessazh.be)

Stadsomvaart 11

B-3500 Hasselt

T. (+32) (0) 11 33 82 56

[www.UBiLim.be](http://www.UBiLim.be)

Indien u vragen heeft, aarzel dan niet om contact op te nemen met de onderzoekers. **In geval van nood kan u de onderzoekers bereiken op het GSM nummer van Mevrouw Lisa Van Ryckeghem (0497 77 31 79)**

### **III Geïnformeerde toestemming**

#### **Deelnemende patiënt**

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de onderzoekers en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid. **Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van mijn gecodeerde gegevens in andere landen dan België** wanneer dezelfde privacyregels in acht gehouden worden zoals deze gelden in België.

Ik ga ermee akkoord dat de studiegegevens die voor de hier vermelde studie worden verzameld, later zullen worden verwerkt, op voorwaarde dat deze verwerking beperkt blijft tot de context van de hier vermelde studie voor een betere kennis van de ziekte en de behandeling ervan.

Ik ga ermee akkoord dat de tijdens de studie verzamelde biologische stalen in UBiLim worden opgeslagen voor gebruik in toekomstig onderzoek, zonder dat hiervoor opnieuw mijn toestemming wordt gevraagd, mits dit onderzoek door de juiste instanties werd goedgekeurd.

Ik ga ermee akkoord / Ik ga er niet mee akkoord (doorhalen wat niet van toepassing is) dat mijn huisarts en andere specialisten die betrokken zijn bij mijn behandeling op de hoogte worden gesteld van mijn deelname aan deze klinische studie.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemende patiënt

### Onderzoekers

Ik ondergetekende ....., onderzoeker, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de laatste versie van de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Naam, Voornaam, Datum en  
handtekening hoofdonderzoeker

Naam, Voornaam, Datum,  
handtekening onderzoeker

Prof. Dr. Dominique Hansen  
(doctoraat in revalidatiewetenschappen en kinesithérapie)

Lisa Van Ryckeghem  
doctoraatsstudente

**Document 2: Informed consent controlepersonen studieprotocol: “Het effect van intervaltrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij diabetescardiomyopathie”**

**Titel van de studie:** “*Het effect van intervaltrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij Diabetescardiomyopathie*”

**Opdrachtgever:** Biomedische onderzoeksinstituut, afdeling revalidatie – Universiteit Hasselt, Campus Diepenbeek, Agoralaan A 3590 Diepenbeek

**Onderzoeksinstelling:** Universiteit Hasselt

Comité voor Medische Ethiek: Ethische commissie Jessa ziekenhuis (Hasselt) en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt

**Lokale artsen-onderzoekers:**

Hoofdonderzoeker:

**Prof. Dr. Dominique Hansen**

(dr: doctoraat in revalidatiewetenschappen en kinesitherapie)

E-mail adres: [dominique.hansen@uhasselt.be](mailto:dominique.hansen@uhasselt.be)

Telefoon: 011/29 21 26

Dienst adres: Campus Diepenbeek, Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek

Onderzoeker:

**Mevrouw Lisa Van Ryckeghem**

E-mail adres: [lisa.vanryckeghem@uhasselt.be](mailto:lisa.vanryckeghem@uhasselt.be)

Telefoon: 011/26 93 70

Dienst adres: Campus Diepenbeek, Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek

Begeleidende arts (endocrinoloog – diabetoloog):

**Dr. Jamal Belkhouribchia**

Inhoudstafel

I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen .....	2
II Aanvullende informatie .....	9
<i>Ethische comités</i> .....	9
<i>Vrijwillige deelname</i> .....	10
<i>Kosten in verband met uw deelname</i> .....	10
<i>Vertrouwelijkheidsgarantie</i> .....	10
<i>Verzekering</i> .....	11
<i>Wat zijn de locaties van de studie?</i> .....	12
<i>Wie is de opdrachtgever van de studie?</i> .....	12
<i>Contactgegevens van de onderzoekers in geval van vragen in verband met de studie</i> .....	12
III Geïnformeerde toestemming .....	13

## **I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen**

### **De reden waarom u informatie verkrijgt over de studie**

U wordt gevraagd of u interesse heeft deel te nemen aan een studie waarbij het effect van revalidatietrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij Type 2 Diabetes Mellitus wordt bestudeerd.

Patiënten met Type 2 Diabetes Mellitus ouder dan 18 en jonger dan 81 jaar komen in aanmerking voor deze studie. Indien patiënten medicatie gebruiken (orale medicatie) dient deze reeds 3 maanden onveranderd te zijn. Patiënten die insuline gebruiken, alsook patiënten met andere chronische aandoeningen (bijvoorbeeld nierproblemen, inflammatoire darmziekten, aangeboren hartafwijkingen,...) kunnen niet deelnemen aan de studie. Patiënten die reeds deelnemen aan een andere klinische studie kunnen niet gelijktijdig deelnemen aan deze studie. Wanneer er reeds hartproblemen gediagnosticeerd werden moet de aard van deze problemen bekeken worden alvorens een beslissing tot deelname gemaakt kan worden.

In deze studie willen wij graag de hartfunctie van patiënten met Type 2 Diabetes Mellitus vergelijken met de hartfunctie van personen die niet lijden aan Diabetes Mellitus. Aangezien u behoort tot deze laatste groep wordt u gevraagd of u interesse heeft om hier aan deel te nemen.

Voordat u beslist over uw deelname aan deze studie willen we u wat meer informatie geven over het doel van deze studie, wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's voor u zijn. Zo kan u een beslissing nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de onderzoeker. Dit document bestaat uit 3 delen: essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

### **Als u aan deze klinische studie deelneemt, dient u het volgende te weten:**

- Deze klinische studie wordt opgestart na evaluatie door de ethische commissie van het Jessa Ziekenhuis en de Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten. **Indien u niet wenst deel te nemen of wanneer u beslist uw deelname te beëindigen zal dit op geen enkel ogenblik effect hebben op eventuele andere medische behandelingen.**
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Er worden u geen kosten aangerekend voor specifieke behandelingen, bezoeken / consultaties, onderzoeken in het kader van deze studie, tenzij dit uitdrukkelijk wordt vermeld.
- Er is een verzekering afgesloten voor het geval dat u schade zou oplopen in het kader van uw deelname aan deze klinische studie.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team.
- Voor vrouwen: Indien u zwanger bent kan u niet deelnemen aan de studie. Indien u zwanger zou worden tijdens uw deelname aan de studie vragen wij u om dit onmiddellijk te melden aan de onderzoekers. Er zal ook een zwangerschapstest uitgevoerd worden.

