



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesietherapie

Masterthesis

Het effect van trainingsinterventie in nuchtere toestand op het metabolisme bij diabetes mellitus type 2 patiënten

**Julie Fissette
Sofie Holtappels**

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

PROMOTOR :

dr. Kenneth VERBOVEN

COPROMOTOR :

Prof. dr. Dominique HANSEN



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

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

Het effect van trainingsinterventie in nuchtere toestand op het metabolisme bij diabetes mellitus type 2 patiënten

Julie Fissette

Sofie Holtappels

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

PROMOTOR :

dr. Kenneth VERBOVEN

COPROMOTOR :

Prof. dr. Dominique HANSEN

WOORD VOORAF

Graag willen we Dr. Kenneth Verboven, onze promotor gedurende de afgelopen twee jaar, bedanken voor het voorzien van dit interessant onderzoeksthema en zijn begeleiding gedurende de thesis. Zijn waardevolle en constructieve suggesties tijdens het plannen en de realisatie van onze masterthesis waren een enorme meerwaarde. Daarnaast werd zijn zeer nuttige kritische blik en de bereidheid om zijn tijd aan deze thesis te spenderen enorm geapprecieerd.

Als volgt willen we Dr. Kenneth Verboven en de collega's van het onderzoeksteam bedanken om ons mee te nemen in de studie rond diabetes mellitus type 2 patiënten en ons zo ook de ervaring in het onderzoek te bezorgen. Daarnaast willen we het team in REVAL bedanken voor het gebruik van de infrastructuur.

SITUERING

Deze masterthesis behoort tot een onderdeel van het tweede masterjaar van de opleiding Revalidatiewetenschappen en kinesitherapie met specifieke afstudeervariant inwendige aandoeningen aan de universiteit van Hasselt. Daarnaast is deze thesis een deel van een onderzoeksproject geleid door Prof. Dr. Dominique Hansen en Dr. Kenneth Verboven.

De metabole aandoening diabetes mellitus type 2 (T2DM) is een probleem wereldwijd. Doordat een sedentaire levensstijl steeds meer toeneemt, samen met het consumeren van energierijk en kunstmatig voedsel, vaak bestaande uit een hoge dosis snelle suikers en vet, zijn zowel obesitas als T2DM de meest voorkomende metabole aandoeningen waar de bevolking mee te maken krijgt.

Zowel de aanpassing van het sedentaire leven (meer actief worden) als de aanpassing van het voedingspatroon zijn twee hoofdelementen in de levensstijlinterventie van T2DM. Onderzoek naar een optimale inspanningsinterventie is nog steeds lopende in deze populatie. De afgelopen jaren hebben reeds veel onderzoeken het effect van nuchter trainen bij gezonde personen onderzocht, maar onderzoek van nuchter trainen bij populatie met een metabole aandoening is gering. Studies omtrent nuchter trainen tonen een voordelig effect te hebben op bloedglucose en insuline concentraties bij een gezonde populatie. Aan de hand van deze resultaten is het interessant het effect van nuchter trainen te onderzoeken bij T2DM patiënten. Vandaar luidt de onderzoeksvraag: Wat is het effect van nuchter trainen op het metabolisme bij diabetes mellitus type 2 patiënten?

Voor deze studie hebben we samengewerkt met Prof. Dr. Dominique Hansen en Dr. Kenneth Verboven. Zij hadden de data reeds in 2014 bekomen. De data waren in mappen per participant verzameld en de studenten dienden de bruikbare data voor deze thesis zelf te verzamelen en op eigen laptop in te geven. De participanten waren gecodeerd a.d.h.v. een code, namen waren dus niet bekend. Voor de analyse van de data werd er bevestiging door de promotor gegeven of er al dan niet een juiste beslissingsboom gevolgd werd. Verder gebeurde de dataverwerking op een zelfstandige basis. Het academisch schrijven van de thesis werd bijgestuurd zodra de inleiding geschreven was, op deze manier moest er a.d.h.v. de bijsturing verder geschreven worden.

INHOUDSOPGAVE

Situering	- 1 -
Abstract	- 5 -
Inleiding	- 7 -
Methode	- 11 -
Participanten en randomisatie	- 11 -
Klinische metingen	- 12 -
Indirecte calorimetrie	- 12 -
Bloedprofiel	- 12 -
Biopsie skeletspier	- 13 -
Inspanningstraining protocol	- 13 -
Data analyse	- 13 -
Resultaten	- 15 -
Baseline groepen	- 15 -
Fysieke fitheid	- 15 -
Bloedwaarden	- 15 -
Lichaamscompositie (DXA scan)	- 15 -
Koolhydraat en lipiden oxidatie (submaximale inspanningstest)	- 16 -
Biopsie skeletspier	- 16 -
Discussie	- 17 -
Conclusie	- 23 -
Referenties	- 25 -
Appendix	- 29 -

ABSTRACT

Achtergrond: Wereldwijd is de prevalentie van diabetes mellitus type 2 (T2DM) sterk toegenomen. Oefentherapie is een belangrijk aspect in de levensstijl van personen met T2DM. Enkel is er nog geen unanimititeit over de voedingsstatus voorafgaand aan een inspanning.

