



**UHASSELT**

KNOWLEDGE IN ACTION

## **Faculteit Revalidatiewetenschappen**

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

### **Masterthesis**

***De effecten van intervaltraining op de inspanningscapaciteit en cardiale functie van patiënten met diabetes mellitus type 2***

**Olivier da Silva Cosme  
Frederik Van Gysel**

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie, afstudeerrichting revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen

### **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

**2018**  
**2019**



# **Faculteit Revalidatiewetenschappen**

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesietherapie

## ***Masterthesis***

***De effecten van intervaltraining op de inspanningscapaciteit en cardiale functie van patiënten met diabetes mellitus type 2***

**Olivier da Silva Cosme**

**Frederik Van Gysel**

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesietherapie, afstudeerrichting revalidatiewetenschappen en kinesietherapie bij musculoskeletale aandoeningen

### **PROMOTOR :**

Prof. dr. Dominique HANSEN

### **BEGELEIDER :**

Mevrouw Lisa VAN RYCKEGHEM



## Woord vooraf

Wegens grote interesse in inspanningsfysiologie en metabole aandoeningen waren D.S.C.O en V.G.F heel tevreden met de selectie van dit onderwerp binnen de onderzoeksgroep van Prof. dr. D. Hansen. Graag wensen wij Prof. dr. D. Hansen te bedanken voor deze kans en de interessante, leerrijke periode. Het tweede deel van de masterthesis vond plaats onder begeleiding van dra. L. Van Ryckeghem. Graag wensen we haar bij deze uitdrukkelijk te bedanken voor de begeleiding bij de totstandkoming van de masterproef. Bij de secties data-analyse en resultaten was haar hulp en ervaring binnen de onderzoekswereld erg waardevol. Verder wensen D.S.C.O en V.G.F de patiënten die deelnamen aan het onderzoek te bedanken, zonder hun medewerking was dit wetenschappelijk onderzoek niet realiseerbaar geweest. Ten slotte wensen de medestudenten elkaar te bedanken voor de vlotte en aangename samenwerking.

da Silva Cosme Olivier: Kinrooi, België, 30 mei 2019

D.S.C.O.

Van Gysel Frederik: Temse, België, 30 mei 2019

V.G.F



## Situering

Deze masterthesis kadert binnen het onderzoeksdomein 'Revalidatie bij inwendige aandoeningen'. Cardiovasculaire, pulmonale en metabole aandoeningen zijn de grote noemers binnen dit domein. Deze aandoeningen presenteren zich vaak gelijktijdig en bestaan in verschillende combinaties. De symptomen zijn uiteenlopend.

Een gemeenschappelijke factor van deze aandoeningen is de impact op de inspanningscapaciteit. Fysiologische parameters (bijvoorbeeld maximale zuurstopname ( $V'O_2$ piek)), geanalyseerd en geëvalueerd tijdens een maximale cardiopulmonaire inspanningstest (CPET), kunnen een verklaring bieden voor de afgenomen inspanningscapaciteit. Welk van de drie orgaansystemen (cardiovasculair, pulmonair en musculair) verantwoordelijk is voor de verminderde inspanningscapaciteit kan hiermee achterhaald worden.

Gezien deze masterthesis zich heeft toegelegd op patiënten met diabetes mellitus type II, luidt de onderzoeksvraag van de literatuurstudie als volgt: "Is een hoog intensief intervalprogramma (HIIT) superieur ten opzichte van een matig intensief continu programma (MIT) voor het verbeteren van de  $V'O_2$ piek?"

In deze masterthesis werd een protocol uitgevoerd waarbij de inspanningscapaciteit en cardiale functie bij patiënten met diabetes mellitus type II (T2DM) geëvalueerd werd. De onderzoekspopulatie werd willekeurig verdeeld in twee groepen waarvan beiden een trainingsinterventie uitvoerden. Twee verschillende trainingsprotocollen werden gehanteerd: een HIIT-programma en MIT-programma. In dit onderzoek werd nagegaan of trainingsinterventie de inspanningscapaciteit verbetert en of er een superieur effect aan een trainingsprotocol kan worden toegeschreven. Naast de inspanningscapaciteit werden ook de mogelijke effecten van training op systolische hartfunctie onderzocht.

Het onderzoek naar de effectiviteit van verschillende trainingsprotocollen helpt artsen, kinesitherapeuten en andere paramedici in het opstellen van een optimaal revalidatieprogramma voor de patiënt met T2DM. Het uitvoeren van een CPET evenals een echocardiografie maakt het mogelijk meer inzicht te verwerven in de wijze waarop het lichaam, en meer specifiek het hart, reageert op trainingsprogramma's. De opvattingen kunnen op deze manier geïmplementeerd worden in een multidisciplinair

revalidatieprogramma bij T2DM, met als doel een zo hoog mogelijke therapietrouw van de patiënt te bekomen. Ambulante revalidatieprogramma's met de hulp van Kinecoaches kunnen hiertoe bijdragen.

Deze masterthesis 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, onder supervisie van Prof. dr. D. Hansen en uitgevoerd door dra. L. Van Ryckeghem.

De masterthesis werd tot stand gebracht onder begeleiding van dra. L. Van Ryckeghem en onder supervisie van Prof. dr. D. Hansen. Deze thesis is een duo thesis waarbij het reeds bestaand studieprotocol (DCM-project) werd gehanteerd. Beide studenten hadden een klein aandeel in de rekrutering. Data-acquisitie werd grotendeels mogelijk gemaakt door de studenten in samenwerking met dra. L. Van Ryckeghem. De dataverwerking werd uitgevoerd in samenspraak met de begeleider. De masterthesis werd zelfstandig geschreven in overleg met dra. L. Van Ryckeghem.

## Inhoudsopgave

1. Abstract.....	5
2. Inleiding.....	7
3. Onderzoeksdesign en methodesectie.....	9
3.1. Studiedesign en participanten .....	9
3.2. Screening .....	12
3.2.1. Interview en vragenlijsten .....	12
3.2.2. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) scan.....	13
3.2.3. Veneus bloedonderzoek.....	13
3.2.4. Transthoracale Echocardiografie (TTE) .....	14
3.2.5. Cardiopulmonaire Inspanningstest (CPET) .....	15
3.3. Trainingsinterventie .....	17
3.3.1. MIT-programma .....	18
3.3.2. HIIT-programma .....	18
3.4. Uitkomstmaten.....	19
3.5. Data-analyse .....	19
4. Resultaten .....	21
4.1. Descriptieve karakteristieken .....	21
4.2. DEXA-scan.....	21
4.3. Veneuze bloedmarkers.....	21
4.4. Transthoracale Echocardiografie (TTE) .....	22
4.5. Cardiopulmonaire Inspanningstest (CPET) .....	22
4.6. Calorieverbruik .....	23
4.7. Therapietrouw.....	23
5. Discussie.....	25
5.1. Limitaties .....	29
5.2. Implicaties werkveld en verder onderzoek .....	30
6. Conclusie .....	31
7. Referenties.....	33
8. Bijlagen.....	37
Appendix 1: Goedkeuring Ethische Toetsingscommissie.....	45
Appendix 2: Nederlandstalige versie van de Short-form Health Survey (SF-36) .....	47



Appendix 3: Nederlandstalige versie van de Problem Areas In Diabetes vragenlijst (PAID) ...	51
Appendix 4: Inventarisatieformulier da Silva Cosme Olivier .....	53
Appendix 5: Inventarisatieformulier Van Gysel Frederik.....	55

## 1. Abstract

**Achtergrond:** Cardiale complicaties bij diabetes mellitus type 2 (T2DM) zijn een grote oorzaak van mortaliteit en morbiditeit. Aangezien aerobe capaciteit en levensverwachting in de T2DM populatie zijn verminderd, is levensstijlaanpassing van groot belang. Discussie over welke trainingvormen het meest efficiënt zijn, belet de optimalisering van een trainingsprogramma.

**Doelstellingen:** Deze pilootstudie tracht de effecten van twee trainingsprogramma's na te gaan: een hoog intensief intervalprogramma (HIIT) versus een matig intensief continu programma (MIT). Parameters met betrekking tot de inspanningscapaciteit (maximale zuurstofopname ( $V'O_2$ piek) en de hartfunctie (linkerventriculaire ejectiefractie (LVEF) en longitudinale vervorming (LS)) worden geanalyseerd.

**Participanten:** Zeventien goed-gecontroleerde (Hemoglobine van het type A1c (HbA1c) < 7%) patiënten met T2DM (18-71 jaar) werden geïncludeerd in de studie. Na de uitvoering van screeningstesten werden de patiënten gerandomiseerd over de twee trainingsgroepen: HIIT (n=10) en MIT (n=7). In de HIIT-groep werd twee drop-outs gerapporteerd. De patiënten traiden 3x per week gedurende 24 weken onder supervisie in het onderzoeksinstituut.

**Metingen:** DEXA-scans, veneuze bloedonderzoeken, transthoracale echocardiografieën (TTE) tijdens inspanning en maximale inspanningstesten werden uitgevoerd voor de start van het trainingsprogramma, na 12 weken training en na 24 weken training.

**Resultaten:** Na 24 weken training namen het maximaal bereikte wattage en  $V'O_2$ piek significant ( $p < 0.05$ ) toe in beide trainingsgroepen. Er werd geen significant verschil tussen de groepen geobserveerd. De hartfunctie (LVEF en LS) bleef in beide groepen vergelijkbaar voor de verschillende testmomenten. De vetmassa in de MIT-groep verbeterde significant ( $p < 0.05$ ) na 24 weken, maar was niet superieur ten opzichte van de HIIT-groep. De therapietrouw was in beide trainingsgroepen hoog, zonder verschil tussen HIIT en MIT (respectievelijk 96% en 99%).

**Conclusie:** De opgestelde trainingsprogramma's verbeterden de inspanningscapaciteit, zonder superieur effect van het HIIT-programma. De trainingsinterventie veroorzaakte geen wijziging in hartfunctie. Een grotere steekproefgrootte in verder onderzoek is nodig.



## 2. Inleiding

Volgens de meest recente cijfers van de Internationale Diabetes Federatie (IDF) had in 2017 ongeveer 1/11 personen van de volwassen wereldbevolking diabetes mellitus (DM). De IDF voorspelt tegen 2045 een verdere toename van dit aantal, hetgeen o.a. te wijten is aan een westerse levensstijl (IDF Diabetes Atlas).

Als metabole aandoening kenmerkt DM zich door chronische hyperglycemie en glucose-intolerantie. Ongeveer 90% van de totale diabetespopulatie lijdt aan diabetes mellitus type 2 (T2DM) (IDF Diabetes Atlas), het niet-insuline-afhankelijke subtype. Wegens het metabole karakter heeft T2DM een effect op verschillende lichaamsfuncties waardoor op lange termijn complicaties optreden, o.a. retinopathie en nefropathie ("Diagnosis and classification of diabetes mellitus," 2006). Cardiovasculaire aandoeningen (CVD) daarentegen, één van de voornaamste complicaties van DM, worden beschouwd als de hoofdoorzaak van mortaliteit en morbiditeit (Kannel & McGee, 1979).

Op cardiaal niveau kunnen zich drie complicaties voordoen: coronair arteriële aandoeningen (CAA), cardiale autonome neuropathie (CAN) en diabetes cardiomyopathie (DCM). In tegenstelling tot CAA en CAN, is DCM beperkt beschreven (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 arteriële hypertensie (AHT), CAA of andere cardiale aandoeningen zoals kleplijden. De veranderingen waargenomen in DCM resulteren in ongunstige linkerventriculaire remodelering (systolische en/ of diastolische dysfunctie) met een verminderde contractiele reserve en in cardiale hypertrofie (toegenomen spiermassa en dikte van de ventrikelwand) (Bugger & Abel, 2014; Jia, DeMarco, & Sowers, 2016; Mizamtsidi, Paschou, Grapsa, & Vryonidou, 2016). Het ontbreken van referentiewaarden, gradering van dysfunctie en hypertrofie bemoeilijkt het diagnosticeren van DCM. Bovendien bemoeilijkt bestaande AHT verdere diagnosestelling vanwege de relatief hoge prevalentie bij T2DM.

Gezien de cardiopulmonaire functie en inspanningscapaciteit bij T2DM patiënten vaak gereduceerd zijn, is het waardevol om hier een beeld van te krijgen door middel van een maximale inspanningstest (Cardiopulmonaire Inspanningstest, (CPET)). Deze gouden

standaard wordt gehanteerd, zowel ter functionele evaluatie als op prognostisch vlak (Balady et al., 2010; Guazzi et al., 2012; Mezzani et al., 2009).

Aerobe capaciteit, uitgedrukt in maximale zuurstofopname ( $V'O_2\text{max}$ ), is één van de sterkste predictoren op het vlak van cardiovasculaire gezondheid bij schijnbaar gezonde individuen (Arena, Myers, & Guazzi, 2010). De  $V'O_2\text{max}$  kan gereduceerd zijn als gevolg van CVD, daar deze de cardiale output (CO) tijdens inspanning beïnvloedt (Mezzani et al., 2009). Chronotrope incompetentie (CI), het onvermogen van de hartspier om tijdens inspanning sneller te contraheren, wordt binnen de DM-populatie geassocieerd met een verhoogd mortaliteitsrisico (Lauer, Okin, Larson, Evans, & Levy, 1996).

Grotere diagnostische accuraatheid kan bekomen worden wanneer gecombineerd met beeldvorming, hetgeen informatie oplevert omtrent de cardiale structuur (Balady et al., 2010). Stress echocardiografie wordt in toenemende mate gebruikt ter evaluatie van niet-ischemische hartaandoeningen zoals DCM. Deze techniek laat toe om gelijktijdig myocardiale functie en hemodynamica te onderzoeken (Lancellotti et al., 2017). De linkerventriculaire ejectionfractie (LVEF), het vermogen van het myocardium om bloed rond te pompen, neemt toe door aerobe training bij patiënten met hartfalen (Tucker et al., 2019). Studies omtrent cardiale functie in T2DM tijdens inspanning ontbreken (Lang et al., 2015).