### Wat is het belang van deze studie?

Bij Type 2 Diabetes Mellitus kunnen verschillende complicaties optreden, zoals nierproblemen maar ook hartproblemen. De exacte oorzaak voor het optreden van hartproblemen is nog niet helemaal duidelijk maar men vermoedt dat de langdurige hoge bloedsuikerspiegels hierin een belangrijke rol spelen. De hartproblemen kunnen volgende zaken omvatten: vergroting van het hart, verstoring van de relaxatie van het hart (ook wel diastole genoemd) en een verstoring van het samentrekken van het hart (ook wel systole genoemd). Deze problemen kunnen aanwezig zijn bij Type 2 Diabetes Mellitus zonder dat de patiënt hiervan hinder ondervindt. Dit betekent dat wanneer er problemen zijn, de patiënt dit niet altijd weet. Momenteel wordt er medicatie voorgeschreven bij hartproblemen. Echter leidt deze niet steeds tot de gewenste effecten.

Het gebruik van revalidatietrainingen heeft reeds zijn nut bewezen voor patiënten met Type 2 Diabetes Mellitus, door een betere regeling van de bloedsuikerspiegel te bekomen. Echter is het onduidelijk wat het effect van revalidatietrainingen is op de hartfunctie van Type 2 Diabetes Mellitus patiënten.

Aangezien revalidatietrainingen hun nut reeds hebben bewezen voor het verbeteren van de bloedsuikerspiegel bij Type 2 Diabetes Mellitus is het uitermate belangrijk om te bestuderen of deze trainingen ook nuttig kunnen zijn voor de hartfunctie.

### Wat is het doel van deze studie?

In deze studie willen we nagaan wat het effect is van een inspanning op de hartfunctie bij gezonde personen en bij personen met Type 2 Diabetes Mellitus.

### Hoe verloopt de studie?

Uw deelname aan de studie zal bestaan uit 2 of 3 bezoeken. Hieronder wordt het verloop beschreven. De onderzoeken zelf worden later beschreven.

- 1) Een screeningsmoment (deze vindt plaats op de Universitaire campus in Diepenbeek).

Hierbij wordt uw **medische voorgeschiedenis** alsook uw **medicatie gebruik** overlopen om zeker te zijn dat uw deelname mogelijk is.

U zal ook gevraagd worden enkele **vragenlijsten** in te vullen. Deze vragenlijsten zijn bedoeld om een idee te verkrijgen van uw fysieke activiteit en algemeen welzijn..

Er wordt ook een **scan gemaakt van het lichaam** met behulp van een zogenaamde DEXA scan. Dit is nodig om uw lichaamssamenstelling te bepalen. **Dit toestel gebruikt röntgenstralen**. De dosis stralen die hierbij gebruikt worden zijn echter lager dan de dosissen die bijvoorbeeld gebruikt worden in het ziekenhuis om een röntgenfoto te maken van het bovenlichaam. Echter moet er gewezen worden op het feit dat elke dosis straling schadelijk kan zijn. Een bloedafname vindt ook plaats (uitgevoerd door een persoon die hiervoor gekwalificeerd is).

- 2) Testmoment (deze vindt plaats in het Jessa ziekenhuis te Hasselt)

Er wordt een **echografie** van het hart genomen terwijl u rustig neerligt. Vervolgens zal u fietsen op een speciale ligfiets terwijl er een echografie van het hart genomen wordt (dit wordt een **inspanningsecho** genoemd). Bij dit testmoment hoort ook een bloedafname.

Afhankelijk van de praktische regeling kunnen de verschillende testen samen gepland worden. Indien dit niet mogelijk is kunnen er aparte afspraken gemaakt worden.

Hieronder vindt u een overzicht van alle testen en onderzoeken die tijdens de studie plaatsvinden.

	Tijdsbesteding en tijdstip	Universitair centrum, DiepenbeekScreening	Jessa ziekenhuis, Hasselt
<b>Overlopen medische voorgeschiedenis en medicatie</b>	+/- 30 minuten overeen te komen	X	
<b>Vragenlijsten</b>	+/- 30 minuten Overeen te komen	X	
<b>Scan van het lichaam</b>	+/- 15 minuten Overeen te komen (nuchter)	X	
<b>Echo (tijdens fietsen en in rust)</b>	+/- 30 minuten Overeen te komen		X
<b>Bloedafname</b>	+/- 5 minuten		X

### Welke onderzoeken vinden plaats tijdens de studie?

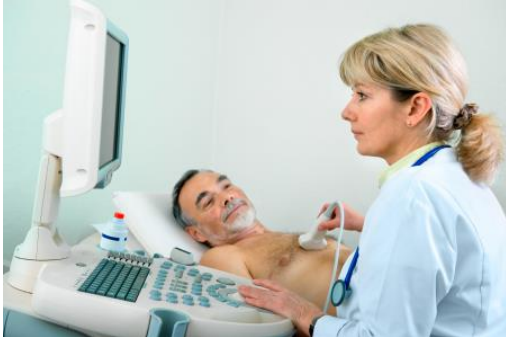
#### Transthoracale echocardiografie (echo van het hart):

Bij dit onderzoek wordt er een speciale sonde aangebracht op het bovenlichaam ter hoogte van de borstkas. Hiervoor dient het bovenlichaam vrij te zijn van kledij. Op de sonde wordt een gel aangebracht waarna de onderzoeker de sonde op verschillende plaatsen op het bovenlichaam aanbrengt om zo het hart te onderzoeken.

Dit **onderzoek is niet gevaarlijk** (de sonde maakt gebruik van geluidsgolven, er worden geen stralen gebruikt) en doet **geen pijn**. Het meest voorkomende ongemak bij dit onderzoek is de gel, deze kan namelijk wat koud aanvoelen op de huid.

Hieronder vindt u een afbeelding waarbij een echo van het hart wordt gemaakt.





Inspanningsecho van het hart (echo van het hart tijdens het fietsen):

In deze studie wordt er ook gekeken naar uw hartfunctie wanneer u fietst. Om dit mogelijk te maken wordt er gebruik gemaakt van een speciale ligfiets. U zal op deze fiets plaatsnemen en terwijl u fietst zal er een echo van het hart gemaakt worden. Ook zal u een mondk masker dragen waarbij de lucht die u uitademt geanalyseerd wordt. Het kan nodig zijn om een vingerprik uit te voeren om te bepalen of uw spieren verzuren.

Hieronder vindt u een afbeelding van zo een ligfiets.



Scan van het lichaam:

Aan het begin en het einde van de studie zal er een scan gemaakt worden van het lichaam met behulp van een DEXA scan. Hierbij zal u onder het toestel op de rug liggen. Dit toestel gebruikt stralen. Echter, zoals hierboven al vermeld, zijn de dosissen hierbij lager dan de dosissen die gebruikt worden in het ziekenhuis om een röntgenfoto te maken van het bovenlichaam. Hieronder vindt u een afbeelding van zo een toestel.



Vragenlijsten:



In deze studie worden er 3 verschillende vragenlijsten gebruikt. Alle vragenlijsten zijn Nederlandstalig. Deze hebben de bedoeling om uw fysieke activiteit, algemeen welzijn,... in kaart te brengen. U zal de vragenlijsten op regelmatige tijdstippen invullen waarbij u de onderzoeker steeds vragen mag stellen indien er onduidelijkheden zijn.