Doel van de studie: Impact van een 12 weken durende aerobe trainingsinterventie in nuchtere versus postprandiale toestand nagaan op het metabolisme bij T2DM patiënten.

Methode: 21 mannen met T2DM namen deel aan een 12 weken durende trainingsinterventie, waarin ze driemaal per week gedurende 45 min een inspanning (65% VO₂max) dienden te voltooien in nuchtere (N) of postprandiale (PP) toestand. Zowel voor als na de trainingsinterventie werd een lichaamsscan (Dual Energy X-ray Absorptiometry scan), een maximale en submaximale inspanningstest uitgevoerd en een nuchter bloedstaal en spierbiopt afgenomen.

Resultaten: In de N ($n = 10$) en PP ($n = 11$) groep steeg de vetoxidatie na de interventie tijdens de submaximale inspanningstest ($P_{tijd} < 0.05$). In N en PP daalde het vetpercentage en BMI ten gevolge van de interventie ($P_{tijd} < 0.05$; respectievelijk). De fysieke fitheid (VO₂max, VCO₂ en maximaal wattage) verbeterde significant in beide groepen ($P_{tijd} < 0.05$). Voor de HbA1c is er een tendens van daling in waarde gevonden na de interventie ($P_{tijd} = 0.062$). Genexpressieprofielen in de skeletspier van deze deelnemers bleven na de interventie onveranderd ($P_{tijd} > 0.05$; $P_{tijd} * groep > 0.05$).

Conclusie: Onafhankelijk van de voedingsstatus heeft een aerobe trainingsinterventie van 12 weken een positief effect op de fysieke fitheid, lichaamssamenstelling en vetoxidatie bij mannelijke T2DM patiënten.

INLEIDING

Diabetes mellitus type 2 (T2DM) wordt gedefinieerd als een metabole aandoening (Zimmet, Alberti, & Shaw, 2001). De prevalentie is de laatste decennia wereldwijd sterk toegenomen en bedraagt momenteel 451 miljoen gediagnosticeerde patiënten (8,4% van de populatie) (Cho et al., 2018). In België lijdt 5,1% van de bevolking (20-79 jaar) aan deze aandoening (Hermans & Dath, 2018). Een sedentaire levensstijl of slechte voedingsgewoonten, welke zwaarlijvigheid of obesitas in de hand werken, wordt steeds vaker in verband gebracht met T2DM (Zimmet et al., 2001). Bijgevolg dienen mensen met een verstoord cardio-metabool profiel aangespoord te worden om hun levensstijl aan te passen i.f.v. risicoreductie. Risicofactoren voor T2DM zijn o.a.: overgewicht of obesitas ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ of $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), fysieke inactiviteit, voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen (CVD), hypertensie ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$), een verstoord lipidenprofiel, insuline resistentie of prediabetes en vrouwen gediagnosticeerd met zwangerschapsdiabetes (GDM) (Cho et al., 2018).

In de regulatie van de bloedsuikerspiegel hebben verschillende organen een belangrijke functie zoals de lever, pancreas, skeletspieren en het vetweefsel. Echter spelen tijdens de ontwikkeling van obesitas verschillende processen mee in het dysfunctioneel worden van deze organen, alsook hun onderlinge communicatie (Goossens, 2017). Eén van de belangrijke aspecten hierbij is de overmatige aanwezigheid van vrije vetzuren (VVZ) in het bloedplasma van personen met obesitas of T2DM, hetgeen een gevolg is van een dysfunctioneel vetweefsel, welk niet meer de mogelijkheid heeft om overtollige lipiden op te slaan (Boden, Chen, Ruiz, White, & Rossetti, 1994). Deze overdaad aan lipiden (triglyceriden en VVZ) zal zich verspreiden naar insuline gevoelige perifere weefsels zoals de lever, pancreas en skeletspieren (Goossens, 2017), hetgeen de ontwikkeling van insuline resistentie in de hand werkt (Schofield & Sutherland, 2012). De aangetaste insuline sensitiviteit leidt tot een verhoogde glucose vrijgave van de lever en een aangetaste insulineafhankelijke glucose opname door de spieren, waardoor hyperglycemie ontstaat bij deze personen (Reaven, 1995). Verder zorgt deze insuline resistentie status ervoor dat de pancreas meer insuline produceert om de bloedglucoseniveaus te controleren, hetgeen zich op termijn vaak uit in hyperinsulinemie en mogelijk bètaceldysfunctie (Del Prato, Marchetti, & Bonadonna, 2002). Finaal resulteert dit alles in een verstoring in de homeostase van de bloedglucosespiegel, hetgeen zich vaak vertaalt in de ontwikkeling van T2DM (DeFronzo, 1988).