Aangezien DM gekenmerkt wordt door inflammatoire processen kan een verhoogd gehalte van het inactief afsplitsproduct van het brain natriuretisch peptide (NT-proBNP) in het bloed gemeten worden. Het NT-proBNP gehalte neemt toe onder invloed van myocardiale stress en heeft een prognostische waarde bij hartfalen, CAA en kleplijden (Weber & Hamm, 2006).

Naast medicatie neemt fysieke activiteit een belangrijke rol in bij het T2DM management (Davies et al., 2018). De richtlijnen (Colberg et al., 2010b) bevelen een minimum aan van 150 minuten aerobe training per week ter optimale risicoreductie van CVD. Uit de studie van Mitranun, Deerochanawong, Tanaka, and Suksom (2014), die aan deze richtlijnen voldeed, blijkt dat zowel een matig intensief continu programma als een hoog intensief intervalprogramma van 12 weken effectief is in het verbeteren van de glycemische controle en  $V'O_2\text{max}$  bij T2DM. Verbeteringen werden groter bevonden bij het intervalprogramma. Dit superieure effect wordt niet door alle studies aangetoond (Francois & Little, 2017). Verdere studies zijn nodig alsook meer homogeniteit binnen de oefenprogramma's.

### **3. Onderzoeksdesign en methodesectie**

#### **3.1. Studiedesign en participanten**

Dit pilootonderzoek is een kleinschalige, gerandomiseerde gecontroleerde studie die werd opgezet om te bepalen wat de effecten zijn van een hoog intensief interval programma versus een matig intensief continu programma op de inspanningscapaciteit en hartfunctie van T2DM patiënten. Dit onderzoek maakte deel uit van de doctoraatstudie (DCM-project) van dra. L. Van Ryckeghem. Deze studie staat geregistreerd op [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT nummer: NCT03299790).

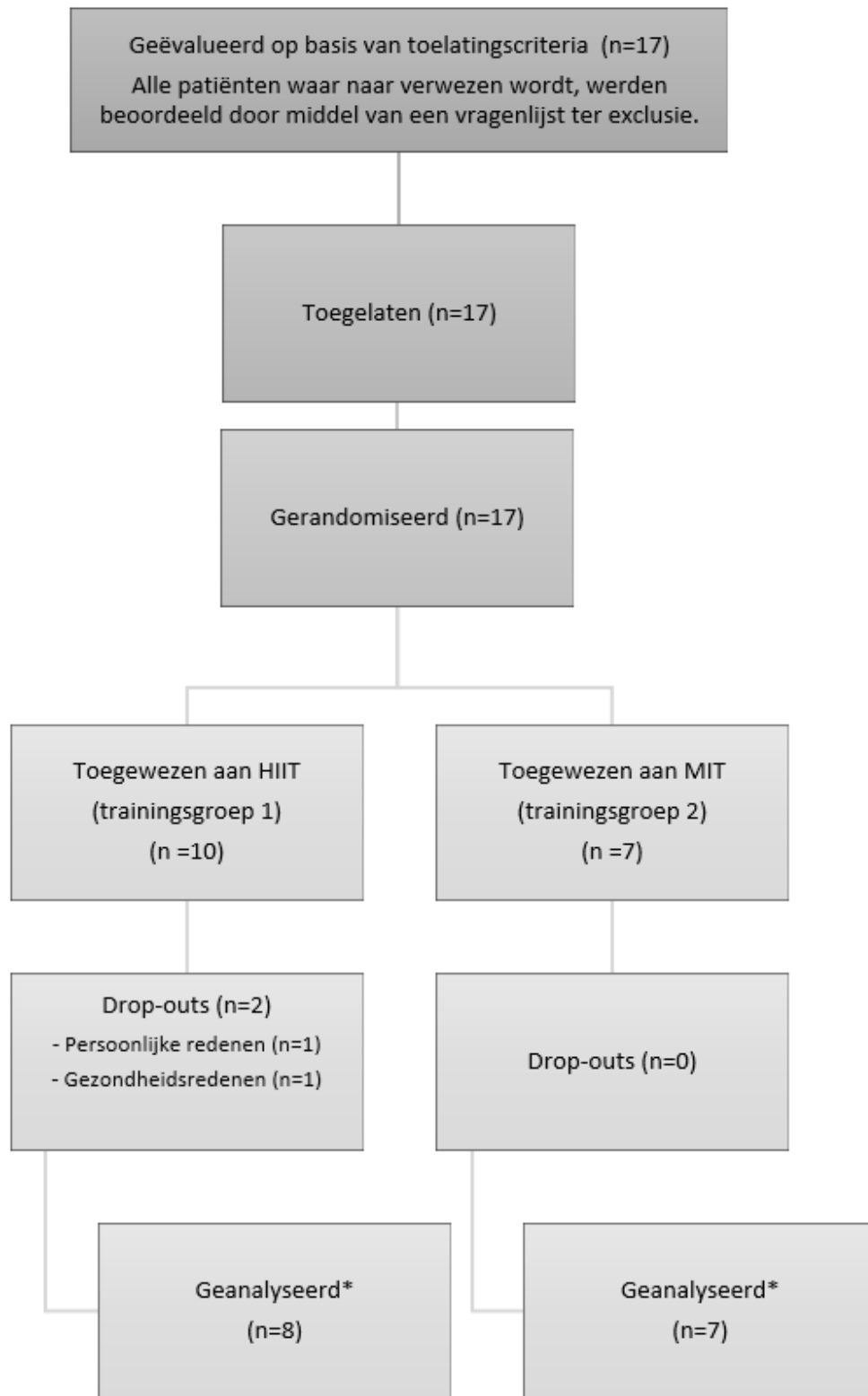
Op 25 september 2017 werd door de Ethische Toetsingscommissie Jessa de goedkeuring gegeven voor deze studie. De deelnemers werden tijdens de periode oktober 2017 - september 2018 gerekruteerd via verschillende kanalen, waar steeds informatie en contactgegevens werden voorzien: diabetesraadpleging in het Jessa Ziekenhuis (Hasselt - Virga Jesse), website van de Vlaamse Diabetes Liga, lokale huisartsen en de seniorenuniversiteit UHasselt.

Patiënten die voldeden aan de volgende criteria werden geïncludeerd: T2DM (Hemoglobine van het type A1c (HbA1c) > 6.5% en/of chronisch gebruik van glycemieverlagende medicatie), leeftijd 18-71 jaar, body mass index (BMI) > 20kg/m<sup>2</sup>, stabiele medicatie-inname voor minimum 3 maanden, geen andere chronische aandoeningen en toelating van de arts om een CPET uit te voeren. De exclusiecriteria waren: deelname aan een ander onderzoek, aanwezigheid van ferriprive anemie, chronisch arteriële aandoeningen, cardiale ischemie, hartklepaandoeningen en congenitale hartaandoeningen, neurologische-, pneumologische-, oncologische- en orthopedische aandoeningen en de aanwezigheid van diabetes complicaties (nefropathie en retinopathie). Patiënten die voldeden aan de toelatingscriteria op basis van een screeningsvragenlijst over medische voorgeschiedenis en medicatiegebruik werden geïncludeerd. Alle toegelaten patiënten gaven toestemming door middel van het ondertekenen van een toestemmingsformulier.

Tijdens de prerandomisatie periode werden een aantal onderzoeken uitgevoerd (zie infra). Indien een proefpersoon niet voldeed aan één van de criteria werd deze alsnog geëxcludeerd. Bij aanpassing van de medicamenteuze behandeling in de periode tussen inclusie en testing werden de inspanningstesten met drie maanden uitgesteld. Deze periode werd gehanteerd

daar ADA ("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016) deze tijd aanbevelen acht om de effectiviteit van de medicamenteuze behandeling te evalueren.

Na de screeningstesten werden de deelnemers door middel van gesloten enveloppen willekeurig verdeeld in twee trainingsgroepen: een hoog intensief interval programma (HIIT) en een matig intensief continu programma (MIT) (figuur 1). Blindering van de patiënten, evenals blindering voor de trainingsinterventie was niet mogelijk daar deze steeds gesuperviseerd werd.

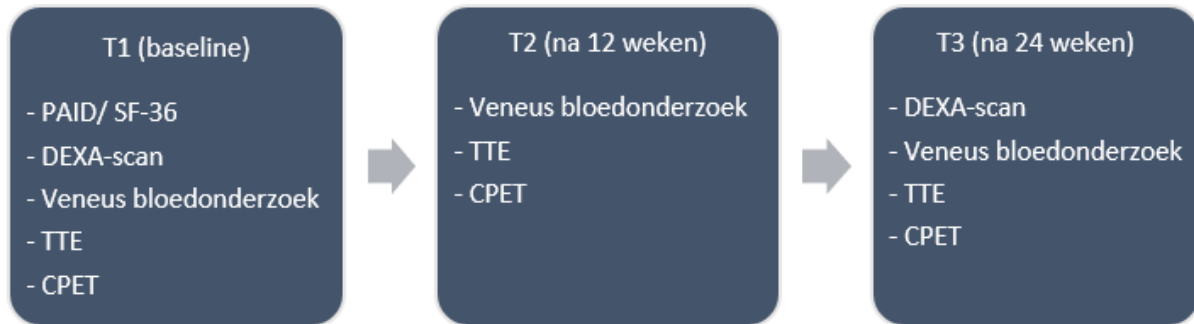


Figuur 1. Stroomdiagram randomisatie patiënten



### 3.2. Screening

Na ondertekening van het toestemmingsformulier werden een aantal screeningstesten uitgevoerd. Op deze manier werden beginwaarden van verschillende klinische parameters bekomen. Dit om vergelijking met de waarden na de interventieperiode mogelijk te maken.



Figuur 2. Overzicht testmomenten (T) MIT- en HIIT-groep

#### 3.2.1. Interview en vragenlijsten

Na het ondertekenen van het toestemmingsformulier werd gevraagd twee vragenlijsten in te vullen ter beoordeling van de gezondheidstoestand en de emotionele impact van DM.

De Nederlandstalige versie van de Short-Form-36 vragenlijst versie 2 (SF-36v2) werd afgenomen ter beoordeling van de algemene gezondheid. Deze vragenlijst bevat 36 vragen verdeeld over acht verschillende domeinen: fysiek functioneren, lichamelijke gezondheidsproblemen, lichamelijke pijn, algemene gezondheidsbeleving, vitaliteit, sociaal functioneren, emotionele problemen en algemeen geestelijke gezondheid (Aaronson et al., 1998). Er werd nog één extra domein 'gezondheidsverandering' toegevoegd. Dit domein is gebaseerd op vraag 2 van de RAND-36 en toont de mate van een stabiele gezondheid aan (Research Institute SHARE). De items worden gescoord op een nominale en ordinale schaal, waarna een deel van de ruwscores worden gedecodeerd. Vervolgens worden de itemscores gesommeerd en omgezet naar een 100-puntenschaal, waarbij een hogere score op een betere gezondheidstoestand duidt. De Nederlandstalige versie van de SF-36v2 heeft een hoge betrouwbaarheid en goede validiteit voor patiënten met chronische aandoeningen en kan zelfstandig worden ingevuld (Aaronson et al., 1998).

De Nederlandstalige versie van de Problem Areas In Diabetes Scale (PAID-vragenlijst) werd afgenomen ter beoordeling van de emotionele stress veroorzaakt door DM. Deze versie werd gevalideerd en consistent bevonden in een Belgische DM-populatie (Snoek, Pouwer,

Welch, & Polonsky, 2000). De PAID bevat 20 vragen waarbij elke vraag vijf antwoordmogelijkheden heeft. De scores worden gesommeerd tot een totaalscore op 100. Een hogere score wijst op meer emotionele stress veroorzaakt door DM. Deze vragenlijst werd gebruikt daar de ADA-richtlijnen aanbevelen deze populatie te screenen voor symptomen van depressie (Young-Hyman et al., 2016).

### **3.2.2. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) scan**

Ter bepaling van de lichaamssamenstelling werd gebruik gemaakt van een Dual-Energy X-ray Absorptiometry scan (DEXA-scan) (Fosbol & Zerahn, 2015). Dit gebeurde in het onderzoeksinstituut [Hologic Series Delphi-A Fan Beam X-ray Bone Densitometer, Vilvoorde, Belgium]. In de klinische setting wordt deze techniek vaak gebruikt en de blootstelling aan straling is een fractie van de gebruikte dosis bij een thoraxradiografie (Lee & Gallagher, 2008). De DEXA-scan werd aan het begin van de studie en na het trainingsprogramma uitgevoerd in nuchtere toestand. Dit om de invloed van voedingsstatus te voorkomen. Volgende parameters werden bepaald: BMI, lichaamsgewicht, vetmassa (g), vetvrije massa (botmineraaldensiteit (BMD) + spiermassa), totale massa en percentage vetmassa.

### **3.2.3. Veneus bloedonderzoek**

HbA1c en NT-proBNP, biomarkers die informatie geven over aspecten van DM en de hartfunctie werden via veneuze bloedstalen verzameld. Deze werden gemeten bij aanvang van de studie, na 12 weken training en 24 weken training ter evaluatie van de effecten van training. De veneuze bloedstalen werden geïncubeerd in het laboratorium van het Jessa Ziekenhuis (Hasselt – Virga Jesse) voorafgaand aan de Transthoracale Echocardiografie (TTE) omdat NT-proBNP tijdens inspanning kan verhogen.