#### Bloedstalen:

Het is mogelijk dat voor deze bloedafnames er eerst een perifere katheter geplaatst wordt (ter hoogte van de pols of elleboog). Deze katheter is bedoeld om meerdere bloedafnames uit te voeren op verschillende momenten zonder dat u opnieuw geprikt moet worden. Wanneer u naar huis gaat zal de katheter verwijderd worden.

De bloedafnames zullen altijd uitgevoerd worden door een persoon die hiervoor gekwalificeerd is. Dit wil zeggen dat enkel verpleegkundigen of artsen de bloedafnames zullen uitvoeren.

#### Opslag van lichaamsmateriaal (afkomstig van de bloedstalen) in de Universitaire Biobank Limburg (hierna vermeld als biobank):

Het ongebruikt/bijkomend afgenomen lichaamsmateriaal zal gedurende 10 jaar worden bewaard in de biobank voor toekomstige studies die zullen worden uitgevoerd in het teken van medische vooruitgang zonder dat u hiervan op de hoogte wordt gebracht of u hiervan verwittigd wordt mits u hiervan tekent in het toestemmingsformulier onderaan. Het materiaal en de bijhorende informatie opgeslagen in de biobank worden enkel aan onderzoekers beschikbaar gesteld na voorafgaande wetenschappelijke en ethische goedkeuring door een ethisch comité en de biobank.

#### Waarvoor dient de opslag van lichaamsmaterialen?

Een deel van de bloedstalen die afgenomen worden bij de bloedafnames worden de dag zelf nog naar het medisch laboratorium gebracht ter onderzoek.

Het andere deel van de bloedstalen wordt bewaard in een zogenaamde biobank. De bedoeling hiervan is om later nog de mogelijkheid te hebben deze stalen te onderzoeken indien er bijvoorbeeld nieuwe wetenschappelijke inzichten zijn.

Onderzoek op lichaamsmateriaal kan meer inzicht leveren in het ontstaan van ziektes en hoe ze kunnen voorkomen worden. Het is mogelijk dat uw lichaamsmateriaal wordt gebruikt voor genetisch onderzoek. Daarnaast kan dit onderzoek resulteren in betere methoden voor het stellen van een diagnose of prognose en leidt dit tot betere behandelingswijzen. Aldus kan in de toekomst een beter een antwoord gevonden worden op vele vragen rond ziektes waaronder kanker, diabetes of hartziekten.

Uw materiaal zal enkel voor onderzoeksdoeleinden worden gebruikt en zal niet worden verkocht.

#### Toegang tot persoonlijke gegevens

We vragen voor deze studie uw uitdrukkelijke toestemming om gegevens op te zoeken in uw elektronisch patiëntendossier. Heel concreet zullen we uw naam, adres en geboortedatum op een gecodeerde manier opslaan. Daarnaast halen we gegevens uit uw medische voorgeschiedenis (om te kijken of u bepaalde aandoeningen heeft of ooit gehad heeft).

Echter valt alles wat u vertelt onder **beroepsgeheim**. Dit wil zeggen dat op geen enkel moment de onderzoekers persoonlijke informatie van u zullen delen met externe personen zonder uw toestemming.

Alle gegevens worden specifiek verzameld in het kader van dit onderzoek en zullen daarna gedurende 20 jaar worden opgeslagen. Daarna worden deze gegevens vernietigd.

Confidentialiteit van de gegevens:

Alle gegevens zullen ook op een gecodeerde wijze doorgegeven worden aan de biobank. Dit betekent dat de biobank het lichaamsmateriaal en de gegevens niet kan linken aan de identiteit van de patiënt. De codesleutel (link tussen de code gebruikt in de studie en de identificatiegegevens) ligt bij de onderzoeker van de voorliggende studie.

### **Wat zijn risico's en ongemakken aan de studie en wat wordt er gedaan om deze te beperken?**

Echo van het hart:

Dit onderzoek is doorgaans pijnloos. Wanneer de sonde geplaatst wordt op de ribben kan het echter gebeuren dat dit gevoelig aanvoelt. Wanneer dit pijnlijk is kan u dit melden en dan wordt hier rekening mee gehouden. Een ongemak van dit onderzoek is de houding, tijdens het onderzoek in rust wordt u gevraagd om op de linkerzijde te liggen. Sommige patiënten geven aan dat dit een ongemakkelijke houding is. Bij het onderzoek op de speciale ligfiets worden er veiligheidsriemen gebruikt zodat u goed blijft zitten. De meeste patiënten ervaren dit niet als vervelend of pijnlijk.

Bij een echo worden er geluidsgolven gebruikt, dit wil zeggen dat er geen stralen worden gebruikt tijdens het onderzoek en het onderzoek is niet gevaarlijk.

Bloedafnames:

De meeste patiënten ervaren geen ernstige problemen door bloedafnames. Toch kunnen ongemakken zoals flauwvallen, bloedingen, duizeligheid, infecties en/of pijn op de prikplaats ten gevolge van de bloedafname nooit volledig uitgesloten worden.

Scan van het lichaam:

Zoals eerder vermeld worden hier stralen gebruikt aan een zeer lage dosis, die geen negatieve effecten heeft op uw gezondheid. Een ongemak aan dit onderzoek is dat u gevraagd wordt om zo weinig mogelijk te bewegen tijdens het onderzoek.

### **Wat zijn de voordelen?**

De informatie, die dankzij deze studie verkregen wordt, kan bijdragen tot een betere kennis van het gebruik van revalidatietrainingen ter behandeling van hartproblemen bij Type 2 Diabetes Mellitus. Indien u besluit deel te nemen draagt u bij tot het onderzoek naar Type 2 Diabetes Mellitus en de hartfunctie bij deze patiënten.

### **Wat gebeurt er met gegevens over de persoonlijke levenssfeer? (medisch beroepsgeheim)**

Het onderzoeksteam staat er garant voor dat zowel uw persoonlijke gegevens als alle onderzoeksresultaten die voortvloeien uit deze studie, op een vertrouwelijk, gecodeerde manier zullen behandeld worden in overeenstemming met artikel 7 en volgens de 'Wet op het Privéleven met Betrekking tot de Behandeling van Persoonlijke Gegevens' van 8 december 1992.

Uw persoonlijke onderzoeksgegevens kunnen, met toestemming, slechts door daartoe gemachtigde medewerkers van de Universiteit Hasselt en de Commissie Medische Ethiek worden ingezien. De onderzoeksresultaten van deze studie zullen bekend gemaakt worden op congressen en gepubliceerd worden in wetenschappelijke tijdschriften, echter zonder dat uw identiteit bekend gemaakt wordt.