Fysieke inspanningen, een individuele nutritionele ondersteuning en farmacologische glucoseverlagende therapie vormen samen de hoofdelementen van een multidisciplinaire behandeling voor patiënten met T2DM (Evert et al., 2014). Regelmatige fysieke activiteit wordt in de behandeling van T2DM steeds meer erkend als een therapeutische meerwaarde gezien dit positief gerelateerd is aan allerlei gezondheidsvoordelen zoals de reductie van cardiovasculaire risicofactoren, een verbetering van de insulinegevoeligheid en controle van het bloedglucoseprofiel, de optimalisatie van de lichaamssamenstelling en de progressie van de kwaliteit van leven (Boule, Kenny, Haddad, Wells, & Sigal, 2003; Colberg et al., 2016). De huidige richtlijnen voor oefentherapie voor volwassenen met T2DM zijn (1) matige tot hoog intensieve aerobe training driemaal per week, met een totale duur van 150 minuten (min) per week (Jelleyman et al.), gecombineerd met (2) weerstandstraining twee tot driemaal per week (Colberg et al., 2010) en (3) het stimuleren van algemene fysieke activiteit bij de patiënten (i.f.v. een vermindering van de sedentaire levensstijl) (Dempsey et al., 2016). Deze aanbevolen trainingsvoorschriften verbeteren de glycemische controle en insulinesensitiviteit en zijn hierom van klinisch belang voor patiënten met T2DM (Praet & van Loon, 2009). Momenteel is er gering bewijs dat hoog intensieve intervaltraining voordelig is voor deze populatie, al is verder onderzoek lopende (da Silva et al., 2019).

Op dit moment bestaat er echter nog geen eensgezindheid over de rol van de voedingsstatus tijdens fysieke inspanning bij personen met T2DM. De huidige literatuur beschrijft dat timing (t.o.v. fysieke inspanning) en compositie van een maaltijd diverse effecten kunnen hebben op het fysiek prestatievermogen en het energiemetabolisme na de inspanning bij gezonde individuen (Aird, Davies, & Carson, 2018). In vergelijking met een postprandiale inspanning (zowel op korte als lange termijn) zorgt nuchter trainen voor metabole aanpassingen, meer vetoxidatie en een verbeterde insuline sensitiviteit in de skeletspieren van gezonde individuen (Hansen, De Strijcker, & Calders, 2016). Daarnaast consumeren gezonde personen, die een acute nuchtere trainingsinspanning hebben geleverd, doorheen de dag minder calorieën en hebben ze een betere energiebalans (Gonzalez, Veasey, Rumbold, & Stevenson, 2013). Er werd reeds aangetoond dat nuchter trainen bij gezonde personen resulteert in een verbeterd lipiden, glucose en oxidatief metabolisme (Van Proeyen, Szlufcik, Nielens, Ramaekers, & Hespel, 2011). Deze resultaten kunnen klinisch relevant zijn op de metabole implicaties bij individuen met T2DM.

Het doel van de huidige studie was om aan de hand van een exploratief, gerandomiseerd design na te gaan wat de metabole effecten zijn van een 12 weken durend trainingsprogramma, uitgevoerd in een nuchtere of postprandiale toestand bij mannelijke T2DM patiënten. Gebaseerd op voorgaande studies in een gezonde (De Bock et al., 2008; Van Proeyen, Szlufcik, Nielens, Ramaekers, et al., 2011) is onze hypothese dat een nuchtere trainingsinterventie resulteert in een verbeterd spiermetabolisme en bijgevolg een positief klinisch relevant effect heeft voor personen met T2DM.