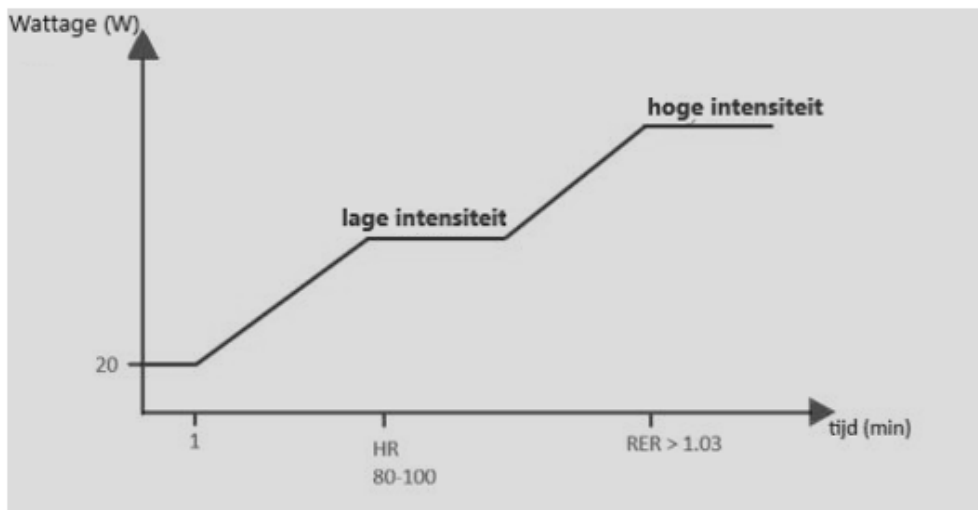
Als marker van glycemische waarden over een periode van 3 maanden wordt HbA1c gebruikt in de klinische praktijk ("Global guideline for type 2 diabetes," 2014). Aangezien deze marker geen informatie geeft over dagelijkse veranderingen in bloedglucosewaarden, zijn andere methoden nodig (Dailey, 2007). Bij tegenstrijdigheden werd de HbA1c geëvalueerd ter bevestiging van de diagnose van T2DM ("Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions," 2016).

Het NT-proBNP gehalte wordt gebruikt ter evaluatie van de systolische hartfunctie, dat lijkt te correleren met de echocardiografische bevindingen (longitudinale vervorming (LS)).

BNP-waarden verhogen tijdens inspanning, pieken meteen na inspanning en keren terug naar de oorspronkelijke waarden binnen het uur na inspanning. Fysiologische fluctuaties in BNP-waarden kunnen optreden tijdens inspanning. Er lijkt geen cumulatief effect te zijn op de BNP-vrijgave wanneer inspanning geleverd wordt op achtereenvolgende dagen (Aengevaeren et al., 2017). Daar NT-proBNP een langere halfwaardetijd heeft (120 minuten ten opzichte van 20 minuten bij BNP). NT-proBNP lijkt om deze reden meer robuust ter evaluatie van het effect van inspanning op BNP-synthese en -vrijgave (Gaborit et al., 2015). Acut hartfalen werd uitgesloten bij NT-proBNP waarden < 125 ng /L en chronisch hartfalen werd uitgesloten bij NT-proBNP waarden < 300 ng/L (Ponikowski et al., 2016).

#### **3.2.4. Transthoracale Echocardiografie (TTE)**

Na het verzamelen van de veneuze bloedstalen werd een TTE-evaluatie in rust uitgevoerd. Vervolgens werd de bloeddruk in rust bepaald met een automatische sphygmomanometer (Omrom M6, Hoofddorp, Nederland). Daarna werd de patiënt geïnstalleerd op een fietsergometer (CS 200 Ergo-Spiro, Schiller, Baar, Zwitserland), gefixeerd in semi-ruglig (Peteiro & Bouzas-Mosquera, 2010). De elektroden van een 12-afleidingen-ECG, een spirometer, sphygmomanometer en saturatiemeter (Pulse oximeter PM-60, Mindray, Shenzhen, China) werden bevestigd ter monitoring van de patiënt tijdens de TTE onder inspanning (stress-TTE). De patiënt verkreeg voorafgaand aan de TTE de nodige informatie over het verloop van de testprocedure. De stress-TTE werd volgens een standaard trapsgewijs inspanningsprotocol uitgevoerd. De stress-TTE begon aan 20 Watt en werd automatisch met 10 Watt per minuut opgedreven tot een hartslag 80-100 slagen per minuut was. De weerstand werd vastgelegd en een eerste evaluatie (lage intensiteit) met contrastvloeistof (gelofusine) werd uitgevoerd. Vervolgens werd de weerstand verder opgebouwd tot submaximale inspanning was bereikt: respiratory exchange ratio (RER) 1.03. Een tweede evaluatie (hoge intensiteit) werd uitgevoerd.



*Figuur 3. Inspanningsprotocol stress-TTE*

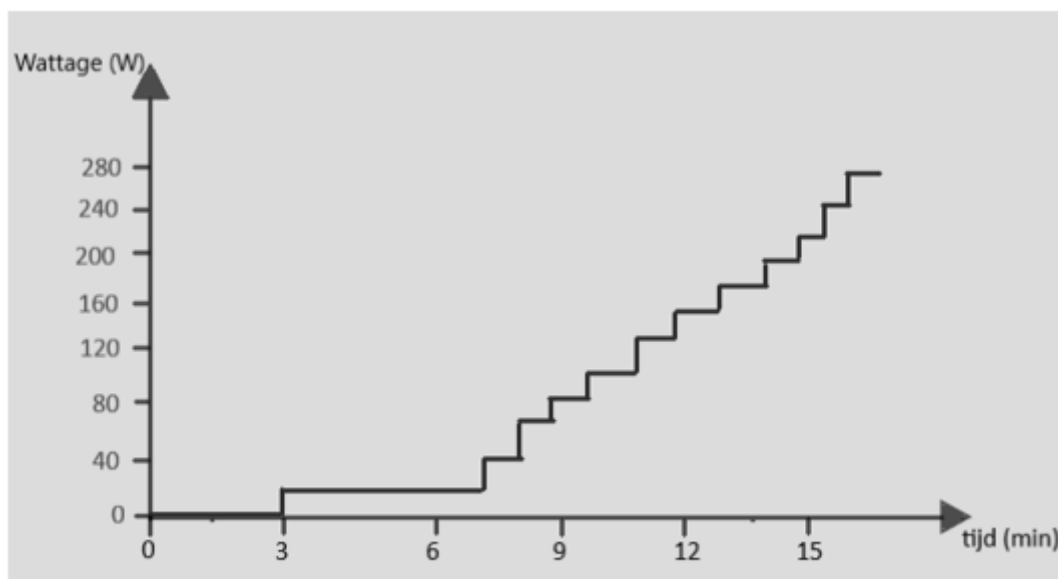
Opmerking: start aan 20W, vervolgens 10W/min; lage intensiteit, plateau voor eerste evaluatie; hoge intensiteit, plateau voor tweede evaluatie; HR, hartslag; RER, respiratory exchange ratio

Naast de evaluatie van algemene cardiovasculaire parameters (bloeddruk, hartslag, zuurstofsaturatie ( $SpO_2$ ) aan het begin en einde van elke fase werd het bereikte wattage tijdens beide fasen genoteerd. Er werd een beoordeling gemaakt van de systolische hartfunctie: LVEF (%) en LS. De LVEF, het percentage bloed verzameld in het linkerventrikel dat naar het lichaam gepompt kan worden, heeft normaliter een waarde  $\geq 50\%$ . Waarden onder deze grens kunnen wijzen op hartfalen (Ponikowski et al., 2016). De LS, de ratio van de lengteverandering van het linkerventrikel ten opzichte van de oorspronkelijke lengte, ligt gemiddeld rond 20%. Een waarde  $< 15\%$  in rust werd als afwijkend beschouwd (Mirea, Duchenne, & Voigt, 2016). De echocardiografieën werden uitgevoerd door een cardioloog en beoordeeld door de onderzoeker.

### **3.2.5. Cardiopulmonaire Inspanningstest (CPET)**

De patiënten voerden aan het begin van de studie, na 12 weken en na 24 weken een CPET uit. Dit ter beoordeling van de invloed van beide trainingsprogramma's op de inspanningscapaciteit. De CPET werd uitgevoerd in het Revalidatie en Gezondheidscentrum van het Jessa Ziekenhuis (Virga Jesse – Hasselt). Allereerst werd de bloedglucose gemeten door een vingerprik en met glucosemeter (Accu-Check, Aviva, Vilvoorde, België) om de veiligheid van de patiënt te garanderen. Bij hyperglycemie (bloedglucose  $\geq 300$  mg/dL) werd de test uitgesteld tot normalisering van de bloedglucosewaarden. In het geval van hypoglycemie (bloedglucose  $< 100$  mg/dL) (Colberg et al., 2010a) werd

koolhydraatsupplementatie aangeboden. Om de invloed van de voedingsstatus op de bloedglucosewaarden te bepalen, werd systematisch gevraagd naar de laatste maaltijd van de patiënt. Dit om abnormale waarden te kunnen verklaren. Vervolgens werd de patiënt geïnstalleerd op de fietsergometer. Een 12-afleidingen-ECG werd gebruikt ter monitoring van het hart. Er werd ook een zuurstofsaturatiemeter (Nonin, Minnesota, VS) en spirometer (Jaeger Oxycon, Acertys, Aartselaar, België) aangebracht. Een gradueel opgebouwde inspanningstest werd als protocol gehanteerd. Er werd gestart met drie minuten rust en drie minuten opwarming aan 20 Watt. Hierna werd de weerstand opgebouwd met 20 Watt per minuut. De CPET werd beëindigd op het moment dat de deelnemer aangaf te stoppen, de trapfrequentie van 60 omwentelingen per minuut (rpm) niet meer behouden kon worden en/of wanneer indicaties werden waargenomen om de CPET te beëindigen (o.a. duizeligheid, ernstige desaturatie ( $SpO_2 < 80\%$ ) in combinatie met ernstige hypoxemie en complexe ectopie) ("ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing," 2003).



Figuur 4. Inspanningsprotocol CPET

De volgende continue uitkomstmaten werden gemeten: piek zuurstofopname ( $V'O_2$ piek), piek geproduceerde hoeveelheid koolstofdioxide ( $V'CO_2$ piek), RERmax en zuurstofpuls ( $O_2/HR$ ). Het maximale wattage ( $W_{max}$ ) dat de deelnemer kon fietsen werd genoteerd. De bloeddruk werd om de twee minuten manueel bepaald met een sphygmomanometer (WelchAllyn, Adult 11, New York, VS) en stethoscoop (Littmann, 3M, New York, VS) ter monitoring van de patiënt. Voor en onmiddellijk na de CPET werd een BORG-score (score tussen 1 en 10) bevroegd betreffende de vermoeidheid in de benen en de mate van dyspneu. Een hogere score wijst op

meer vermoeidheid en/ of dyspneu. De CPET-resultaten werden eveneens gebruikt voor het afstellen van het trainingsprogramma.

### **3.3. Trainingsinterventie**

Na het doorlopen van de verschillende screeningstesten en na randomisatie in één van de twee interventiegroepen, werd het trainingsprogramma gestart. Het programma bestond uit 24 weken gesuperviseerde fietstraining aan een frequentie van drie sessies per week daar dit wordt aanbevolen voor T2DM patiënten (Marwick et al., 2009).

Trainingsgroep 1 voltooide een HIIT-programma en trainingsgroep 2 een MIT-programma. Het MIT-programma werd opgesteld als een isocalorisch trainingsprogramma en diende als een controlegroep. Dit maakt een adequate vergelijking van beide trainingsprotocollen mogelijk (Pattyn et al., 2016). Het isocalorisch aspect werd gecontroleerd door het calorieverbruik gemeten door het trainingsapparaat (New bike exc 500, Technogym, Capelle aan den IJssel, Nederland).

Bij aanvang en op het einde van de training werd systematisch de bloedglucose bepaald door een vingerprik om de patiëntveiligheid te garanderen. Bij bloedglucosewaarden > 300 mg/dL of < 70 mg/dL werd de trainingssessie uitgesteld. Bij hypoglycemie werd koolhydraatsupplementatie aangeboden. Aandacht was vereist voor een mogelijke hyperglycemische toestand in de HIIT-groep, daar hoog intensieve activiteiten de bloedglucose kunnen doen toenemen (Young-Hyman et al., 2016). Dit komt echter vaker voor bij T1DM patiënten. Daarnaast werd de laatste maaltijd bevroegd, hetgeen een verklaring zou kunnen bieden voor abnormale bloedglucosewaarden. De trainingsintensiteit werd gestandaardiseerd door middel van continue hartslag monitoring (Polar, Oy, Finland). Er werd gefietst op basis van het percentage van de maximale hartslag (HRmax). In de HIIT-groep werd de weerstand tijdens de intervallen berekend op basis van het maximale bereikte wattage tijdens de CPET. Een training bestond uit drie delen: een opwarming, de eigenlijke training (vanaf week 3 interval en recuperatie in de HIIT-groep) en een cooling-down. De opwarming van 5 minuten werd gefietst tot 60-70% HRmax aan 70 rpm. Tijdens de cooling-down van 5 minuten werd gefietst tot 60-70% HRmax aan 50 rpm. Een verschillende intensiteit werd opgelegd aan beide trainingsgroepen (zie infra). De hartslag, het percentage van de maximale hartslag, het percentage van de gemiddelde hartslag en de verschillende trainingszones werden gemonitord door applicatie voor hartslagregistratie (Polar Team App, Polar, Oy,

Finland). Dit met behulp van een tablet (Ipad Air 2, Apple, Cork, Ierland). De weerstand kon op deze manier aangepast worden zodat er gefietst werd aan het opgelegde percentage van de HRmax. Na de trainingssessie werden het aantal verbruikte calorieën en de afstand genoteerd. Ter individuele aanpassing van het trainingsprogramma werd na 12 weken een CPET uitgevoerd. Naast de bekomen data via de hartslagregistratie, werd op een standaard sjabloon het hoogst behaalde %HRmax genoteerd voor elke fase binnen een trainingssessie. Daarnaast werd het niveau geregistreerd overeenkomstig met een bepaald wattage.