*Het risico gepaard met bewaring van lichaamsmateriaal in een biobank bestaat uit het ongeoorloofd verspreiden van uw persoonlijke informatie. De Universitaire Biobank Limburg neemt alle voorzorgsmaatregelen in acht om te verzekeren dat uw gegevens vertrouwelijk blijven.*

### **Wat gebeurt er met de resultaten?**

U zal op de hoogte gebracht worden van de resultaten van testen die onmiddellijk plaatsvinden. U krijgt alle resultaten (die beschikbaar zijn) aan het einde van de studie.

Er gebeuren echter ook testen op lichaamsmateriaal dat opgeslagen wordt. Hierbij geldt dat enkel betekenisvolle resultaten bekomen binnen 2 jaar na afname van het materiaal via klinisch gevalideerde screeningstesten (CE gemarkeerde testen) zullen gerapporteerd worden. Deze worden dan gerapporteerd aan uw huisarts

De resultaten zullen ook gepubliceerd worden in wetenschappelijke documenten. Echter zullen er nooit individuele resultaten gepubliceerd worden, en resultaten worden uiteraard anoniem gepubliceerd.

### **Wat gebeurt er met alle gegevens van mijn testen?**

Alle gegevens van die verzameld worden tijdens uw deelname worden opgeslagen. Dit gebeurt onder een gecodeerde vorm zodat uw gegevens anoniem zijn. Enkel de onderzoeker (Lisa Van Ryckeghem) heeft toegang tot de documenten waarbij uw naam verbonden wordt met een code. Dit betekent dat enkel de onderzoeker weet welke gegevens bij u horen.

Bepaalde gegevens worden opgeslagen op de persoonlijke server van de onderzoeker in het Jessa ziekenhuis te Hasselt. Dit zijn de gegevens van uw echocardiografische onderzoeken. De andere gegevens, zoals de fietstesten, uitslagen van bloedafnames,... worden opgeslagen op de persoonlijke server van de onderzoeker in het universitaire centrum te Diepenbeek.

Na 20 jaar worden alle gegevens, uitgezonderd uw echocardiografische onderzoeken, worden vernietigd. Uw echocardiografische onderzoeken blijven beschikbaar op de server in het Jessa ziekenhuis te Hasselt.

### **Stopzetting van de deelname**

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan de studie om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten, zonder dat dit invloed heeft op de zorg die u in het ziekenhuis ontvangt. *Bij stopzetting wordt uw lichaamsmateriaal dat bewaard wordt in de biobank onmiddellijk vernietigd.*

Als u nu beslist om uw lichaamsmateriaal te laten bewaren voor toekomstig onderzoek, kan u later steeds op deze beslissing terugkomen. U kan hiervoor gewoon contact opnemen met de hoofdonderzoeker of UBILim en laten weten dat u niet meer wenst dat uw materiaal nog gebruikt wordt. Elk overblijvend materiaal zal vervolgens vernietigd of overgedragen worden.

### **Wat gebeurt er indien er nieuwe informatie beschikbaar is?**

Het is mogelijk dat er tijdens het verloop van de studie belangrijke nieuwe informatie over de verschillende revalidatietrainingen beschikbaar wordt. Men zal u op de hoogte brengen van nieuwe belangrijke informatie die invloed kan hebben op uw beslissing om uw deelname aan de studie voort te zetten.

In dat geval zal men u vragen ofwel om een aanvulling bij de toestemmingsverklaring te ondertekenen ofwel om een nieuw informatie- en toestemmingsdocument te ondertekenen. Indien u besluit om uw deelname aan de studie te beëindigen, zal de dit geen effect hebben op uw verdere behandeling.

### **Indien u aan deze studie deelneemt, vragen wij u het volgende:**

- Tenvolle mee te werken voor een correct verloop van de studie.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.

### **Goedkeuring van dit onderzoek**

Dit onderzoek werd goedgekeurd door de Ethische Commissie van het Jessa ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt. Nadat u deze informatie heeft gelezen, kan u steeds bij ons terecht voor vragen en/of meer informatie. Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd om te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming tot deelname geeft, dient u het bijbehorende toestemmingsformulier te ondertekenen. U krijgt een kopie van deze informatie en van het getekende toestemmingsformulier indien u besluit mee te doen.

*Prof. Dr. Dominique Hansen  
(doctoraat in revalidatiewetenschappen en kinesitherapie)  
REVAL – Rehabilitation Research Center  
Agoralaan gebouw A*

### **Contact**

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de hoofdonderzoeker (Prof. Dr. Dominique Hansen) of de onderzoeker (Lisa Van Ryckeghem) op het telefoonnummer 0497 77 31 79 of via [lisa.vanryckeghem@uhasselt.be](mailto:lisa.vanryckeghem@uhasselt.be).

## **II Aanvullende informatie**

### **Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een klinische studie**

#### *Ethische comités*

Deze studie werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité (Toetsingscommissie Medische Ethiek van het Jessa ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt) dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als patiënt en als deelnemer aan een studie gerespecteerd worden, of - uitgaande van de huidige kennis - de balans tussen risico's en voordelen gunstig is voor de deelnemers, of de studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.

Hierover brengen de ethische comités een advies uit in overeenstemming met de Belgische wet van 7 mei 2004.

U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

### *Vrijwillige deelname*

Aarzel niet om alle vragen te stellen die bij u opkomen voordat u tekent. Neem de tijd om er over te praten met een vertrouwenspersoon indien u dat wenst.

U heeft het recht om niet deel te nemen aan deze studie of met deze studie te stoppen, zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval uw relatie met de arts en/of onderzoeker beïnvloeden, noch de kwaliteit van uw verdere verzorging.

Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De arts en/of onderzoeker zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie over deze studie heeft gegeven. U zal het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Voor uw veiligheid is het wel aanbevolen om de arts en/of onderzoeker op de hoogte te stellen indien u besluit uw deelname aan de studie stop te zetten.

### *Kosten in verband met uw deelname*

Indien u besluit om aan deze studie deel te nemen, brengt dit geen bijkomende kosten met zich mee voor u of voor uw verzekeringsmaatschappij. De bezoeken en procedures die behoren tot deze studie en die vermeld worden in de beschrijving van het verloop van de studie worden door de opdrachtgever betaald. Alleen kosten in verband met gebruikelijke medische prestaties in uw klinische situatie, kunnen u aangerekend worden.

### *Vertrouwelijkheidsgarantie*

Uw deelname aan de studie betekent dat u ermee akkoord gaat dat de arts en/of onderzoeker gegevens over u verzamelt en dat de opdrachtgever van de studie die gebruikt voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.

U hebt het recht om aan de arts en/of onderzoeker te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. Deze gegevens hebben betrekking op uw huidige klinische situatie maar ook op uw medische voorgeschiedenis en op de resultaten van onderzoeken die werden uitgevoerd voor de behandeling van uw gezondheid volgens de geldende zorgstandaard. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn<sup>1</sup>.