METHODE

PARTICIPANTEN EN RANDOMISATIE

In totaal werden 29 mannelijke patiënten met T2DM gerekruteerd voor dit exploratief gerandomiseerd onderzoek. Deze patiënten werden geïncludeerd op basis van glycemische controle ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ (48mmol/mol)) of op basis van gekende klinische diagnose, leeftijd 40-80 jaar, sedentaire levensstijl (< 2 uur bewegingstherapie of sportieve activiteiten per week) en van Kaukasische etniciteit. De volgende exclusiecriteria werden gehanteerd: (1) het gebruik van exogene insuline of een clopidogrel behandeling, (2) geschiedenis van revascularisatie, (3) aanwezigheid van coronaire arterie-, nier- of longaandoening en/of (4) een orthopedische aandoening met een invloed op de oefentherapie. Verder werden patiënten geëxcludeerd indien ze recent deelnamen aan een bewegings- of dieetinterventie minder dan een jaar voor aanvang van dit onderzoek. Met behulp van gesloten enveloppen werden alle patiënten willekeurig verdeeld in twee onderzoeksgroepen. De eerste groep voerde drie maanden een oefenprogramma uit in een nuchtere toestand (voor ontbijt: de Nuchtere groep = N) ($n = 15$), waarbij de andere groep drie maanden eenzelfde oefenprogramma uitvoerde in postprandiale toestand (na het nuttigen van een gestandaardiseerd ontbijt: de Postprandiale groep = PP) ($n = 14$). Wegens gebrek aan motivatie ($n = 2$) of medische redenen ($n = 2$), hebben vier patiënten niet deelgenomen aan de studie. Finaal bleven er 13 patiënten in de N groep en 12 patiënten in de PP groep over om deel te nemen aan de trainingsinterventie. Na de voltooiing van de interventie moesten vier patiënten geëxcludeerd worden vanwege geen postmeting ($n = 2$) of geen toelating van afname spierbiopt ($n = 2$) (Fig. 1.). Deze studie werd uitgevoerd volgens de richtlijnen geschreven in de laatste versie (2013) van verklaring van Helsinki en werd goedgekeurd (december 2013) door de betreffende ethische commissies (Universiteit Gent en Universiteit Hasselt, België). De deelnemende patiënten werden geïnformeerd over de experimentele procedure en kregen een zorgvuldige uitleg over de aard en de risico's van dit experimenteel onderzoek (registratienummer: NTR4711). Na deze uitleg hebben alle patiënten hun toestemming gegeven.

KLINISCHE METINGEN

Antropometrische waarden (lichaamslengte en -gewicht) werden bepaald en vervolgens werd de lichaamssamenstelling gemeten gebruikmakend van een Dual Energy X-ray Absorptiometry scan (Hologic Series Delphi-A Fan Beam X-ray Bone Densitometer). De fysieke fitheid werd nagegaan m.b.v. de uitvoering van een maximale cardiopulmonale inspanningstest op een fietsergometer (eBike Basic, General Electric GmbH, Bitz, Germany). Tijdens deze test werd de maximale zuurstofopname (VO₂piek) en weerstand (W_{max}) bepaald met een start weerstand van 40W, welke elke minuut werd verhoogd met 20W. Zuurstofopname (Jaeger Oxycon, Erich Jaeger GmbH, Germany) en hartslagmetingen (d.m.v. een 12-lead elektrocardiogram) werden gedurende de volledige maximale fietsproef gemeten. Alle patiënten fietsten tot maximale uitputting. De test werd beëindigd indien een trapfrequentie van 55rpm of lager werd waargenomen. De inspanningspiek werd bevestigd als de respiratoire gasuitwisseling (RER) ≥ 1.10 bereikte in combinatie met dyspneu, vermoeidheid in de benen en/of algemene vermoeidheid.

INDIRECTE CALORIMETRIE

Energieverbruik (EE; kJ/min), substraat oxidatie en RER werden berekend o.b.v. indirecte calorimetrie (VO₂ en VCO₂ waardes) (Jaeger Oxygen, Erich Jaeger GmbH, Germany). Deze parameters werden bepaald in een rusttoestand (in ruglig) en tijdens submaximale inspanning op respectievelijk 20%, 40% en 60% van de VO₂piek. Tijdens deze metingen werd tevens de hartslag voortdurend gemeten m.b.v. een 12-lead elektrocardiogram.

BLOEDPROFIEL

De avond voor de nuchtere bloedafname namen de patiënten hun laatste maaltijd ten laatste om 22.00 u. in. Na een minimale vastenperiode van tien uur meldden de patiënten zich om 8.00 u. aan voor de afname van een nuchter veneus bloedstaal. Deze werd op 4°C gedurende 10 min gecentrifugeerd op 1000g en het plasma en serum werden bewaard op -80°C tot de analyse werd uitgevoerd. De gestockeerde bloedstalen werden geanalyseerd voor glucose en insuline. De HbA1c waarde werd geanalyseerd uit een vers bloedstaal (Menarini HA-8180 HbA1c auto-analyser, Menarini Diagnostics, Diegem, Belgium). Insulinesensitiviteit werd beoordeeld a.d.h.v. een formule voor de uitkomstmaat HOMA-IR: ((nuchtere insuline*nuchtere glucose) / 405) (Matthews, 1985).

BIOPSIE SKELETSPIER

Een nuchter spierbiopt werd genomen van de *m. vastus lateralis* onder lokale anesthesie met de Bergströmtechniek om genexpressie profielen in de skeletspier na te gaan. Een voedingsdagboek werd drie dagen voor de afname van het spierbiopt bijgehouden. Na 12 weken trainingsinterventie werd in beide onderzoeksgroepen een tweede nuchter spierbiopt verzameld, nadat ze drie dagen voor het biopt dezelfde maaltijden hadden geconsumeerd als voor het pre-interventie biopt. De expressie van de genen betrokken bij de lipolyse (*ATGL*: adipose triglyceride lipase; *HSL*: hormone sensitive lipase; *PLIN 2* and *5*: perilipin 2 and 5) en vrije vetzuurtransport (*FABP3*: fatty acid binding protein 3; *CD36*: cluster of differentiation 36) werden geanalyseerd door middel van RT-PCR.