### **3.3.1. MIT-programma**

Het matig intensief continu trainingsprogramma in deze studie bestond uit drie uithoudingstrainingen per week gedurende 24 weken. In fase 1 (week 1-2) begon de trainingssessie met een opwarming (60-70% HRmax) van 5 minuten. Dit werd gevolgd door 30 minuten aan matige intensiteit (70-80% HRmax). De trainingssessie werd beëindigd met een cooling-down van 5 minuten. Vanaf week 3 duurde de training 35 minuten, met een totale duur van 45 minuten. Vanaf week 13 was de totale duur 50 minuten.

### **3.3.2. HIIT-programma**

Het hoog intensief interval trainingsprogramma werd opgesteld naar de studie van Mitranun et al. (2014). Dit programma duurde 12 weken en werd verdeeld in drie fasen (fase 1: week 1-2, fase 2: week 3-6, fase 3: week 7-12). Het trainingsprogramma in deze studie daarentegen duurde 24 weken, waardoor er nog een vierde fase aan werd toegevoegd: week 13-24. In fase 1 was de training hetzelfde als in het MIT-programma (zie supra). Na opwarming startten de trainingssessies in fase 2 met zes intervallen van één minuut aan hoge intensiteit (90% HRmax), afgewisseld met een recuperatie van vier minuten aan matige intensiteit (70-80% HRmax). De trainingssessie werd beëindigd met een cooling-down. In fase 2 duurde een trainingssessie 40 minuten. De trainingssessies in fase 3 werden aan dezelfde intensiteit als in fase 2 gefietst, maar met zeven intervallen. De totale duur van een trainingssessie was 45 minuten. In de laatste fase werd nog één interval toegevoegd aan het trainingsprogramma, met een totale duur van 50 minuten.

De intensiteit werd verlaagd wanneer na twee minuten recuperatie geen 70-80% HRmax werd bereikt. De trainingsintensiteit werd gestandaardiseerd door continue hartslag monitoring

(Polar, Oy, Finland). Na 12 weken werd een CPET uitgevoerd ter aanpassing van het trainingsprogramma.

### **3.4. Uitkomstmaten**

Het hoofddoel van deze studie was het evalueren van de effecten van een HIIT-programma op de inspanningscapaciteit en systolische hartfunctie van T2DM patiënten in vergelijking met een MIT-programma. Continue uitkomstmaten van de CPET en stress-TTE werden bekomen. De primaire uitkomstmaten zijn: HRmax (slagen/min),  $V'O_2$ piek,  $V'CO_2$ piek, RERmax,  $O_2/HR$ , Wmax, systolische bloeddruk (SBD), diastolische bloeddruk (DBD), LVEF en LS.

Secundaire uitkomstmaten zijn: BORG-score voor vermoeidheid en dyspneu, NT-proBNP, HbA1c, bloedglucose, zuurstofsaturatie (% zuurstof in het bloed) ( $SpO_2$ ), lichaamssamenstelling en therapietrouw.

### **3.5. Data-analyse**

De verkregen data werden geëxporteerd naar Excel (Microsoft Office Professional Plus 2016, version 1091). JMP 14 voor Windows (SAS Institute Inc., US) werd gebruikt ter analyse van de uitkomstmaten. Ter controle van de normale verdeling werden de variabelen geanalyseerd door middel van visuele (histogrammen en waarschijnlijkheidsgrafieken) en analytische methoden (Shapiro-Wilk W-test). Homoscedasticiteit werd gecontroleerd door middel van de Brown-Forsythe test. De uitkomstmaten worden voorgesteld met gemiddelde ( $\bar{X}$ ) en standaarddeviatie (SD). Frequentietabellen werden toegepast op nominale variabelen. Gepaarde T-testen werden gebruikt ter vergelijking van de metingen van het bloedonderzoek, DEXA-scan, CPET en TTE voor de trainingsprogramma's, na 12 weken en na 24 weken training binnen een groep. Indien geen normale verdeling van data werd de Wilcoxon Signed Rank Test gehanteerd. De verschillen tussen de groepen werden geanalyseerd door middel van niet-gepaarde T-testen. Indien niet normaal verdeeld werd de Wilcoxon Exact Test gebruikt. Om de kans op toevallig significante verschillen te excluderen werd de Bonferroni-correctie toegepast. Een p-waarde  $< 0.05$  werd beschouwd als statistisch significant.





## **4. Resultaten**

### **4.1. Descriptieve karakteristieken**

In totaal namen vijftien T2DM patiënten deel aan het onderzoek, waarvan acht in de HIIT-groep en zeven in de MIT-groep. In elke trainingsgroep nam één vrouw deel aan het onderzoek. De leeftijd in de MIT-groep was gemiddeld hoger dan die in de HIIT-groep. Het aantal patiënten met een rookverleden was hoger in de HIIT-groep (5/8) dan in de MIT-groep (3/7). Een familiale voorgeschiedenis van T2DM was meer aanwezig in de MIT-groep (5/7). De patiënten in beide groepen namen ter controle van T2DM verschillende soorten medicatie. Cholesterolverlagende middelen werden, met uitzondering van één patiënt, door iedereen in de MIT-groep genomen en door de helft van de patiënten in de HIIT-groep. Enkel in de HIIT-groep werden door twee patiënten bètablockers (ter verlaging van de bloeddruk) genomen. In de MIT-groep werd een hogere PAID-score. De PAID werd door één patiënt van de HIIT-groep niet ingevuld. De levenskwaliteit (SF-36) vertoonde geen significante verschillen tussen de groepen (tabel 1).

### **4.2. DEXA-scan**

De DEXA-scan werd uitgevoerd aan de start van het trainingsprogramma (T1) en na 24 weken training (T3). De trainingsgroepen waren aan de start van het programma vergelijkbaar voor alle parameters.

In de HIIT-groep werden tussen T1 en T3 geen significante verschillen gevonden. In de MIT-groep werd na 24 weken training een significante afname bekomen voor lichaamsgewicht, BMI, vetmassa (g), totale massa en percentage vetmassa (tabel 2).

In tabel 3 werd het verschil tussen T1 en T3 vergeleken tussen beide groepen. Bij deze analyses werden geen significante verschillen waargenomen, wel was er een trend naar een afname in vetmassa (g) ( $p = 0.051$ ).

### **4.3. Veneuze bloedmarkers**

De veneuze bloedmarkers werden gemeten aan de start van het trainingsprogramma (T1), na 12 weken training (T2) en na 24 weken training (T3). Voor de start van het trainingsprogramma werden er geen significante verschillen gevonden tussen de groepen.

In tabel 4 is er voor de HIIT-groep een significante toename ( $p = 0.049$ ) in HbA1c tussen T2 en T3. In de MIT-groep werd er voor HbA1c een significante afname waargenomen tussen de start en na 12 weken training. In beide trainingsgroepen werden er voor NT-proBNP geen significante verschillen vastgesteld.

Bij het vergelijken van de waarden tussen de verschillende tijdstippen werden er geen significante verschillen vastgesteld tussen beide groepen.

#### **4.4. Transthoracale Echocardiografie (TTE)**

De data uit de TTE werden voor 13 patiënten geanalyseerd. Aan de start van het programma (T1) was er in elke trainingsgroep één patiënt met een lichaamsgewicht  $> 125\text{kg}$ . Dit maakte de uitvoering van een TTE onmogelijk omwille van beperkingen aan de apparatuur. Voor T2 en T3 geldt hetzelfde, hierdoor zijn er geen TTE-waarden beschikbaar.

Bij de start van het programma werden geen verschillen waargenomen tussen de trainingsgroepen voor LVEF en LS. De LVEF in rust vertoont een significante afname in de MIT-groep ( $p = 0.026$ ) tussen 12 en 24 weken training. Verder werden voor LVEF geen significante verschillen gevonden binnen de HIIT- en MIT-groep. Het MIT-protocol toont een significante afname ( $p = 0.029$ ) van de LS tijdens hoge intensiteit. Er werden geen significante verschillen gevonden in de HIIT-groep (tabel 6).

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de trainingsprogramma's voor LVEF en LS (tabel 7).

#### **4.5. Cardiopulmonaire Inspanningstest (CPET)**

Bij de start van de trainingsprogramma's werd een significant verschil ( $p < 0.05$ ) gevonden in het maximaal bereikte wattage. In de HIIT-groep werd 205 W gefietst in vergelijking met 157 W in de MIT-groep. De andere parameters gemeten tijdens CPET aan de start verschilden niet significant tussen de groepen. Wegens ziekte van één patiënt in de MIT-groep tijdens T2 ontbreken data van deze CPET.

In de HIIT-groep was er een significante toename in het maximaal bereikte wattage en SBDmax tussen de start en na 24 weken training. Er werd een significante afname voor  $\text{SpO}_2$  aan het einde van de CPET gevonden. De toename voor  $\text{V}'\text{CO}_2$ piek tussen T2 en T3 en tussen T1 en T3 werd significant bevonden. Tussen de start en na 24 weken training was er eveneens een significante toename in de  $\text{V}'\text{O}_2$ piek in de HIIT-groep.

In de MIT-groep was er tussen elk testmoment een significante toename in het maximaal bereikte wattage. Aan het einde van de CPET was er een significante afname van de SpO<sub>2</sub>. De SBDrust in de MIT-groep vertoonde een significante afname ( $p = 0.020$ ) tussen week 12 en week 14. De V'CO<sub>2</sub>piek tussen T2 en T3 en tussen T1 en T3 was significant toegenomen. Tussen de start en na 24 weken training was er eveneens een significante toename in de V'O<sub>2</sub>piek in de MIT-groep. De RERmax was tussen de start en na week 12 significant gedaald en tussen week 12 en week 24 significant toegenomen in de MIT-groep. In de MIT-groep werd eveneens een significante toename in O<sub>2</sub>/HR tussen T1 en T2 en tussen T1 en T3. Er werden geen significante veranderingen waargenomen binnen de groepen voor DBD, BORG vermoeidheid, BORG dyspneu,  $\Delta$  bloedglucose en HRmax.

Tussen 12 en 24 weken training was er tussen de trainingsgroepen een verschil in het maximaal bereikte wattage ( $p = 0.036$ ), in het voordeel van de MIT-groep. De RERmax was significant verschillend tussen week 12 en week 24. Voor een gedetailleerd overzicht van de waarden wordt verwezen naar tabel 8 en tabel 9 in bijlagen.

#### **4.6. Calorieverbruik**

Het MIT-programma werd opgesteld met als doel een isocalorisch oefenprogramma te zijn om de vergelijking met het HIIT-protocol zo adequaat mogelijk uit te voeren. In de HIIT-groep werden er gemiddeld 347 kilocalorieën (Kcal) verbruikt in vergelijking met 284 Kcal in de MIT-groep. Gemiddeld werd er significant ( $p = 0.022$ ) meer energie verbruikt in de HIIT-groep (tabel 10).

#### **4.7. Therapietrouw**

De oefenprogramma's omvatten in totaal 72 trainingssessies per patiënt. In de HIIT-groep werden 96% van alle trainingssessies voltooid, dit in vergelijking met 99% in de MIT-groep. In de HIIT-groep kon één patiënt omwille van persoonlijke redenen niet deelnemen aan 18 trainingssessies.



## 5. Discussie

Het doorbreken van het sedentair gedrag alsook het sporten nemen een prominente rol in bij de behandeling en opvolging van T2DM patiënten. De inhoud van trainingsprogramma's (duur, frequentie en intensiteit) vertoont echter veel heterogeniteit, hetgeen een gestandaardiseerde implementatie hiervan in de zorg voor T2DM bemoeilijkt. De kinesitherapeut kan hier een belangrijke rol in spelen door trainingsprogramma's aan te brengen en op te volgen. Aansluitend zou de kinesitherapeut de resultaten kunnen terugkoppelen naar de behandelende arts, hetgeen zou kunnen leiden tot optimalisatie van het bewegingsgedrag bij T2DM patiënten.

Onderzoek binnen T2DM rapporteert een verminderde aerobe capaciteit, een lagere levensverwachting en chronotrope incompetentie (Harber et al., 2017; Keytsman, Dendale, & Hansen, 2015). De focus tijdens recente studies werd gelegd op verschillende trainingsvormen, daar fysieke activiteit de inspanningscapaciteit alsook de levensduur kan verbeteren (Reimers, Knapp, & Reimers, 2012). Onderzoek naar de effectiviteit van de aerobe training plaatst intervaltraining en uithoudingstraining steeds vaker tegenover elkaar (Karlsen, Aamot, Haykowsky, & Rognmo, 2017; Milanovic, Sporis, & Weston, 2015; Mitranun et al., 2014). Mitranun et al. (2014) toonde een superieur effect van het hoog intensief intervalprogramma aan voor het verbeteren van de  $V'O_2max$ . In de huidige studie werd dit effect niet aangetoond. Eveneens werd een significante verbetering pas bekomen na 24 weken. Ondanks de aanwezige verbetering na 12 weken training in de studie van Mitranun et al. (2014), zou het verschil tussen de studies verklaard kunnen worden door de trainingsvorm en steekproefgrootte. In de studie van Mitranun et al. (2014) werd loopbandtraining toegepast in plaats van fietstraining en werden meer patiënten geïncludeerd. Dit laatste verhoogt de statistische power van het onderzoek. Winding et al. (2018) rapporteerde na 11 weken training een significante toename van de  $V'O_2$ piek bij twee isocalorisch opgestelde programma's: uithoudingstraining en intervaltraining. De  $V'O_2$ piek was significant hoger in de HIIT-groep. Deze bevinding staat in contrast met de huidige studie waarbij er geen verschil werd vastgesteld tussen de trainingsgroepen. De studie van Hollekim-Strand et al. (2014) rapporteerde ook een significante verbetering van de  $V'O_2$ piek na 12 weken intervaltraining. In deze studie werd het isocalorisch aspect van de trainingsprogramma's niet vermeld.