De arts en/of onderzoeker is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.

Dit betekent dat hij/zij zich ertoe verbindt om uw naam nooit bekend te maken bv in het kader van een publicatie of een conferentie en dat hij/zij uw gegevens zal coderen (uw identiteit zal worden vervangen door een identificatiecode in de studie) voordat hij/zij ze doorgeeft aan de beheerder van de databank.

De arts en/of onderzoeker en zijn team zullen gedurende de volledige klinische studie de enige personen zijn die een verband kunnen leggen tussen de overgedragen gegevens en uw medisch dossier<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Deze rechten zijn bepaald door de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

<sup>2</sup> Voor klinische studies verplicht de wet om het verband met uw dossier gedurende 20 jaar te behouden. In geval van een studiegeneesmiddel voor een innoverende therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal, bedraagt deze periode minimaal 30 jaar en maximaal 50 jaar in overeenstemming met de Belgische wet van 19 december 2008 inzake het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal en de geldende Koninklijke Besluiten..

De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren<sup>3</sup>.

Om de kwaliteit van de studie te controleren, kan uw medisch dossier worden ingekeken door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim zoals vertegenwoordigers van de ethische comités, van de opdrachtgever van de studie of een extern auditbureau. Dit kan enkel gebeuren onder strikte voorwaarden, onder de verantwoordelijkheid van de arts en/of onderzoeker en onder zijn/haar toezicht (of van één van zijn/haar onderzoeksmedewerkers). De (gecodeerde) onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de betrokken ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever.

Indien gegevens (onder een gecodeerde vorm) worden doorgegeven aan andere sites van de opdrachtgever gelden steeds dezelfde privacyregels zoals dat in België het geval is. De opdrachtgever verbindt er zich toe om de voorwaarden in de Europese Richtlijnen en de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer te eerbiedigen.

Uw toestemming om aan deze studie deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gecodeerde medische gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit informatieformulier beschreven staan en dat ze overgedragen worden aan bovenvermelde personen en/of instellingen.

De opdrachtgever zal de verzamelde gegevens gebruiken in het kader van de studie waaraan u deelneemt.

Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Hierdoor wordt de geldigheid van de studie gegarandeerd. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

### *Verzekering*

Elke deelname aan een studie houdt een risico in, hoe klein ook. De opdrachtgever is - ook indien er geen sprake is van fout - aansprakelijk voor de schade die de deelnemer of in geval van overlijden zijn/haar rechthebbenden, oplopen en die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met diens deelname aan de studie. U moet hiervoor dus geen fout aantonen. De opdrachtgever heeft voor deze aansprakelijkheid een verzekering afgesloten<sup>4</sup>.

Gegevens verzekeringsmaatschappij:

Ethias NV

Prins-Bisschopsingel 73

3500 Hasselt

Polisnummer: 45.197.381

De UBiLim heeft een verzekeringspolis afgesloten met Ethias (Zetel voor Vlaanderen, Dienst 2154, Prins-Bisschopsingel 73, 3500 Hasselt, Tel. 011/28 21 11; polisnummer 45.235.577) die de eventuele risico's en/of schade gekoppeld aan bewaring van lichaamsmateriaal en gegevens in een biobank dekt.

We verzoeken u daarom om elk nieuw gezondheidsprobleem aan de arts-onderzoeker te melden. Hij/Zij kan u aanvullende informatie verstrekken over mogelijke behandelingen.

Indien de arts en/of onderzoeker van mening is dat er een verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van uw

---

<sup>3</sup> De gegevensbank met onderzoeksresultaten bevat dus geen verband met elementen zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).

<sup>4</sup> In overeenstemming met artikel 29 van de Belgische Wet inzake experimenten op de menselijke persoon (7 mei 2004)



ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van uw standaardbehandeling), zal hij/zij de opdrachtgever van de studie op de hoogte stellen die de aangifteprocedure bij de verzekering zal starten. Deze zal, indien zij het nodig acht, een expert aanstellen om een oordeel uit te spreken over het verband tussen uw nieuwe gezondheidsklachten en de studie.

In het geval van onenigheid met de arts en/of onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u of in geval van overlijden uw rechthebbenden de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (naam verzekering, polisnummer, contactgegevens).

De wet voorziet dat de dagvaarding van de verzekeraar kan gebeuren ofwel voor de rechter van de plaats waar de schadeverwekkende feiten zich hebben voorgedaan, ofwel voor de rechter van uw woonplaats, ofwel voor de rechter van de zetel van de verzekeraar.

#### *Wat zijn de locaties van de studie?*

De revalidatietrainingen vinden steeds plaats op de Universitaire campus in Diepenbeek. Bepaalde onderzoeken vinden ook hier plaats.

Adres: **Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek**

De andere onderzoeken vinden plaats in het Virga Jesse ziekenhuis in Hasselt

Adres: **Stadsomvaart 11, 3500 Hasselt**

#### *Wie is de opdrachtgever van de studie?*

Deze studie wordt uitgevoerd in opdracht van Prof. Dr. Dominique Hansen (UHassel) en wordt ondersteund door de afdeling cardiologie van het Jessa ziekenhuis, Campus Virga Jesse Hasselt, onder leiding van Prof. Dr. Paul Dendale.

#### *Contactgegevens van de onderzoekers in geval van vragen in verband met de studie*

##### **Hoofdonderzoeker:**

Prof. Dr. Dominique Hansen

E-mail adres: dominique.hansen@uhasselt.be

Telefoon: 011/29 21 26

Dienst adres: Campus Diepenbeek, Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek

##### **Onderzoeker:**

Mevrouw Lisa Van Ryckeghem

E-mail adres: lisa.vanryckeghem@uhasselt.be

Telefoon: 011/26 93 70

GSM: 0497 77 31 79 (in geval van nood)

Dienst adres: Campus Diepenbeek, Agoralaan gebouw A, 3590 Diepenbeek

##### **Universitaire Biobank Limburg:**

biobank@jessazh.be

Stadsomvaart 11

B-3500 Hasselt

T. (+32) (0) 11 33 82 56

[www.UBiLim.be](http://www.UBiLim.be)

Indien u vragen heeft, aarzel dan niet om contact op te nemen met de onderzoekers. **In geval van nood kan u de onderzoekers bereiken op het GSM nummer van Mevrouw Lisa Van Ryckeghem (0497 77 31 79)**

### III Geïnformeerde toestemming

#### Deelnemer

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de onderzoekers en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid. **Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van mijn gecodeerde gegevens in andere landen dan België** wanneer dezelfde privacyregels in acht gehouden worden zoals deze gelden in België.

Ik ga ermee akkoord dat de studiegegevens die voor de hier vermelde studie worden verzameld, later zullen worden verwerkt, op voorwaarde dat deze verwerking beperkt blijft tot de context van de hier vermelde studie voor een betere kennis van de ziekte en de behandeling ervan.