INSPANNINGSTRAINING PROTOCOL

Elke patiënt nam deel aan een 12 weken individueel opgevolgd trainingsprogramma (drie sessies per week). Gedurende deze interventie werden de patiënten gevraagd om hun eetgewoonten niet te veranderen. Tijdens elke trainingssessie, bestaande uit fietsen (Excite Bike, Technogym, Zaventem, Belgium) en wandelen (loopband, Technogym, Zaventem, Belgium), werd een fiets- en wandelinspanning (totale duur 45 min) uitgevoerd aan een intensiteit van 65% van de VO_2 piek (gebaseerd op hartslag). De patiënten van de N groep voerden hun uithoudingstraining nuchter uit tussen 7.30 u. en 10.00 u. in de ochtend, gevolgd door een ontbijt 60 min na de inspanning. De patiënten van de PP groep voerden de uithoudingstraining in postprandiale status uit, na de consumptie van een ontbijt minder dan 60 min voor de training. Het ontbijt werd doorheen de interventie gestandaardiseerd doordat de patiënten van de PP groep hun ontbijt definieerden op trainingsdagen, hetgeen ze doorheen de interventie steeds bleven nuttigen op de trainingsdagen. Koolhydraatrijke dranken werden tijdens het ontbijt niet toegelaten. Tijdens de trainingssessie was de consumptie van water *ad libitum* toegelaten. Monosacchariden waren voortdurend ter beschikking en werden in het geval van hypoglycemische symptomen toegediend.

DATA ANALYSE

De data werden weergegeven als het gemiddelde \pm standaarddeviatie (SD). De normaliteit werd beoordeeld aan de hand van de 'Shapiro-Wilk' test. Daarnaast werd met de 'Levene's Test of Equality of Error Variances' de homoscedasticiteit en met 'Box's Test of Equality of

Covariance Matrices' de homogeniteit van de gehele data geëvalueerd. Aan het begin werd met behulp van een ongepaarde T-test voor niet-parametrische data de twee experimentele groepen getest om de gelijkheid voor de start van de interventie te beoordelen. Vervolgens werd een 'two way repeated measures analysis of variance' (two-way ANOVA) gehanteerd voor de evaluatie van het interventie-effect met het statistisch computerprogramma SPSS (IBM Corporation, Armonk, NY, V.S). Wanneer de data niet aan de assumpties voldeden werden deze vervolgens getransformeerd. Nadien werden de assumpties en tijds-, groeps- en interactie-effecten (*P*tijd, *P*groep en *P*tijd*groep) opnieuw beoordeeld. Een significantieniveau (*P*) van 5% werd aangenomen. Bij een significant effect over tijd werd er verder geëvalueerd of de N en/of PP groep een significant verschil vertoonden in de posttest t.o.v. de pretest. Dit werd getest a.d.h.v. *Wilcoxon signed rank test* en/of *one sample T-test* (afhankelijk of al dan niet aan de assumptie normaliteit werd voldaan).

RESULTATEN

BASELINE GROEPEN

De patiëntenkenmerken worden weergegeven in Tabel 1. Voor aanvang van de interventie waren beide groepen vergelijkbaar op vlak van leeftijd ($P = 0.944$), aantal jaar diabetes ($P = 0.125$), BMI ($P = 0.481$), nuchtere glucose ($P = 0.438$) en insuline ($P = 0.449$) concentratie en het HbA1c ($P = 0.093$) (Tabel 1).

Alle participanten gebruikten voor en gedurende de interventie geneesmiddelen. Zowel in de N als in de PP groep namen tien participanten bloedglucoseverlagende medicatie (specifieker: metformine (N: n=10; PP: n=9), DPP-4 inhibitor (N: n=3; PP: n=3), GLP-1 agonist (N: n=1; PP: n=1) of sulfonyleurea (N: n=1; PP: n=6)). Daarnaast namen participanten ook medicatie voor cardiovasculaire aandoeningen en/of lipidenverlagende medicatie (Tabel 2).

FYSIEKE FITHEID

De trainingsinterventie leidde tot een significante verbetering van de VO_2 piek, VCO_2 en het maximaal Wattage (W_{max}) ($P_{tijd} < 0.05$) in beide interventiegroepen ($P_{tijd*groep} > 0.05$). Overigens waren er geen veranderingen waargenomen in RER en HR na de interventieperiode ($P_{tijd} > 0.05$, $P_{groep} > 0.05$ en $P_{tijd*groep} > 0.05$) (Tabel 3).