De  $V'O_2$ piek in de HIIT-groep, die bij aanvang van het oefenprogramma niet significant hoger was, verklaart mogelijks het verschil in maximaal bereikte wattage. De voorspelde

V'O<sub>2</sub>piek vertoonde in de HIIT-groep drie extreem hoge waarden (140%, 149% en 160%). Dit kan een reden zijn voor het verschil in maximaal bereikte wattage gemeten voor de start van het programma. Het verschil kan niet verklaard worden op basis van genderverschillen, BORG vermoeidheid of BORG dyspneu. Ongeacht het niet-significante verschil in leeftijd waren er in de MIT-groep vier patiënten  $\geq 70$  jaar, in tegenstelling tot één patiënt in de HIIT-groep. De niet-significante verschillen in gewicht en BMD + spiermassa zouden ook kunnen bijdragen aan het verschil in het maximaal bereikte wattage, al dan niet in combinatie met de V'O<sub>2</sub>piek en leeftijd. Over de verschillende testmomenten zien we een verbetering van het maximaal bereikte wattage, ongeacht het trainingsprogramma. In het MIT-programma werd een grotere toename van het maximaal bereikte wattage waargenomen over de trainingsperiode heen (T2-T3), hetgeen verklaard kan worden door de lagere beginwaarde. De bekomen veranderingen in de V'O<sub>2</sub>piek waren voor beide groepen vergelijkbaar, maar niet in het maximaal bereikte wattage.

Verder werd er een significant verschil bekomen in SpO<sub>2</sub> tussen T1 en T2 in beide groepen. Ongeacht de significante bevindingen kan dit verworpen worden, daar de SpO<sub>2</sub> boven de grens van 95% ligt (Brown, Manring, Kornegay, & Prasad, 1996). Daarnaast werd in deze studie een afname van SBDrust en toename van SBDmax waargenomen. Algemeen wordt aangenomen dat training in deze positieve bloeddrukverandering resulteert (Pan et al., 2018). Ook werd in beide groepen een verbetering waargenomen in de O<sub>2</sub>/HR, significant in de MIT-groep en rand niet-significant in de HIIT-groep. Deze verbetering kan verklaard worden door een toegenomen V'O<sub>2</sub>piek. Meer efficiënt transport van zuurstof in het bloed zal logischerwijs resulteren in een betere zuurstofopname.

Bij het evalueren van de hartfunctie via TTE werden geen verschillen gevonden tussen de groepen voor LVEF en LS. Over de testmomenten heen bleven deze waarden (uitgezonderd T2-T3 in de MIT-groep) ongewijzigd. De LS in rust was  $< 16\%$  en wijst op een afwijkende systolische functie van het linkerventrikel (LV) (Dalen et al., 2010). Uit vergelijking met het DCM-project blijkt dat de LS niet afwijkend is bij een gezonde populatie, hetgeen de subtiele afwijkingen van systolische dysfunctie bevestigt. Bij T2DM patiënten wordt eerst diastolische dysfunctie verwacht en daarna pas systolische dysfunctie (Murarka & Movahed, 2010). De studie van Hollekim-Strand et al. (2014) daarentegen rapporteerde een significante verbetering in LS voor de HIIT-groep na 12 weken training. De matig intensieve continue

training in deze studie resulteerde niet in een verbetering van de LS. Bij een andere cardiale patiëntenpopulatie (CAA) werd in de studie van Van De Heyning et al. (2018) voor LS geen verbetering aangetoond na drie maanden training, zowel bij HIIT als MIT. Aangezien referentiewaarden ontbreken, kan geen uitspraak gedaan worden over de toenemende LS-waarden tijdens inspanning.

Beide groepen vertonen een LVEF < 50%, hetgeen betekent dat de grenswaarde voor een normale systolische functie wordt overschreden. Recente studies verwijzen echter wel naar een grijze zone: LVEF 40-49% (Ponikowski et al., 2016). De onderzoekspopulatie van deze studie zou geïnclassificeerd kunnen worden als hartfalen met een EF tussen 40-49%. Voor het stellen van deze diagnose dient echter rekening gehouden te worden met meerdere aspecten (voorgeschiedenis, symptomen, verhoogde waarden van natriuretische peptiden en een additionele hartaandoening) (Ponikowski et al., 2016). De LVEF in beide groepen wijzigde niet onder invloed van training, dit in tegenstelling tot de bevindingen van Cassidy et al. (2016). Een HIIT-programma van twaalf weken resulteerde in een significante verbetering van de LVEF. Van De Heyning et al. (2018) rapporteert geen verbetering van de LVEF.

De studie van Verboven et al. (2019) suggereert dat zowel HIIT als MIT effectief zijn in het verbeteren van de systolische hartfunctie. De controverse omtrent de trainingseffecten op de systolische hartfunctie worden in de huidige studie bevestigd. De afwijkende LVEF- en LS-waarden wijzen mogelijk op een achteruitgang van de systolische hartfunctie in T2DM. Door het ontbreken van een grotere onderzoekspopulatie kan dit nog niet bevestigd worden in deze studie.

Het gehalte NT-proBNP lag in de MIT- en HIIT-groep onder de grens van 125 ng/L. Dit bevestigt normaliter de afwezigheid van hartfalen. De HbA1c waarde was vergelijkbaar in beide trainingsgroepen en verbeterde door training. De overschreden normwaarden (3.0 - 6.0%) komen overeen met de verhoogde glycemiewaarden aanwezig bij T2DM (IDF Diabetes Atlas).

De lichaamssamenstelling in de MIT-groep veranderde significant in vergelijking met de HIIT-groep. Het lichaamsgewicht, BMI, vetmassa (gram), totale massa en het percentage vetmassa zijn na 24 weken matig intensief continue training significant afgenomen. Tussen de groepen is er geen verschil, hoewel er voor vetmassa (gram) een trend naar significantie is. De studie van Igarashi, Akazawa, and Maeda (2019) toont aan dat matig intensief continue training de



ideale trainingsvorm is ter verbetering van het lipiden- en lipoproteïnegehalte. Het volume van de matig intensief continue training ( $\geq 150$  min/ week) is analoog aan de huidige studie.

Het adequaat vergelijken van de twee trainingsprogramma's door middel van het isocalorisch aspect is niet mogelijk. De MIT-groep, opgesteld als controlegroep, verbruikt significant minder energie tijdens een trainingssessie. Een verklaring voor dit verschil kan gevonden worden in de opstelling van beide oefenprogramma's. Bij de intervallen in de HIIT-groep is rekening gehouden met het maximaal bereikte wattage tijdens de CPET. In de MIT-groep werd de trainingsintensiteit vastgelegd op 70-80% HRmax. Ondanks een significant hoger calorieverbruik in de HIIT-groep werd er geen grotere toename in  $V'O_2$ piek geobserveerd, dit tegen de verwachtingen in (Ando, Piaggi, Bogardus, & Krakoff, 2019).

Deze studie presenteert zich met een uitstekende therapietrouw. Studies met een hoge therapietrouw zijn beperkt. In de studie van Hansen et al. wordt 34% drop-out gerapporteerd. Twee drop-outs werden gerapporteerd in de huidige studie alvorens het oefenprogramma werd gestart. Eénmaal gestart, voltooide elke patiënt het trainingsprogramma in de huidige studie. Het gegeven dat de studie van Hansen et al. uitgevoerd werd in hetzelfde onderzoeksinstituut, met dezelfde apparatuur, versterkt deze bevinding. De vraag dient gesteld te worden of de therapietrouw te wijten is aan het trainingsprogramma, al dan niet aan psychosociale aspecten van de trainingssessie. Het sociaal aspect tijdens de trainingen zou een externe motivator kunnen zijn voor de patiënt. Hetzelfde is van toepassing voor de bekomen trainingseffecten. Het blijft de vraag of de verbeterde inspanningscapaciteit uitsluitend te wijten is aan de behandeling. Het includeren van een derde groep, met een niet-gesuperviseerd oefenprogramma (in de thuissituatie), zou het mogelijke placebo-effect van sociaal contact kunnen uitsluiten.

Een grotere toename in de  $V'O_2$ piek is dus niet afhankelijk van het trainingsprogramma. Zowel een matig intensief continu programma als een hoog intensief intervalprogramma kunnen gebruikt worden. Het algemeen belang van fysieke activiteit wordt hiermee bevestigd. De verminderde systolische hartfunctie gezien in deze onderzoekspopulatie blijft onveranderd na het volgen van de trainingsprogramma's.

### 5.1. Limitaties

Deze studie heeft enkele limitaties. Allereerst werden er in dit onderzoek 15 patiënten geanalyseerd, hetgeen wijst op een kleine steekproefgrootte. Dit resulteert in een beperkte statistische power. Het is van belang om nogmaals, naar de interpretatie van de bekomen resultaten, te vermelden dat dit onderzoek een pilootstudie is. Ten tweede waren de geïnccludeerde patiënten fysiek actief en ondervonden weinig emotionele stress ten gevolge van T2DM. Dit wijst op een ondervertegenwoordiging van de T2DM patiënt die minder fysiek actief is en meer emotionele stress ervaart. Dit heeft repercussies op de generaliseerbaarheid van dit onderzoek. Ten derde was blinding van patiënten, therapeuten en onderzoekers tijdens de onderzoeken en trainingssessies niet mogelijk omwille van logistieke redenen. Hierdoor neemt de kans op een observer bias toe. Daarnaast ontbreken er data van de PAID-vragenlijst. Deze vragenlijst werd door één patiënt niet ingevuld. Verder werd de adequate vergelijking van de trainingsprogramma's bemoeilijkt door het verschil in calorieverbruik. Ten laatste werden patiënten na het einde van de studie niet meer opgevolgd. De inlevertermijn van de studie maakte dit onmogelijk, in de studie van dra. Van Ryckeghem wordt echter een opvolgperiode van 6 maanden voorzien.

In tegenstelling tot de limitaties van dit onderzoek zijn er ook enkele sterktes. Ten eerste waren bij de start van het oefenprogramma de groepen vergelijkbaar (bijvoorbeeld leeftijd, geslacht,  $V'O_2$ piek, ...) en werd de randomisatie succesvol uitgevoerd. Daarnaast werden de onderzoeken tijdens de verschillende testmomenten op systematische wijze uitgevoerd. De onderzoeken verliepen via een gestandaardiseerd protocol, hetgeen de reproduceerbaarheid van de metingen ten goede komt. Verder verliepen de trainingen, alsook de onderzoeken op een veilige manier. Trainingen werden steeds gesuperviseerd en elke patiënt beëindigde de trainingssessies (twee patiënten beëindigden hun deelname nog voor de start van het programma en één patiënt kon niet alle trainingssessies volgen vanwege logistieke redenen). Het ontbreken van drop-outs tijdens de programma's toont aan dat de trainingsprogramma's voldoende stimulerend waren. Een laatste, maar niet te onderschatten sterkte van deze studie is de hoge therapietrouw.

## **5.2. Implicaties werkveld en verder onderzoek**

De voorlopige resultaten van deze studie tonen vergelijkbare effecten aan tussen beide trainingsprotocollen. Men zou kunnen concluderen dat de nadruk gelegd moet worden op de meerwaarde van het bewegen zelf in plaats van het type trainingsinterventie. Onderzoek naar een combinatie van de gehanteerde protocollen lijkt een mogelijke meerwaarde te bieden. De afwisseling in trainingsvormen, hetzij geperiodiseerd of willekeurig, zou voor de patiënt een extra uitdaging kunnen bieden.

In toekomstige studies naar de effecten van training op de inspanningscapaciteit bij T2DM patiënten dient de focus verlegd te worden naar het includeren van sedentaire T2DM patiënten. Bij deze patiënten wordt een lagere therapietrouw verwacht. Extra inspanningen zijn nodig om deze subpopulatie in onderzoek te betrekken. Daarnaast dient toekomstig onderzoek voldoende heterogeen te zijn. Dit is nodig voor de generaliseerbaarheid naar verschillende subgroepen (leeftijd, geslacht en levensstijl). Verder blijft er nood aan onderzoek naar training met een groter aantal patiënten, hetgeen op methodologisch en financieel vlak niet altijd mogelijk is.

## **6. Conclusie**

Uit deze pilootstudie werd geconcludeerd dat een hoog intensief interval programma en een matig intensief continu programma de inspanningscapaciteit bij goed gecontroleerde T2DM patiënten kan verbeteren. Intervaltraining had geen superieur effect ten opzichte van uithoudingstraining, hetgeen wijst op het belang van fysieke activiteit in het algemeen. De hartfunctie werd door geen van beide trainingsprogramma's verbeterd.