Ik ga ermee akkoord dat de tijdens de studie verzamelde biologische stalen in UBiLim worden opgeslagen voor gebruik in toekomstig onderzoek, zonder dat hiervoor opnieuw mijn toestemming wordt gevraagd, mits dit onderzoek door de juiste instanties werd goedgekeurd.

Ik ga ermee akkoord / Ik ga er niet mee akkoord (doorhalen wat niet van toepassing is) dat mijn huisarts en andere specialisten die betrokken zijn bij mijn behandeling op de hoogte worden gesteld van mijn deelname aan deze klinische studie.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

#### Onderzoekers

Ik ondergetekende ....., onderzoeker, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.



Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de laatste versie van de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Naam, Voornaam, Datum en  
handtekening hoofdonderzoeker

Naam, Voornaam, Datum,  
handtekening onderzoeker

Prof. Dr. Dominique Hansen  
(doctoraat in revalidatiewetenschappen en kinesitherapie)

Lisa Van Ryckeghem  
doctoraatsstudente

## Document 3: Goedkeuring Ethische Toetsingscommissie

### CORRESPONDENTIEADRES

Campus Virga Jesse  
Stadsomvaart 11  
3500 Hasselt



## Ethische Toetsingscommissie

### ADVIESFORMULIER

- studieprotocol
- amendement protocol
- medical need program

ONS KENMERK  
17.78/rev17.09

Hasselt, 25/09/2017

**Titel protocol:** Het effect van intervaltrainingen op de hartfunctie en regeling van de bloedsuikerspiegel bij diabetescardiomyopathie  
**Belgisch registratien°:** B243201733478  
**Onderzoeker Jessa:** Dominique Hansen

### DEFINITIEVE GOEDKEURING ETHISCHE TOETSINGSKOMMISSIE JESSA

Geachte collega,

Op 12/09/2017 maakte de Ethische Toetsingscommissie opmerkingen in verband met het ingediende studiedossier.

Hierbij bevestigen wij dat we uw **aangepaste** studieaanvraag ontvingen:

- studieprotocol, versie september 2017
- informatieformulier voor de patiënt, versie 3, dd. 25/09/2017
- informatieformulier voor de gezonde vrijwilliger, versie 1, dd. 25/09/2017
- verzekeringsattest

De gewijzigde documenten voldoen aan de gestelde opmerkingen en zullen aan het studiedossier toegevoegd worden.

De Ethische Toetsingscommissie geeft hierbij haar **definitieve goedkeuring** voor de start van het onderzoek.

De Ethische Toetsingscommissie is georganiseerd en handelt volgens de richtlijnen van GCP/ICH.

*Na het uitbrengen van het advies over het initieel dossier door de Ethische Toetsingscommissie, kan er gedurende 3 maanden geen amendement voor het toevoegen van een nieuwe onderzoekslocatie worden ingediend.*

*De Ethische Toetsingscommissie vraagt aan de onderzoeker op de hoogte te worden gehouden van:*

- *het verloop van de studie.*

adviesformulier\_versie 6\_18/09/2017 – studie 17.78/rev17.09

- *eventuele wijzigingen in het studieprotocol, het informed consent, .... Amendementen moeten worden goedgekeurd door de commissie.*
- *het einde van de studie (einddatum, aantal behandelde patiënten, eventuele complicaties en mijn globale indruk).*
- *eventuele publicaties.*

In bijlage vindt u de ledenlijst van de Ethische Toetsingscommissie.

Met vriendelijke groeten,  
Ter goedkeuring,

  
Dr. Koen Magerman  
Voorzitter Ethische Toetsingscommissie  
Jessa Ziekenhuis

25 september 2017

Leden Ethische Toetsingscommissie 2017

*Dr. Koen Magerman, voorzitter – klinisch bioloog*  
*Dr. Brigitte Maes, secretaris – klinisch biologe*  
*Dr. Johan Vanwalleghem, ondervoorzitter – nefroloog*  
*Dr. Ruth Achten – anatoom-patholoog en master in biostatistiek*  
*Mevr. Mieke Bieghs – apotheek*  
*Mevr. Inge Dreesen – apotheek*  
*Mevr. Aleksandra Czesak – verpleegkundige*  
*Mevr. Petra De Smet – ethicus, master in de filosofie en geloofswetenschappen*  
*Mevr. Katrien Jaemers – management assistant*  
*Dr. Herman Kuppens – huisarts*  
*Mevr. Hilde Maes – hoofdverpleegkundige*  
*Mevr. Fabienne Mertens – hoofdverpleegkundige*  
*Dr. Bjorn Stessel – anesthesist*  
*Dhr. Pros Vanhelmont – jurist*  
*Dr. Pascal Vranckx – cardioloog*

*adviesformulier versie 5\_18/01/2017 --*

## Document 4: SF-36v2 vragenlijst

### SF-36 GEZONDHEIDSTOESTAND VRAGENLIJST

**INSTRUCTIE:** Deze vragenlijst gaat over uw standpunten t.a.v. uw gezondheid. Met behulp van deze gegevens kan worden bijgehouden hoe u zich voelt en hoe goed u in staat bent uw gebruikelijke bezigheden uit te voeren.

Beantwoord elke vraag door het antwoord op de aangegeven wijze te markeren. Als u niet zeker weet hoe u een vraag moet beantwoorden, geef dan het best mogelijke antwoord.

1. Hoe zou u over het algemeen uw gezondheid noemen?

(omcirkel één cijfer)

Uitstekend .....	1
Zeer goed .....	2
Goed .....	3
Matig .....	4
Slecht .....	5

2. Hoe beoordeelt u nu uw gezondheid over het algemeen, vergeleken met een jaar geleden?

(omcirkel één cijfer)

Veel beter nu dan een jaar geleden .....	1
Wat beter nu dan een jaar geleden .....	2
Ongeveer hetzelfde nu als een jaar geleden ...	3
Wat slechter nu dan een jaar geleden .....	4
Veel slechter nu dan een jaar geleden .....	5

3. De volgende vragen gaan over bezigheden die u misschien doet op een doorsnee dag. Wordt u door uw gezondheid op dit moment beperkt bij deze bezigheden? Zo ja, in welke mate?

(omcirkel één cijfer op elke regel)

<b>BEZIGHEDEN</b>	<b>Ja, ernstig beperkt</b>	<b>Ja, een beetje beperkt</b>	<b>Nee, helemaal niet beperkt</b>
a. <b>Forse inspanning</b> , zoals hardlopen, tillen van zware voorwerpen, een veeleisende sport beoefenen	1	2	3
b. <b>Matige inspanning</b> , zoals een tafel verplaatsen, stofzuigen, zwemmen of fietsen	1	2	3
c. Boodschappen tillen of dragen	1	2	3
d. <b>Een paar</b> trappen oplopen	1	2	3
e. <b>Eén</b> trap oplopen	1	2	3
f. Bukken, knielen of hurken	1	2	3
g. <b>Meer dan een kilometer</b> lopen	1	2	3
h. <b>Een paar honderd meter</b> lopen	1	2	3
i. Ongeveer <b>honderd meter</b> lopen	1	2	3
j. Uzelf wassen of aankleden	1	2	3

4. Heeft u in de afgelopen 4 weken, een van de volgende problemen bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden gehad, ten gevolge van uw lichamelijke gezondheid?