BLOEDWAARDEN

De PP groep had een significant lagere HbA1c waarde dan de N groep bij de postmeting, al was de HbA1c waarde voor beide groepen niet significant gedaald na de interventie ($P_{tijd} > 0.05$). De interventie leidde niet tot een significante verbetering van de glycemische controle, bepaald door middel van nuchtere glucose en nuchtere insuline ($P_{tijd} > 0.05$ en $P_{tijd*groep} > 0.05$; respectievelijk), noch tot een verbetering in insuline gevoeligheid, bepaald d.m.v. HOMA-IR index ($P_{tijd} > 0.05$ en $P_{tijd*groep} > 0.05$) (Tabel 4.). Er werd een tendens gevonden voor een gedaalde HbA1c waarde ten gevolge van de interventie ($P_{tijd} = 0.062$). Dit effect vertoonde een gelijkaardige trend in beide groepen ($P_{tijd*groep} = 0.559$) (Tabel 4.).

LICHAAMSCOMPOSITIE (DXA SCAN)

Zowel in de N als de PP groep is er een significante vermindering gemeten na de interventie in vetmassa ($P_{tijd} < 0.001$) en het BMI ($P_{tijd} = 0.008$). Er werd geen interventie-effect

vastgesteld voor de vetvrije massa van het subtotaal, vetvrije massa van de benen en buik/heup ratio in zowel de N als de PP groep ($P_{tijd} > 0.05$) (Tabel 5.).

KOOLHYDRAAT EN LIPIDEN OXIDATIE (SUBMAXIMALE INSPANNINGSTEST)

Vetoxidatie was na de interventieperiode significant gestegen tijdens inspanning in beide interventiegroepen ($P_{tijd} < 0.05$) (Fig. 2). In rust is er geen verandering vastgesteld in hoeveelheid vetoxidatie ($P_{tijd} > 0.05$) (Tabel 6).

Daarnaast is een significante daling in koolhydraatoxidatie gemeten tijdens inspanning in zowel de N als de PP groep ($P_{tijd} < 0.05$) (Fig. 2). Er werd geen verschil gemeten in een toestand van rust ($P_{tijd} > 0.05$) (Tabel 6).

BIOPSIE SKELETSPIER

De trainingsinterventie leidde niet tot een significante verandering in genexpressie profielen in de spiervezels, onafhankelijk van de voedingsstatus ($P_{tijd} > 0.05$, $P_{groep} > 0.05$ en $P_{tijd*groep} > 0.05$) (Fig. 3).

DISCUSSIE

Deze studie toont aan dat driemaal per week trainen aan een matige intensiteit gedurende 12 weken, ongeacht de voedingstoestand, resulteert in een significante verbetering van de fysieke fitheid en de lichaamssamenstelling bij personen met T2DM. In beide groepen werd een verlaging van de vetmassa, vetpercentage en het BMI waargenomen. Echter leverde deze trainingsinterventie in geen van beide groepen een significant verschil in de genexpressie profielen in de skeletspier, ondanks dat beide groepen een significante vooruitgang vertoonden in de metabole flexibiliteit (geobserveerd d.m.v. een hogere vet oxidatie en lagere koolhydraat oxidatie) tijdens uithoudingsinspanning van verschillende submaximale intensiteiten.

Eerder was al bewezen dat driemaal 60 min per week trainen aan een intensiteit van 60% VO_2 max geen veranderingen teweegbrengt in bloedglucoseconcentraties, wanneer de trainingen uitgevoerd worden in een nuchtere toestand bij personen met T2DM (Poirier et al., 2000). Deze huidige studie toont aan dat een trainingsinterventie van 12 weken aan een intensiteit van 65% VO_2 max en een volume van 135 min per week (drie sessies van 45 min) geen meerwaarde biedt wanneer deze in een nuchtere toestand wordt uitgevoerd. Onafhankelijk van de voedingsstatus hadden beide interventiegroepen hetzelfde trainingseffect (verbetering fysieke fitheid, vetoxidatie en lichaamssamenstelling) na de interventie. Deze uitkomst, geen gemeten verschillen tussen N en PP groep, kan te wijten zijn aan de duur van de trainingssessies. In eerdere onderzoeken naar nuchtere versus postprandiale training bij gezonde mannen werd er bewezen dat wanneer een aerobe trainingssessie van < 60 min uitgevoerd wordt, er geen verschil meetbaar is tussen de twee interventiegroepen (Jentjens, Cale, Gutch, & Jeukendrup, 2003; Koivisto, Karonen, & Nikkila, 1981; Paul, Rokusek, Dykstra, Boileau, & Layman, 1996a, 1996b).