## 7. Referenties

- 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., & Eijvogels, 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
- Ando, T., Piaggi, P., Bogardus, C., & Krakoff, J. (2019). VO<sub>2</sub>max is associated with measures of energy expenditure in sedentary condition but does not predict weight change. *Metabolism*, *90*, 44-51. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.012
- Arena, R., Myers, J., & Guazzi, M. (2010). The future of aerobic exercise testing in clinical practice: is it the ultimate vital sign? *Future Cardiol*, *6*(3), 325-342. doi:10.2217/fca.10.21
- ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. (2003). *Am J Respir Crit Care Med*, *167*(2), 211-277. doi:10.1164/rccm.167.2.211
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., . . . Milani, R. V. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *122*(2), 191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
- Brown, L. H., Manring, E. A., Kornegay, H. B., & Prasad, N. H. (1996). Can prehospital personnel detect hypoxemia without the aid of pulse oximeters? *Am J Emerg Med*, *14*(1), 43-44. doi:10.1016/s0735-6757(96)90012-1
- 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. (2010a). 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
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., . . . Braun, B. (2010b). 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
- Dalen, H., Thorstensen, A., Aase, S. A., Ingul, C. B., Torp, H., Vatten, L. J., & Stoylen, A. (2010). Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr*, *11*(2), 176-183. doi:10.1093/ejechocard/jep194
- Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., . . . Buse, J. B. (2018). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus

- Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 41(12), 2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2006). *Diabetes Care*, 29 Suppl 1, S43-48.
- 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
- Francois, M. E., & Little, J. P. (2017). The impact of acute high-intensity interval exercise on biomarkers of cardiovascular health in type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol*, 117(8), 1607-1616. doi:10.1007/s00421-017-3649-2
- 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
- Global guideline for type 2 diabetes. (2014). *Diabetes Res Clin Pract*, 104(1), 1-52. doi:10.1016/j.diabres.2012.10.001
- Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., . . . Myers, J. (2012). EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, 126(18), 2261-2274. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946
- 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
- Hollekim-Strand, S. M., Bjorgaas, M. R., Albrektsen, G., Tjonna, A. E., Wisloff, U., & Ingul, C. B. (2014). High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 64(16), 1758-1760. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.971
- Igarashi, Y., Akazawa, N., & Maeda, S. (2019). Effects of Aerobic Exercise Alone on Lipids in Healthy East Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atheroscler Thromb*, 26(5), 488-503. doi:10.5551/jat.45864
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Geraadpleegd op 26 april 2019 op <http://www.diabetesatlas.org>
- 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
- Kannel, W. B., & McGee, D. L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama*, 241(19), 2035-2038.
- Karlsen, T., Aamot, I. L., Haykowsky, M., & Rognmo, O. (2017). High Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. *Prog Cardiovasc Dis*, 60(1), 67-77. doi:10.1016/j.pcad.2017.03.006
- 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
- Lancellotti, P., Pellikka, P. A., Budts, W., Chaudhry, F. A., Donal, E., Dulgheru, R., . . . Varga, A. (2017). The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the

- American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 30(2), 101-138. doi:10.1016/j.echo.2016.10.016
- 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
- Lauer, M. S., Okin, P. M., Larson, M. G., Evans, J. C., & Levy, D. (1996). Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 93(8), 1520-1526.
- 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
- Marwick, T. H., Hordern, M. D., Miller, T., Chyun, D. A., Bertonni, A. G., Blumenthal, R. S., . . . Rocchini, A. (2009). Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 119(25), 3244-3262. doi:10.1161/circulationaha.109.192521
- Mezzani, A., Agostoni, P., Cohen-Solal, A., Corra, U., Jegier, A., Koudi, E., . . . Vanhees, L. (2009). Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 16(3), 249-267. doi:10.1097/HJR.0b013e32832914c8
- Milanovic, Z., Sporis, G., & Weston, M. (2015). Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO<sub>2</sub>max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Med*, 45(10), 1469-1481. doi:10.1007/s40279-015-0365-0
- Mirea, O., Duchenne, J., & Voigt, J. U. (2016). Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging. *F1000Res*, 5. doi:10.12688/f1000research.7228.1
- Mitranun, W., Deerochanawong, C., Tanaka, H., & Suksom, D. (2014). Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sports*, 24(2), e69-76. doi:10.1111/sms.12112
- 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
- Pan, B., Ge, L., Xun, Y. Q., Chen, Y. J., Gao, C. Y., Han, X., . . . Tian, J. H. (2018). Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 15(1), 72. doi:10.1186/s12966-018-0703-3
- 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
- Pattyn, N., Cornelissen, V. A., Buys, R., Lagae, A. S., Leliaert, J., & Vanhees, L. (2016). Are aerobic interval training and continuous training isocaloric in coronary artery disease patients? *Eur J Prev Cardiol*, 23(14), 1486-1495. doi:10.1177/2047487316645468
- Peteiro, J., & Bouzas-Mosquera, A. (2010). Exercise echocardiography. *World J Cardiol*, 2(8), 223-232. doi:10.4330/wjc.v2.i8.223



- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., . . . van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, *69*(12), 1167. doi:10.1016/j.rec.2016.11.005
- Reimers, C. D., Knapp, G., & Reimers, A. K. (2012). Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *J Aging Res*, *2012*, 243958. doi:10.1155/2012/243958
- 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.
- Snoek, F. J., Pouwer, F., Welch, G. W., & Polonsky, W. H. (2000). Diabetes-related emotional distress in Dutch and U.S. diabetic patients: cross-cultural validity of the problem areas in diabetes scale. *Diabetes Care*, *23*(9), 1305-1309.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. (2016). *Diabetes Care*, *39* Suppl 1, S4-5. doi:10.2337/dc16-S003
- Tucker, W. J., Beaudry, R. I., Liang, Y., Clark, A. M., Tomczak, C. R., Nelson, M. D., . . . Haykowsky, M. J. (2019). Meta-analysis of Exercise Training on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A 10-year Update. *Prog Cardiovasc Dis*, *62*(2), 163-171. doi:10.1016/j.pcad.2018.08.006
- Van De Heyning, C. M., De Maeyer, C., Pattyn, N., Beckers, P. J., Cornelissen, V. A., Goetschalckx, K., . . . Shivalkar, B. (2018). Impact of aerobic interval training and continuous training on left ventricular geometry and function: a SAINTEX-CAD substudy. *Int J Cardiol*, *257*, 193-198. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.053
- Verboven, M., Van Ryckeghem, L., Belkhouribchia, J., Dendale, P., Eijnde, B. O., Hansen, D., & Bitto, V. (2019). Effect of Exercise Intervention on Cardiac Function in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Sports Med*, *49*(2), 255-268. doi:10.1007/s40279-018-1003-4
- 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
- Winding, K. M., Munch, G. W., Iepsen, U. W., Van Hall, G., Pedersen, B. K., & Mortensen, S. P. (2018). The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, *20*(5), 1131-1139. doi:10.1111/dom.13198
- Young-Hyman, D., de Groot, M., Hill-Briggs, F., Gonzalez, J. S., Hood, K., & Peyrot, M. (2016). Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, *39*(12), 2126-2140. doi:10.2337/dc16-2053

## 8. Bijlagen

**Tabel 1**

*Karakteristieken uit screeningsvragenlijst van de patiënten.*

Descriptieve karakteristieken	HIIT (n = 8)	MIT (=7)	p
Geslacht, n			
Vrouw	1	1	1.000
Man	7	6	
Leeftijd (jaar), X ± SD	60 ± 5.82	65 ± 11.17	0.142
Rookverleden, n	5	3	0.619
Aanwezigheid familiale voorgeschiedenis T2DM, n	3	5	0.315
Medicatie T2DM, n			
Metformine	6	5	1.000
Sulfonylurea/ glinides	1	3	0.282
Glitazones	0	0	-
DPP4-inhibitoren	2	1	1.000
SGLT2-inhibitoren	2	0	0.467
GLP1 analogen	0	0	-
Insuline	2	0	0.467
Cholesterolverlagende middelen, n	4	6	0.282
Bètablockers, n	2	0	0.467
Emotionele status gerelateerd aan DM (PAID), X ± SD	15 ± 12.48	19.82 ± 15.20	0.529
Levenskwaliteit (SF-36), X ± SD			
Functioneren	83.13 ± 9.61	86.43 ± 13.14	0.584
Rolbeperkingen door fysieke problemen	71.88 ± 41.05	92.86 ± 18.90	0.374
Rolbeperkingen door emotionele problemen	95.83 ± 11.79	80.95 ± 37.80	0.446
Sociaal functioneren	87.5 ± 13.36	91.07 ± 9.45	0.556
Mentale gezondheid	82.5 ± 10.01	72.57 ± 18.82	0.216
Energie	68.75 ± 12.75	69.29 ± 17.42	0.946
Pijn	79.38 ± 14.19	67.43 ± 21.50	0.756
Algemene gezondheidsbeleving	63.75 ± 17.06	61.43 ± 15.20	0.787
Gezondheidsverandering	53.13 ± 16.02	50 ± 0.0	0.754

<sup>a</sup>p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; T2DM; type 2 diabetes mellitus; DPP4-inhibitoren, dipeptidyl peptidase-4 inhibitoren; SGLT2-inhibitoren, natrium glucose cotransporter 2- inhibitoren; GLP1, glucagonachtige peptide 1 analogen; PAID, problem areas in diabetes vragenlijst; SF-36, short form (36) health survey

**Tabel 2**

Verschillen in lichaamsgewicht, BMI, vetmassa (g), BMD + spiermassa, totale massa en vetmassa (%) van de groepen voor en na het trainingsprogramma.

DEXA-scan parameters	HIIT (n=8)		p	MIT (n=7)		p
	T1 X ± SD	T3 X ± SD		T1 X ± SD	T3 X ± SD	
Lichaamsgewicht, kg	95.39 ± 18.39	95.63 ± 18.85	0.789	90.36 ± 23.50	88.27 ± 20.93	0.047*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	30.11 ± 5.48	30.16 ± 5.63	0.866	30.11 ± 7.87	29.41 ± 6.98	0.047*
Vetmassa, g	27535.55 ± 8634.74	26928.65 ± 8418.88	0.144	27305.31 ± 9104.33	25399.46 ± 8899.19	0.031*
BMD + spiermassa, g	66203.43 ± 10206.51	67367.04 ± 11380.38	0.268	60940.8 ± 12078.46	61595.06 ± 12634.36	0.350
Totale massa, g	93705.29 ± 17521.04	94295.7 ± 18207.96	0.560	88246.09 ± 20546.17	86994.5 ± 20422.66	0.008*
Vetmassa, %	28.83 ± 5.71	28.09 ± 5.19	0.112	30.57 ± 3.45	28.87 ± 4.34	0.032*

\*p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; T1, voor start trainingsprogramma; T3, na 24 weken; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; BMI, body mass index, BMD, botmineraaldensiteit

°p < 0.05, significant verschil voor start oefenprogramma tussen HIIT en MIT

**Tabel 3**

Verschillen in DEXA-scan parameters tussen de groepen voor en na het trainingsprogramma.

Verandering van DEXA-scan parameters	T1-T3		p
	HIIT X ± SD	MIT X ± SD	
Lichaamsgewicht, kg	0.24 ± 2.41	-2.09 ± 2.73	0.104
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.05 ± 0.81	-0.7 ± 0.97	0.126
Vetmassa, g	-606.9 ± 1043.19	-1905.86 ± 1298.61	0.051
BMD + spiermassa, g	1163.61 ± 2734.28	654.26 ± 1706.42	0.678
Totale massa, g	590.41 ± 2730.39	-1251.59 ± 850.63	0.112
Vetmassa, %	-0.74 ± 1.15	-1.7 ± 1.61	0.201

\*p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; T1, voor start trainingsprogramma; T3, na 24 weken; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; BMI, body mass index, BMD, botmineraaldensiteit

**Tabel 4**

Verschillen in HbA1c en NT-proBNP van de groepen voor, na 12 weken en na 24 weken training.

Veneuze bloedmarkers	HIIT (n=8)			p			MIT (n=7)			p		
	T1 X ± SD	T2 X ± SD	T3 X ± SD	T1-T2	T2-T3	T1-T3	T1 X ± SD	T2 X ± SD	T3 X ± SD	T1-T2	T2-T3	T1-T3
HbA1c, %	6.56 ± 0.83	6.38 ± 0.75	6.5 ± 0.82	0.279	0.049*	0.687	6.91 ± 0.59	6.56 ± 0.48	6.64 ± 0.59	0.023*	0.581	0.096
NT-proBNP, ng/L	61.5 ± 24.74	67.38 ± 34.18	66.5 ± 30.06	0.250	0.9244	0.875	99.29 ± 58.77	78.86 ± 36.48	75.14 ± 36.62	0.438	0.417	0.313

\*p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; T1, voor start trainingsprogramma; T2, na 12 weken; T3, na 24 weken; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; HbA1c, hemoglobine van het type A1c; NT-proBNP, fysiologisch inactief afsplitsproduct brain natriuretisch peptide

°p < 0.05, significant verschil voor start oefenprogramma tussen HIIT en MIT

**Tabel 5**

Verschillen in veneuze bloedmarkers tussen de groepen voor, na 12 weken en na 24 weken training.

Verandering van veneuze bloedmarkers	T1-T2		p	T2-T3		p	T1-T3		p
	HIIT	MIT		HIIT	MIT		HIIT	MIT	
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD			
HbA1c, %	-0.19 ± 0.45	-0.36 ± 0.31	0.419	0.13 ± 0.15	0.09 ± 0.39	0.795	-0.06 ± 0.42	-0.27 ± 0.36	0.326
NT-proBNP, ng/L	5.86 ± 10.91	-20.43 ± 52.88	0.191	-0.86 ± 25.16	-3.71 ± 11.27	0.788	5 ± 18.15	-24.14 ± 59.95	0.212

\*p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; T1, voor start trainingsprogramma; T2, na 12 weken; T3, na 24 weken; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; HbA1c, hemoglobine van het type A1c; NT-proBNP, fysiologisch inactief afsplitsproduct brain natriuretisch peptide

**Tabel 6**

Verschillen in LVEF en LS van de groepen voor, na 12 weken en na 24 weken training.