(omcirkel één cijfer op elke regel)

	<b>JA</b>	<b>NEE</b>
a. U besteedde <b>minder tijd</b> aan werk of andere bezigheden	1	2
b. U heeft <b>minder bereikt</b> dan u zou willen	1	2
c. U was beperkt in het <b>soort</b> werk of andere bezigheden	1	2
d. U had <b>moeite</b> om uw werk of andere bezigheden uit te voeren (het kostte u bv. extra inspanning)	1	2

5. Heeft u in de afgelopen 4 weken, een van de volgende problemen ondervonden bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden ten gevolge van emotionele problemen (zoals depressieve of angstige gevoelens)?

(omcirkel één cijfer op elke regel)

	JA	NEE
a. U besteedde <b>minder tijd</b> aan werk of andere bezigheden	1	2
b. U heeft <b>minder bereikt</b> dan u zou willen	1	2
c. U deed uw werk of andere bezigheden niet zo <b>zorgvuldig</b> als gewoonlijk	1	2

6. In hoeverre hebben uw lichamelijke gezondheid of emotionele problemen u gedurende de afgelopen 4 weken gehinderd in uw normale omgang met familie, vrienden of burens, of bij activiteiten in groepsverband?

(omcirkel één cijfer)

Helemaal niet .....	1
Enigszins .....	2
Nogal .....	3
Veel .....	4
Heel erg veel .....	5

7. Hoeveel lichamelijke pijn heeft u de afgelopen 4 weken gehad?

(omcirkel één cijfer)

Geen .....	1
Heel licht .....	2
Licht .....	3
Nogal .....	4
Ernstig .....	5
Heel ernstig .....	6

8. In welke mate bent u de afgelopen 4 weken door pijn gehinderd in uw normale werk (zowel werk buitenshuis als huishoudelijk werk)?

(omcirkel één cijfer)

- Helemaal niet ..... 1
- Een klein beetje ..... 2
- Nogal ..... 3
- Veel ..... 4
- Heel erg veel ..... 5

9. Deze vragen gaan over hoe u zich voelt en hoe het met u ging in de afgelopen 4 weken. Wilt u a.u.b. bij elke vraag het antwoord geven dat het best benadert hoe u zich voelde. Hoe vaak gedurende de afgelopen 4 weken

(omcirkel één cijfer op elke regel)

	<b>altijd</b>	<b>meestal</b>	<b>vaak</b>	<b>soms</b>	<b>zelden</b>	<b>nooit</b>
a. Voelde u zich levenslustig?	1	2	3	4	5	6
b. Was u erg zenuwachtig?	1	2	3	4	5	6
c. Zat u zo in de put dat niets u kon opvrolijken?	1	2	3	4	5	6
d. Voelde u zich rustig en tevreden?	1	2	3	4	5	6
e. Had u veel energie?	1	2	3	4	5	6
f. Voelde u zich somber en neerslachtig?	1	2	3	4	5	6
g. Voelde u zich uitgeput?	1	2	3	4	5	6
h. Was u een gelukkig mens?	1	2	3	4	5	6
i. Voelde u zich moe?	1	2	3	4	5	6

10. Hoe vaak hebben uw lichamelijke gezondheid of emotionele problemen u gedurende de afgelopen 4 weken gehinderd bij uw sociale activiteiten (zoals vrienden of familie bezoeken, etc)?

(omcirkel één cijfer)

Altijd .....	1
Meestal .....	2
Soms .....	3
Zelden .....	4
Nooit .....	5

11. Hoe **JUIST** of **ONJUIST** is elk van de volgende uitspraken voor u?

(omcirkel één cijfer op elke regel)

	<b>volkomen juist</b>	<b>grotendeels juist</b>	<b>weet ik niet</b>	<b>grotendeels onjuist</b>	<b>volkomen onjuist</b>
a. Ik lijk wat gemakkelijker ziek te worden	1	2	3	4	5
b. Ik ben even gezond als andere mensen	1	2	3	4	5
c. Ik verwacht dat mijn gezondheid achteruit zal gaan	1	2	3	4	5
d. Mijn gezondheid is uitstekend	1	2	3	4	5



# Document 5: Voortgangsformulier

www.uhasselt.be  
 Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt  
 Campus Diepenbeek | Agoralaan gebouw D | BE-3590 Diepenbeek  
 T + 32(0)11 26 81 11 | E-mail: info@uhasselt.be



## VOORTGANGSFOMULIER WETENSCHAPPELIJKE STAGE DEEL 1

DATUM	INHOUD OVERLEG	HANDTEKENINGEN
27/10/17	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ondertekenen contract</li> <li>- algemene uitleg</li> <li>- onderzoeksvraag formuleren</li> </ul>	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e): <i>Bredouk van Giel</i>
26/2/18	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zoekstrategie overlopen</li> <li>- selectiecriteria vastleggen</li> </ul>	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e): <i>Bredouk van Giel</i>
3/4/18	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultaten</li> <li>- data - extractie, weergave in tabel</li> </ul>	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e): <i>Bredouk van Giel</i>
31/5/18	<ul style="list-style-type: none"> <li>- discussie</li> <li>- vastleggen protocol deel 2</li> </ul>	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e): <i>Bredouk van Giel</i>
6/6/18	<ul style="list-style-type: none"> <li>- overlopen deel 1 literatuurstudie</li> <li>- vragen i.v.m. protocol</li> <li>- ondertekenen inschrijvingsformulier</li> </ul>	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e): <i>Bredouk van Giel</i>
		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):

## Document 6: Zelfevaluatie rapport - da Silva Cosme Olivier

www.uhasselt.be  
 Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt  
 Campus Diepenbeek | Agoralaan gebouw D | BE-3590 Diepenbeek  
 T + 32(0)11 26 81 11 | E-mail: info@uhasselt.be



### ZELFEVALUATIERAPPORT

WETENSCHAPPELIJKE STAGE - DEEL 1

RWK

Naam & Voornaam STUDENT: da Silva Cosme Olivier  
 Naam & Voornaam (CO)PROMOTOR & PROMOTOR: Prof. Dr. Dominique Hansen | Begeleider: Dr. Lisa Van Ryckeghem  
 TITEL masterproef (Nederlandstalig of Engels): Inspanningsfysiologie in diabetes patiënten met cardiale dysfunctie