We stelden de hypothese dat nuchter trainen bij patiënten met T2DM een positieve invloed zou hebben ter hoogte van de spieren, met als gevolg het verbeteren van het vetkatabolisme in de spieren. Zowel De Bock en collega's als Van Proeyen en collega's bewezen eerder dat zes weken aerobe training in een nuchtere status leidde tot een verhoging van glucose transporter GLUT4 en van de vrije vetzuur transporters CD36 en FABPm ter hoogte van de spiercellen (op

spiereiwit niveau), bij een populatie van gezonde mannen (De Bock et al., 2008; Van Proeyen et al., 2010). Daarnaast toont een eerdere studie aan dat gezonde personen minstens 12 weken een aerobe trainingsinterventie moeten uitvoeren vooraleer er een significante en permanente verandering optreedt ter hoogte van de spiervezels (Eklund et al., 2015; Ross et al., 2000; Ross et al., 2004). In deze RCT voerden T2DM patiënten een aerobe trainingsinterventie van 12 weken uit en werden er ter hoogte van het spierniveau, meer expliciet de genexpressieprofielen, geen veranderingen geconstateerd voor de gemeten genen. Er werd in dit onderzoek geen analyse uitgevoerd van de proteïne-expressie ter hoogte van de skeletspier, waardoor er op deze manier niet gemeten kon worden of de spier al dan niet een meer functionele werking vertoont na de interventie. Bovendien gaat de metabole aandoening T2DM gepaard met een sterk veranderde genexpressie gerelateerd aan mitochondriale dysfunctie, hetgeen geassocieerd is met een verminderde expressie van genen en proteïnen (Moller et al., 2017). Gezien de onderzochte populatie kan er gesuggereerd worden dat er een langere interventie nodig was vooraleer er een significant effect kan waargenomen worden in de spiercellen.

Uit het veneuze bloedstaal konden er geen significante effecten worden gemeten na de 12 weken durende trainingsinterventie. Hoewel literatuur aantoont dat een interventieperiode (\geq zes weken) een positieve invloed heeft op de insulinesensitiviteit (Hansen et al., 2016), kon er in deze studie geen effect vastgesteld worden. Bovendien beveelt de Amerikaanse diabetes associatie (ADA) een combinatie van 150 min aerobe inspanning en twee- tot driemaal per week weerstandstraining aan voor patiënten met T2DM. Deze combinatie van inspanningen is een ideale levensstijlinterventie in de behandeling van deze metabole aandoening (Association, 2012; Colberg et al., 2010; Hansen et al., 2013; Jolleyman et al.; Knowler et al., 2002; Little et al., 2010; Vanhees et al., 2012). Om deze reden is het mogelijks verklaarbaar dat het trainingsvolume en de soort van trainingsinterventie aan de grond liggen van de onveranderde waardes. Tevens was er voor de HbA1c waarden een tendens ($P_{tijd} = 0.062$) dat deze lager was voor beide groepen na de trainingsinterventie. Een eerdere studie heeft een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd en publiceerde dat er bij wekelijkse fysieke inspanning, met een totaalduur van minstens 150 min per week, een absolute daling van de HbA1c waarden kan worden vastgesteld bij T2DM patiënten (D. Umpierre et al., 2011). Daarnaast heeft Umpierre en collega's (2013) aangetoond dat hoe hoger het HbA1c percentage hoe meer marge tot verbetering mogelijk is (D Umpierre, Ribeiro, Schaan, & Ribeiro, 2013). De

populatie van dit onderzoek is via haar medicatie al relatief goed gecontroleerd, wat volgens de studie van Umpierre minder marge tot verbetering biedt. Daarnaast werd er, zoals eerder vermeld, in de huidige studie een te klein volume van de aerobe inspanning toegediend, waardoor er mogelijks in dit onderzoek een effect is uitgebleven. Naast deze verklaringen is het ook interessant om ons ervan bewust te zijn dat één patiënt een zeer hoge glucoseconcentratie waarde (pre interventie: 378mg/dL, post interventie: 507mg/dL) vertoonde in de N groep, wat mogelijks een invloed op de resultaten heeft gehad.

De resultaten van de DXA-scan hebben aangetoond dat deze trainingsinterventie een positief effect had op de daling van de vetmassa, en bijgevolg ook op het vetpercentage en het BMI bij de personen met T2DM, wederom onafhankelijk van de voedingsstatus waarin ze de interventie hebben uitgevoerd. Dezelfde resultaten hebben voorgaande studies ook bekomen voor zowel diabetespatiënten als voor gezonde personen. Beide doelgroepen voerden een trainingsinterventie van slechts vier tot zes weken uit (De Bock et al., 2005; Schoenfeld, Aragon, Wilborn, Krieger, & Sonmez, 2014; Van Proeyen, Szlufcik, Nielens, Ramaekers, et al., 2011). Deze bevindingen zijn contradictoir met het geloof dat trainen in een nuchtere toestand voordeliger is voor het verliezen van gewicht. Dit was onder andere ook een bevinding van een eerdere review, dewelke constateerde dat er een minimaal verschil was tussen trainen in een nuchtere en in postprandiale toestand (Hackett & Hagstrom, 2017).