TTE-parameters	HIIT (n=7)			p			MIT (n=6)			p		
	T1 X ± SD	T2 X ± SD	T3 X ± SD	T1-T2	T2-T3	T1-T3	T1 X ± SD	T2 X ± SD	T3 X ± SD	T1-T2	T2-T3	T1-T3
LVEF, %												
Rust	42.04 ± 18.27	47.40 ± 11.28	53.03 ± 9.37	0.523	0.592	0.236	38.28 ± 9.90	49.74 ± 8.66	43.02 ± 4.98	0.081	<b>0.026*</b>	0.273
Lage intensiteit	46.27 ± 8.19	42.58 ± 9.96	47.57 ± 14.3	0.772	0.589	0.878	44.88 ± 3.02	50.16 ± 5.72	53.77 ± 9.65	0.102	0.127	0.069
Hoge intensiteit	42.4 ± 9.55	48.77 ± 13.98	47.51 ± 9.55	0.622	0.755	0.607	43.96 ± 7.61	46.30 ± 7.52	44.43 ± 13.66	0.408	0.988	0.870
LS, %												
Rust	11.79 ± 2.78	12.09 ± 3.91	12.37 ± 2.87	0.769	0.585	0.480	12.45 ± 1.69	12.27 ± 1.35	12 ± 1.96	0.825	0.629	0.540
Lage intensiteit	17.28 ± 2.46	17.16 ± 5.29	15.73 ± 3.60	0.359	0.401	0.675	14.93 ± 2.49	15.3 ± 4.36	15.58 ± 3.52	0.734	0.438	0.383
Hoge intensiteit	19.6 ± 4.70	19.66 ± 3.96	17.34 ± 3.41	0.660	0.260	0.415	17.62 ± 4.2	17.6 ± 2.43	15.5 ± 2.24	0.993	<b>0.029*</b>	0.297

\*p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; T1, voor start trainingsprogramma; T2, na 12 weken; T3, na 24 weken; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; TTE, transthoracale echocardiografie; LVEF, linkerventriculaire ejectiefractie; LS, longitudinale spanning; lage intensiteit, hartslag 80-100; hoge intensiteit, respiratory exchange ratio > 1.03  
<sup>†</sup>p < 0.05, significant verschil voor start oefenprogramma tussen HIIT en MIT

**Tabel 7**

Verschillen in TTE-parameters tussen de groepen voor, na 12 weken en na 24 weken training.

Verandering van TTE-parameters	T1-T2		p	T2-T3		p	T1-T3		p
	HIIT	MIT		HIIT	MIT		HIIT	MIT	
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD			
LVEF, %									
Rust	5.37 ± 20.91	11.46 ± 12.86	0.549	3.60 ± 15.41	-6.72 ± 5.25	0.151	10.4 ± 18.91	4.74 ± 9.44	0.527
Lage intensiteit	-1.6 ± 12.8	5.35 ± 4.6	0.335	2.90 ± 12.34	5.96 ± 6.94	0.635	1.30 ± 19.70	10.41 ± 9.44	0.371
Hoge intensiteit	3.31 ± 15.47	4.42 ± 10.69	0.896	1.80 ± 13.38	0.12 ± 19.88	0.867	5.11 ± 11.57	1.45 ± 18.66	0.699
LS, %									
Rust	0.3 ± 2.59	-0.18 ± 1.93	0.714	0.29 ± 1.31	-0.27 ± 1.27	0.458	0.59 ± 2.06	-0.45 ± 1.68	0.347
Lage intensiteit	1.32 ± 3.19	0.37 ± 2.5	0.579	-1.43 ± 4.19	0.28 ± 2.97	0.422	-0.55 ± 3.03	0.65 ± 1.66	0.415
Hoge intensiteit	-0.73 ± 3.84	-0.02 ± 4.12	0.762	-2.31 ± 4.92	-2.05 ± 1.66	0.903	-1.98 ± 5.47	-2.07 ± 4.35	0.977

\*p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; T1, voor start trainingsprogramma; T2, na 12 weken; T3, na 24 weken; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; TTE, transthoracale echocardiografie; LVEF, linkerventriculaire ejectiefractie; LS, longitudinale spanning; lage intensiteit, hartslag 80-100; hoge intensiteit, respiratory exchange ratio > 1.03

**Tabel 8**

Verschillen in O<sub>2</sub>-saturatie, SBD, DBD, BORG dyspneu, BORG vermoeidheid, HRmax, V'CO<sub>2</sub>piek, V'O<sub>2</sub>piek, RERmax en O<sub>2</sub>/HR van de groepen voor, na 12 weken en na 24 weken training.

CPET	HIIT (n=8)			p			MIT (n=7)			p		
	T1 X ± SD	T2 X ± SD	T3 X ± SD	T1-T2	T2-T3	T1-T3	T1 X ± SD	T2 X ± SD	T3 X ± SD	T1-T2	T2-T3	T1-T3
Wmax, W	205 ± 50.99 <sup>a</sup>	225 ± 56.32	227.5 ± 56.51	0.063	1.000	0.026*	157.14 ± 24.30 <sup>a</sup>	183.33 ± 34.45	194.29 ± 42.76	0.013*	0.042*	0.007*
SpO <sub>2</sub> , %												
Begin	96.5 ± 1.51	96.88 ± 1.55	96.75 ± 1.04	0.285	0.750	1.000	97.14 ± 1.57	96.83 ± 1.17	96.71 ± 1.38	0.688	0.581	0.555
Einde	96.88 ± 0.83	96 ± 1.2	96.25 ± 1.16	0.031*	0.649	0.250	97.29 ± 0.76	96.33 ± 1.21	96.43 ± 1.62	0.041*	0.611	0.308
SBD, mm Hg												
Rust	132.5 ± 11.34	125 ± 11.65	125.63 ± 10.16	0.080	1.000	0.180	140.71 ± 15.92	138.33 ± 4.08	127.14 ± 9.51	0.507	0.020*	0.089
Max	174.38 ± 15.45	188.13 ± 17.31	197.50 ± 12.54	0.057	0.250	0.009*	175 ± 34.76	187.5 ± 21.85	177.86 ± 18.68	0.375	0.363	0.938
DBD, mm Hg												
Rust	78.75 ± 6.41	78.13 ± 5.30	78.75 ± 5.18	1.000	1.000	1.000	80.83 ± 10.21	86.67 ± 8.16	81.43 ± 6.90	0.704	0.286	1.000
Max	85.63 ± 4.96	86.25 ± 4.43	83.75 ± 4.43	1.000	0.228	0.442	87.86 ± 11.50	87.5 ± 9.87	83.33 ± 6.06	0.611	0.250	0.135
BORG vermoeidheid												
Begin	1.25 ± 1.13	1.56 ± 1.24	1.44 ± 1.32	0.453	0.351	0.504	1.29 ± 0.76	1.67 ± 1.17	0.71 ± 0.7	0.563	0.250	0.156
Einde	5.25 ± 1.75	6 ± 1.51	6.13 ± 2.3	0.285	0.905	0.456	4.57 ± 1.27	4.33 ± 1.51	4.71 ± 1.89	0.500	0.296	0.766
Δ	4 ± 1.71	4.44 ± 1.59	4.69 ± 2.85	0.598	0.814	0.539	3.29 ± 1.38	2.67 ± 1.40	4 ± 1.55	0.094	0.048	0.063
BORG dyspneu												
Begin	0.94 ± 1.32	0.63 ± 0.69	0.88 ± 1.06	0.388	0.613	0.913	0.64 ± 1.11	0.75 ± 0.99	0.43 ± 0.73	1.000	0.415	0.723
Einde	6.13 ± 1.89	6.88 ± 1.89	6.31 ± 2.87	0.468	0.630	0.844	5.86 ± 1.86	6.5 ± 2.59	6.71 ± 2.87	0.856	0.391	0.111
Δ	5.19 ± 2.51	6.25 ± 2.07	5.44 ± 2.72	0.358	0.580	0.837	5.21 ± 2.34	5.75 ± 2.56	6.29 ± 2.51	0.875	0.375	0.155
Bloedglucose, mg/dL												
Begin	157.13 ± 51.91	135.5 ± 30.85	150 ± 34.74	0.203	0.093	0.696	212.43 ± 65.97	169 ± 64.72	178.43 ± 57.56	0.057	0.569	0.064
Einde	156.8 ± 51.07	131.33 ± 24.27	115.67 ± 12.01	0.188	0.387	0.239	185.57 ± 53.85	137.8 ± 35.18	152.14 ± 44.21	0.042*	0.830	0.078
Δ	-13.6 ± 24.83	-12.17 ± 12.72	-32.83 ± 16.73	0.989	0.101	0.126	-26.86 ± 32.67	-38.6 ± 36.59	-26.29 ± 29.44	0.643	0.383	0.973
HRmax, slagen/min	154.75 ± 19.92	151.38 ± 19.32	152 ± 18.06	0.465	0.722	0.525	150.29 ± 20.86	150.83 ± 24.83	149.86 ± 23.13	0.299	0.119	0.854
V'CO <sub>2</sub> piek, mL/min	2863.75 ± 696.67	3102 ± 845.38	3123.25 ± 720.64	0.057	0.003*	0.006*	2487.29 ± 564.52	2671.5 ± 623.54	2791 ± 609.67	0.330	0.001*	0.036*
V'O <sub>2</sub> piek, mL/min	2486.75 ± 759.76	2695.38 ± 723.26	2765.63 ± 672.32	0.102	0.274	0.026*	2077.71 ± 501.58	2307.67 ± 590.45	2331.57 ± 509.90	0.104	0.335	0.048*
RERmax	1.20 ± 0.13	1.18 ± 0.12	1.17 ± 0.10	0.638	0.385	0.195	1.24 ± 0.1	1.19 ± 0.08	1.24 ± 0.14	0.030*	0.031*	0.867
O <sub>2</sub> /HR, mL/slag	16.63 ± 4.77	18.49 ± 4.05	18.5 ± 3.54	0.085	0.983	0.078	14.17 ± 2.99	15.47 ± 2.96	15.89 ± 2.40	0.017*	0.454	0.049*

<sup>a</sup>p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; T1, voor start trainingsprogramma; T2, na 12 weken; T3, na 24 weken; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; CPET, cardiopulmonaire inspanningstest; Wmax, maximale wattage; SpO<sub>2</sub>, zuurstofsaturatie; SBD, systolische bloeddruk; DBD, diastolische bloeddruk; Δ, verschil begin-einde; HRmax, maximale hartslag; V'CO<sub>2</sub>piek, piek geproduceerde hoeveelheid koolstofdioxide; V'O<sub>2</sub>piek, piek zuurstofopname; RERmax, maximale respiratory exchange ratio; O<sub>2</sub>/HR, zuurstofpuls

<sup>a</sup>p < 0.05, significant verschil voor start oefenprogramma tussen HIIT en MIT

**Tabel 9**

Verschillen in CPET-parameters tussen de groepen voor, na 12 weken en na 24 weken training.

Verandering van CPET-parameters	T1-T2		p	T2-T3		p	T1-T3		p
	HIIT	MIT		HIIT	MIT		HIIT	MIT	
	X ± SD	X ± SD		X ± SD	X ± SD		X ± SD	X ± SD	
Wmax, W	20 ± 18.52	23.33 ± 15.06	0.725	2.5 ± 7.07	16.67 ± 15.06	<b>0.036*</b>	22.5 ± 22.52	37.14 ± 24.3	0.247
SpO <sub>2</sub> , %									
Begin	0.38 ± 0.92	-0.33 ± 2.25	0.432	-0.13 ± 1.36	-0.5 ± 2.07	0.689	0.25 ± 1.28	-0.43 ± 1.81	0.413
Einde	-0.88 ± 0.64	-1 ± 0.89	0.765	0.25 ± 1.49	-0.33 ± 1.51	0.484	-0.63 ± 1.41	-0.86 ± 2.04	0.799
SBD, mmHg									
Rust	-7.5 ± 10.35	-4.17 ± 14.29	0.621	0.63 ± 3.20	-8.33 ± 6.06	-	-6.88 ± 11	-13.57 ± 17.73	0.388
Max	13.75 ± 17.06	10.83 ± 27.28	0.809	9.38 ± 13.21	-6.67 ± 16.33	0.065	23.13 ± 18.31	2.86 ± 24.47	0.090
DBD, mmHg									
Begin	-0.63 ± 4.96	1 ± 5.48	0.591	0.63 ± 3.20	-3.33 ± 6.83	0.172	0 ± 2.67	0 ± 7.07	1.000
Max	0.63 ± 1.77	-1.67 ± 7.53	0.417	-2.5 ± 5.35	-4.17 ± 4.92	0.346	-1.88 ± 6.51	-5.83 ± 8.01	0.281
BORG vermoeidheid									
Begin	0.31 ± 0.84	0.33 ± 0.98	0.967	-0.13 ± 0.35	-0.83 ± 1.13	0.116	0.19 ± 0.75	-0.57 ± 0.93	0.105
Einde	0.75 ± 1.83	-0.33 ± 0.52	0.189	0.13 ± 2.85	0.5 ± 1.05	0.766	0.88 ± 3.14	0.14 ± 1.21	0.573
Δ	0.44 ± 2.24	-0.67 ± 0.61	-	0.25 ± 2.89	1.33 ± 1.25	0.410	0.69 ± 3.01	0.71 ± 0.7	0.981
BORG dyspneu									
Begin	-0.31 ± 0.96	0 ± 1.64	0.662	0.25 ± 1.34	-0.25 ± 0.69	0.422	-0.06 ± 1.57	-0.21 ± 1.52	0.853
Einde	0.75 ± 2.76	0.17 ± 2.14	0.676	-0.56 ± 3.16	1 ± 2.61	0.422	0.19 ± 2.59	0.86 ± 1.21	0.543
Δ	1.06 ± 3.05	0.17 ± 2.46	0.819	-0.81 ± 3.96	1.25 ± 3.14	0.315	0.25 ± 3.32	1.07 ± 1.74	0.568
Bloedglucose, mg/dL									
Begin	-21.63 ± 43.55	-58.33 ± 58.14	0.200	14.5 ± 21.08	15.67 ± 62.91	0.961	-7.13 ± 49.48	-34 ± 39.77	0.272
Einde	-20.4 ± 36.90	-53 ± 40.23	0.219	-6.4 ± 17.76	3.4 ± 33.19	0.563	-35.75 ± 48.73	-33.43 ± 41.72	0.935
Δ	-0.2 ± 30	-9.4 ± 42.05	0.701	-25 ± 26.3	10.4 ± 23.73	0.056	-17 ± 16.15	0.57 ± 42.38	0.454
HRmax, slagen/min	-3.38 ± 12.34	-3.5 ± 7.4	0.983	0.63 ± 4.78	4 ± 5.22	0.232	-2.75 ± 11.62	-0.43 ± 5.88	0.642
V'CO <sub>2</sub> piek, mL/min	238.25 ± 295.8	136 ± 309.05	0.542	427.88 ± 272.5	591.67 ± 226.87	0.256	259.5 ± 185.43	303.71 ± 299.17	0.733
V'O <sub>2</sub> piek, mL/min	208.63 ± 313.24	202.67 ± 250.07	0.970	70.25 ± 167.25	92.17 ± 211.69	0.832	278.88 ± 279.88	253.86 ± 270.26	0.863
RERmax	-0.02 ± 0.09	-0.07 ± 0.05	0.276	-0.02 ± 0.05	0.07 ± 0.07	<b>0.022*</b>	-0.03 ± 0.07	-0.01 ± 0.09	0.511
O <sub>2</sub> /HR, mL/slag	1.86 ± 2.63	1.5 ± 1.05	0.757	0.01 ± 1.62	0.4 ± 1.21	0.632	1.88 ± 2.57	1.71 ± 1.85	0.893