LITERATUURSTUDIE	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De belangrijkste concepten en conceptuele kaders van het onderzoeksdomein uitdiepen en verwerken	OKTOBER	OKTOBER	
De belangrijkste informatie opzoeken als inleiding op de onderzoeksvraag van de literatuurstudie	OKTOBER	NOVEMBER	
De opzoekbare onderzoeksvraag identificeren en helder formuleren in functie van de literatuurstudie	NOVEMBER	NOVEMBER	
De zoekstrategie op systematische wijze uitvoeren in relevante databanken	JANUARI	FEBRUARI	ZOEKSTRATEGIE MOETEN AANPASSEN
De kwaliteitsbeoordeling van de artikels diepgaand uitvoeren	MAART	APRIL	
De data-extractie grondig uitvoeren	MAART	APRIL	
De bevindingen integreren tot een synthese	APRIL	MEI	

ONDERZOEKSPROTOCOL	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De onderzoeksvraag in functie van het onderzoeksprotocol identificeren	MEI	JUNI	
Het onderzoeksdesign bepalen en/of kritisch reflecteren over bestaande onderzoeksdesign	MEI	JUNI	
De methodesectie (participanten, interventie, uitkomstmaten, data-analyse) uitwerken	MEI	JUNI	

ACADEMISCHE SCHRIJVEN	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
Het abstract tot he point schrijven	MEI	MEI	
De inleiding van de literatuurstudie logisch opbouwen	APRIL	MEI	
De methodesectie van de literatuurstudie transparant weergegeven	APRIL	APRIL	
De resultatensectie afstemmen op de onderzoeksvragen	MEI	MEI	
In de discussiesectie de bekomen resultaten in een wetenschappelijke tekst integreren en synthetiseren	MEI	MEI	
Het onderzoeksprotocol deskundig technisch uitschrijven	MEI	JUNI	
Referenties correct en volledig weergegeven	MEI	MEI	

ZELFSTUREND EN WETENSCHAPPELIJK DENKEN EN HANDELEN	Aanvangsfase	Tussentijdse fase	Eindfase
Een realistische planning opmaken, deadlines stellen en opvolgen	G	V	2G
Initiatief en verantwoordelijkheid opnemen ten aanzien van de realisatie van de wetenschappelijke stage	V	G	2G
Kritisch wetenschappelijk denken	G	G	2G
De contacten met de promotor voorbereiden en efficiënt benutten	G	2G	2G
De richtlijnen van de wetenschappelijke stage autonoom opvolgen en toepassen	G	G	G
De communicatie met de medestudent helder en transparant voeren	G	G	2G
De communicatie met de promotor/copromotor helder en transparant voeren	G	G	2G
Andere verdiensten:			

## Document 7: Zelfevaluatie rapport - Van Gysel Frederik

www.uhasselt.be

Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt  
 Campus Diepenbeek | Agoralaan gebouw D | BE-3590 Diepenbeek  
 T + 32(0)11 26 81 11 | E-mail: info@uhasselt.be



**UHASSELT**

KNOWLEDGE IN ACTION

### ZELFEVALUATIERAPPORT

### WETENSCHAPPELIJKE STAGE - DEEL 1

RWK

Naam & Voornaam STUDENT: *Van Gysel Frederik*  
 Naam & Voornaam (CO)PROMOTOR & PROMOTOR: *Prof. Dr. Hamen Dominique* Begeleider: *Van Ruckeghem Lina*  
 TITEL masterproef (Nederlandstalig of Engels): *Inspanningsfysiologie in diabetes patiënten met cardiale dysfunctie*

LITERAATUURSTUDIE	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De belangrijkste concepten en conceptuele kaders van het onderzoekdomein uitdiepen en verwerken	<i>OKTOBER</i>	<i>OKTOBER</i>	
De belangrijkste informatie opzoeken als inleiding op de onderzoeksvraag van de literatuurstudie	<i>OKTOBER</i>	<i>NOVEMBER</i>	
De opzoekbare onderzoeksvraag identificeren en helder formuleren in functie van de literatuurstudie	<i>NOVEMBER</i>	<i>NOVEMBER</i>	
De zoekstrategie op systematische wijze uitvoeren in relevante databanken	<i>JANUARI</i>	<i>FEBRUARI</i>	<i>ZOEKSTRATEGIE AAN MOETEN PASSEN</i>
De kwaliteitsbeoordeling van de artikels diepgaand uitvoeren	<i>MAART</i>	<i>APRIL</i>	
De data-extractie grondig uitvoeren	<i>MAART</i>	<i>APRIL</i>	
De bevindingen integreren tot een synthese	<i>APRIL</i>	<i>MEI</i>	

ONDERZOEKSPROTOCOL	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De onderzoeksvraag in functie van het onderzoeksprotocol identificeren	<i>MEI</i>	<i>JUNI</i>	
Het onderzoeksdesign bepalen en/of kritisch reflecteren over bestaande onderzoeksdesign	<i>MEI</i>	<i>JUNI</i>	
De methodesectie (participanten, interventie, uitkomstmaten, data-analyse) uitwerken	<i>MEI</i>	<i>JUNI</i>	

ACADEMISCHE SCHRIJVEN	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
Het abstract tot he point schrijven	<i>MEI</i>	<i>MEI</i>	
De inleiding van de literatuurstudie logisch opbouwen	<i>APRIL</i>	<i>MEI</i>	
De methodesectie van de literatuurstudie transparant weergegeven	<i>APRIL</i>	<i>APRIL</i>	
De resultatesectie afstemmen op de onderzoeksvragen	<i>MEI</i>	<i>MEI</i>	
In de discussiesectie de bekomen resultaten in een wetenschappelijke tekst integreren en synthetiseren	<i>MEI</i>	<i>MEI</i>	
Het onderzoeksprotocol deskundig technisch uitschrijven	<i>MEI</i>	<i>JUNI</i>	
Referenties correct en volledig weergeven	<i>MEI</i>	<i>MEI</i>	

ZELFSTUREND EN WETENSCHAPPELIJK DENKEN EN HANDELEN	Aanvangsfase	Tussentijdse fase	Eindfase
Een realistische planning opmaken, deadlines stellen en opvolgen	<i>G</i>	<i>V</i>	<i>G</i>
Initiatief en verantwoordelijkheid opnemen ten aanzien van de realisatie van de wetenschappelijke stage	<i>G</i>	<i>G</i>	<i>G</i>
Kritisch wetenschappelijk denken	<i>G</i>	<i>G</i>	<i>G</i>
De contacten met de promotor voorbereiden en efficiënt benutten	<i>ZG</i>	<i>ZG</i>	<i>ZG</i>
De richtlijnen van de wetenschappelijke stage autonoom opvolgen en toepassen	<i>G</i>	<i>G</i>	<i>G</i>
De communicatie met de medestudent helder en transparant voeren	<i>ZG</i>	<i>G</i>	<i>G</i>
De communicatie met de promotor/copromotor helder en transparant voeren	<i>G</i>	<i>G</i>	<i>G</i>
Andere verdiensten:			