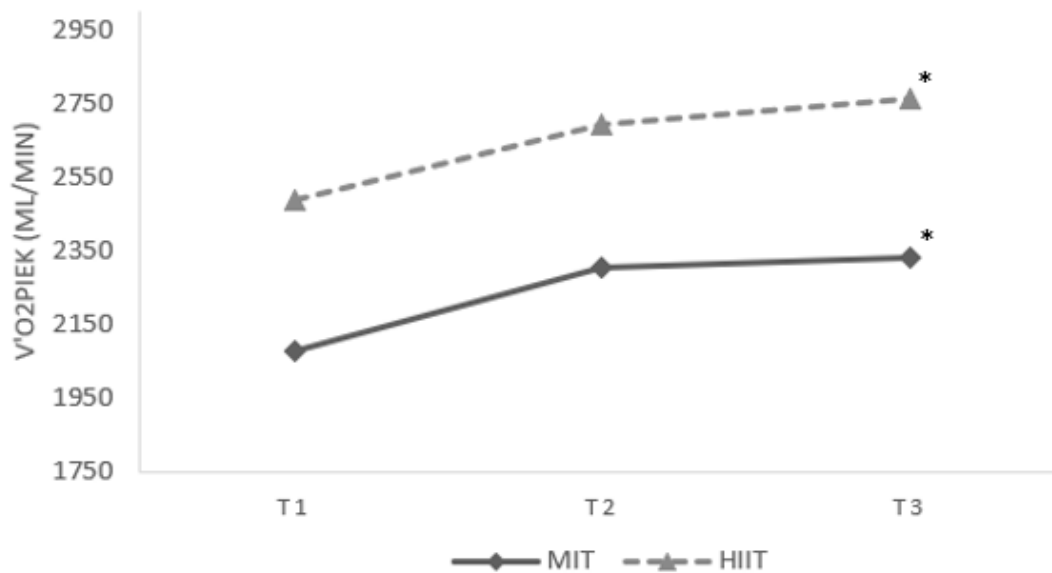
\*p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; T1, voor start trainingsprogramma; T2, na 12 weken; T3, na 24 weken; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; CPET, cardiopulmonaire inspanningstest; Wmax, maximale wattage; SpO<sub>2</sub>, zuurstofsaturatie; SBD, systolische bloeddruk; DBD, diastolische bloeddruk; Δ, verschil begin-einde; HRmax, maximale hartslag; V'CO<sub>2</sub>piek, piek geproduceerde hoeveelheid koolstofdioxide; V'O<sub>2</sub>piek, piek zuurstofopname; RERmax, maximale respiratory exchange ratio; O<sub>2</sub>/HR, zuurstofpuls

**Tabel 10**

Het verschil in calorieverbruik tijdens training (24 weken) tussen HIIT en MIT.

Gemiddeld calorieverbruik tijdens een trainingssessie	HIIT (n=8) X ± SD	MIT (n=7) X ± SD	p
Energie, Kcal	348.25 ± 59.17	279.28 ± 39.73	<b>0.022</b>

p < 0.05; X, gemiddelde; SD, standaarddeviatie; HIIT, hoog intensief interval trainingsprogramma; MIT, matig intensief continu trainingsprogramma; Kcal, kilocalorieën



Figuur 5. Het verschil in V'O<sub>2</sub>piek voor het trainingsprogramma, na 12 weken en na 24 weken  
\*p < 0.05; significant verschil tussen T1 en T3





## Appendix 1: 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 registratie°:** B243201733478  
**Onderzoeker Jessa:** Dominique Hansen

### DEFINITIEVE GOEDKEURING ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE 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

De vzw Jessa Ziekenhuis is een fusie tussen het  
Virga Jesseziekenhuis en het Salvator-St-Ursulaziekenhuis

Maatschappelijke zetel:  
Salvatorstraat 20, 3500 Hasselt

- *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 --*

## Appendix 2: Nederlandstalige versie van de Short-form Health Survey (SF-36)

### 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.

Hoe zou u over het algemeen uw gezondheid noemen? (omcirkel één cijfer)

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

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 |

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)

<u>BEZIGHEDEN</u>	Ja, ernstig beperkt	Ja, een beetje beperkt	Nee, helemaal niet beperkt
a. Forse inspanning, zoals hardlopen, tillen van zware voorwerpen, een veeleisende sport beoefenen	1	2	3

b. Matige inspanning, zoals een tafel verplaatsen, stofzuigen, zwemmen of fietsen	1	2	3
c. Boodschappen tillen of dragen	1	2	3
d. Een paar trappen oplopen	1	2	3
e. Eén trap oplopen	1	2	3
f. Bukken, knielen of hurken	1	2	3
g. Meer dan een kilometer lopen	1	2	3
h. Een paar honderd meter lopen	1	2	3
i. Ongeveer honderd meter lopen	1	2	3
j. Uzelf wassen of aankleden	1	2	3

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)

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

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 minder tijd aan werk of andere bezigheden	1	2
b. U heeft minder bereikt dan u zou willen	1	2
c. U deed uw werk of andere bezigheden niet zo zorgvuldig als gewoonlijk	1	2

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

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

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

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)

	altijd	meestal	vaak	soms	zelden	nooit
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

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

Hoe **JUIST** of **ONJUIST** is elk van de volgende uitspraken voor u? (omcirkel één cijfer op elke regel)

	volkomen juist	grotendeels juist	weet ik niet	grotendeels onjuist	volkomen onjuist
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

### Appendix 3: Nederlandstalige versie van de Problem Areas In Diabetes vragenlijst (PAID)

#### PAID Vragenlijst

**INSTRUCTIE:** Geef bij elk van de volgende onderwerpen aan in hoeverre dit voor u op dit moment een probleem vormt. Omcirkel daartoe het antwoord dat uw ervaring het beste weergeeft. Sla a.u.b. geen vragen over.

#### 1. Geen concrete en heldere doelen hebben voor uw diabetesbehandeling?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 2. U ontmoedigd voelen over uw behandeling?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 3. U angstig voelen als u denkt aan uw diabetes?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 4. Onaangename sociale situaties rond uw diabetes (bv. dat anderen u vertellen wat u moet eten)?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 5. Het gevoel dat u uzelf voedsel en maaltijden moet oorzeggen?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 6. U somber voelen bij de gedachte aan uw diabetes?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 7. Niet weten of uw stemming samenhangt met de hoogte van uw bloedglucose?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 8. Het gevoel dat diabetes uw leven beheerst?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 9. U zorgen maken over lage bloedglucosen (hypo's)?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 10. U boos voelen bij de gedachte aan uw diabetes?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

#### 11. Steeds zorgen hebben over voeding en eten?

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------



**12. U zorgen maken over de toekomst en de kans op ernstige complicaties?**

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

**13. U schuldig of ongerust voelen wanneer uw diabetes ontregeld raakt?**

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

**14. Uw diabetes niet “accepteren” ?**

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

**15. Een ontevreden gevoel hebben over het contact met uw behandelend arts?**

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

**16. Het gevoel dat uw diabetes dagelijks lichamelijk en geestelijk teveel energie vraagt?**

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

**17. U alleen voelen met uw diabetes?**

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

**18. Het gevoel dat u uw vrienden en familie u niet steunen bij uw diabetes zelfzorg?**

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

**19. Kunnen omgaan met complicaties van de diabetes?**

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

**20. U “opgebrand” voelen door de voortdurende inspanning die nodig is om uw diabetes te reguleren ?**

Geen probleem	Een klein probleem	Enigszins een probleem	Een behoorlijk probleem	Een groot probleem
---------------	--------------------	------------------------	-------------------------	--------------------

## Appendix 4: Inventarisatieformulier da Silva Cosme Olivier

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



### INVENTARISATIEFORMULIER WETENSCHAPPELIJKE STAGE DEEL 2

DATUM	INHOUD OVERLEG	HANDTEKENINGEN
20/09/2018	Algemene afspraken	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
19/12/2018	Bespreking verloop stageperiode	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
1/03/2019	Bespreking Inleiding + Methode	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
27/03/2019	Bespreking data-analyse	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
15/05/2019	Bespreking + overlopen statistiek	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
23/05/2019	Bespreking resultaten + discussie	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):

In te vullen door de promotor(en) en eventuele copromotor aan het einde van MP2:

Naam Student(e): Olivier da Silva Cosme Datum: 27/05/2019

Titel Masterproef: De effecten van intervaltraining op de inspanningscapaciteit en cardiale functie van patiënten met diabetes mellitus type 2

- 1) Geef aan in hoeverre de student(e) onderstaande competenties zelfstandig uitvoerde:
- NVT: De student(e) leverde hierin geen bijdrage, aangezien hij/zij in een reeds lopende studie meewerkte.
  - 1: De student(e) was niet zelfstandig en sterk afhankelijk van medestudent(e) of promotor en teamleden bij de uitwerking en uitvoering.
  - 2: De student(e) had veel hulp en ondersteuning nodig bij de uitwerking en uitvoering.
  - 3: De student(e) was redelijk zelfstandig bij de uitwerking en uitvoering
  - 4: De student(e) had weinig tot geringe hulp nodig bij de uitwerking en uitvoering.
  - 5: De student(e) werkte zeer zelfstandig en had slechts zeer sporadisch hulp en bijsturing nodig van de promotor of zijn team bij de uitwerking en uitvoering.

Competenties	NVT	1	2	3	4	5
Opstelling onderzoeksvraag	●	0	0	0	0	0
Methodologische uitwerking	●	0	0	0	0	0
Data acquisitie	0	0	0	0	●	0
Data management	0	0	0	0	●	0
Dataverwerking/Statistiek	0	0	0	●	0	0
Rapportage	0	0	0	0	●	0

- 2) Niet-bindend advies: Student(e) krijgt toelating/~~geen toelating~~ (schrappen wat niet past) om bovenvermelde Wetenschappelijke stage/masterproef deel 2 te verdedigen in bovenvermelde periode. Deze eventuele toelating houdt geen garantie in dat de student geslaagd is voor dit opleidingsonderdeel.
- 3) Deze wetenschappelijke stage/masterproef deel 2 mag wel/niet (schrappen wat niet past) openbaar verdedigd worden.
- 4) Deze wetenschappelijke stage/masterproef deel 2 mag wel/niet (schrappen wat niet past) opgenomen worden in de bibliotheek en docserver van de UHasselt.

Datum en handtekening  
Student(e)

Datum en handtekening  
promotor(en)

Datum en handtekening  
Co-promotor(en)

  
29/5/2019

  
29/5/2019



In te vullen door de promotor(en) en eventuele copromotor aan het einde van MP2:

Naam Student(e): Frederik Van Gysel Datum: 27/05/2019

Titel Masterproef: De effecten van intervalltraining op de inspanningscapaciteit en cardiale functie van patiënten met diabetes mellitus type 2.

- 1) Geef aan in hoeverre de student(e) onderstaande competenties zelfstandig uitvoerde:
- NVT: De student(e) leverde hierin geen bijdrage, aangezien hij/zij in een reeds lopende studie meewerkte.
  - 1: De student(e) was niet zelfstandig en sterk afhankelijk van medestudent(e) of promotor en teamleden bij de uitwerking en uitvoering.
  - 2: De student(e) had veel hulp en ondersteuning nodig bij de uitwerking en uitvoering.
  - 3: De student(e) was redelijk zelfstandig bij de uitwerking en uitvoering
  - 4: De student(e) had weinig tot geringe hulp nodig bij de uitwerking en uitvoering.
  - 5: De student(e) werkte zeer zelfstandig en had slechts zeer sporadisch hulp en bijsturing nodig van de promotor of zijn team bij de uitwerking en uitvoering.

Competenties	NVT	1	2	3	4	5
Opstelling onderzoeksvraag	●	0	0	0	0	0
Methodologische uitwerking	●	0	0	0	0	0
Data acquisitie	0	0	0	0	●	0
Data management	0	0	0	0	●	0
Data verwerking/Statistiek	0	0	0	●	0	0
Rapportage	0	0	0	0	●	0

- 2) Niet-bindend advies: Student(e) krijgt toelating/geen toelating (schrappen wat niet past) om bovenvermelde Wetenschappelijke stage/masterproef deel 2 te verdedigen in bovenvermelde periode. Deze eventuele toelating houdt geen garantie in dat de student geslaagd is voor dit opleidingsonderdeel.
- 3) Deze wetenschappelijke stage/masterproef deel 2 mag wel/niet (schrappen wat niet past) openbaar verdedigd worden.
- 4) Deze wetenschappelijke stage/masterproef deel 2 mag wel/niet (schrappen wat niet past) opgenomen worden in de bibliotheek en docserver van de UHasselt.

Datum en handtekening  
Student(e)

Datum en handtekening  
promotor(en)

Datum en handtekening  
Co-promotor(en)

*Frederik Van Gysel*

29/05/2019

*[Handtekening]*  
29/05/2019