A.d.h.v. de submaximale inspanningstest van de postmeting kan er besloten worden dat de vetoxidatie stijgt en koolhydraatoxidatie daalt na een aerobe (65% VO_2 max) inspanningsinterventie. Wanneer er aan een matige intensiteit van 45-65% VO_2 max getraind wordt, worden er zowel lipiden als koolhydraten als energiebron genuttigd (Achten & Jeukendrup, 2004). Daarnaast schrijven Brun en collega's (2012) in hun review dat T2DM patiënten 45-60 min aan een lage tot matige intensiteit moeten trainen om een verbetering van de mitochondriale mogelijkheid tot lipide oxidatie te bekomen (Brun, Malatesta, & Sartorio, 2012). Terwijl eerdere studies hebben aangetoond dat er na een periode van zes weken aerobe inspanningsinterventie een verbetering van de basale oxidatiecapaciteit van spier lipiden aanwezig is in gezonde individuen (Hansen et al., 2016), dewelke in nuchtere toestand getraind hebben (De Bock et al., 2008; Stannard, Buckley, Edge, & Thompson, 2010; Van Proeyen, Szlufcik, Nielens, Deldicque, et al., 2011; Van Proeyen et al., 2010; Van Proeyen, Szlufcik, Nielens, Ramaekers, et al., 2011), kan er niet bevestigd worden dat dit ook geldt als T2DM patiënten in een nuchtere toestand trainen. Een mogelijke verklaring is dat bij deze

metabole aandoening een onderdrukking van de lipolyse plaatsvindt, onder andere door de aanwezigheid van een hogere dosis circulerende insuline (Kelley et al., 2001).

De voornaamste limitatie van onze studie is namelijk dat de richtlijnen van de Amerikaanse diabetesassociatie (ADA) voor oefentherapie voor volwassenen met T2DM niet werden vervuld. Zij bevelen matig tot hoog intensieve aerobe training aan met een totale inspanningsduur van 150 min per week in combinatie met weerstandstraining twee tot driemaal per week. Dit advies staat in contrast met de trainingsduur van 135 min per week zonder weerstandstraining in dit huidige onderzoek. Een lager trainingsvolume kan mogelijk ten grondslag liggen van de uitgebleven effecten voor de uitkomstmaten in de genexpressieprofielen skeletspieren en bloedwaarden, zoals eerder vermeld.

Daarnaast werd er in deze studie uitsluitend gekeken naar de genexpressie profielen en niet naar de eiwitexpressie in de spierbiopten. Dit biedt een potentiële verklaring voor de afwezige effecten op spierniveau. Van Proeyen toonde in twee onderzoeken aan dat nuchter trainen leidde tot een verbetering van *fatty acid translocase* CD36 (FAT/CD36), FABPm en GLUT4 enzymen (Van Proeyen et al., 2010; Van Proeyen, Szlufcik, Nielens, Ramaekers, et al., 2011). Een redenering is dat er geen verandering in de genexpressie profielen ontstaan is, maar dat de eiwitsynthese mogelijk efficiënter verloopt.

Als volgt is onder andere de ongeweten tijdsduur tussen de maaltijd en de geleverde inspanning in de postprandiale groep een belangrijk aspect. Een eerdere studie toonde echter aan dat matige inspanning 30 tot 90 min na de maaltijd leidde tot een maximale glucoseverlaging t.o.v. inspanning binnen 30 min of 90 min na de maaltijd (Chacko, 2017).

Bovendien voltooiden in totaal 21 participanten, $n = 10$ in de nuchtere en $n = 11$ in de postprandiale groep, de interventie, wat wijst op een relatief kleine steekproef en dus de externe validiteit van de resultaten beperkt.

Een sterkte van de studie is de adequate randomisatie van participanten, wat vergelijkbare groepen bij baseline van de studie leverde.

Naar verder onderzoek toe worden langere interventies aanbevolen, met tussentijdse metingen. Uit dit onderzoek weten we dat er na 12 weken interventie geen veranderingen optreden op spierniveau in T2DM. M.b.v. tussentijdse metingen kan er dan ook worden vastgesteld na hoeveel weken er een verandering is in de karakteristieken van de spiervezels

bij een doelgroep van T2DM patiënten, al dan niet in nuchtere toestand. Wanneer de interventie van langere duur is wordt er gehypothetiseerd dat er een verschil gaat optreden tussen trainen in een nuchtere en postprandiale toestand bij T2DM patiënten.

CONCLUSIE

Er kan geconcludeerd worden dat een aerobe trainingsinterventie van 12 weken uitgevoerd in een nuchtere toestand geen meerwaarde vertoont in de bloedwaarden en op de genexpressie profielen van de spieren t.o.v. een postprandiale toestand. Daarnaast had de interventie, onafhankelijk van de voedingstoestand, positieve effecten op de fysieke fitheid, de lichaamssamenstelling en de vetoxidatie tijdens submaximale inspanning. Onderzoek naar het effect van langere trainingsinterventies zijn aangewezen om onderliggende mechanismen op spierniveau te onderzoeken in gecontroleerde en longitudinale onderzoeksopzetten.

REFERENTIES

- Achten, J., & Jeukendrup, A. E. (2004). Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition*, 20(7-8), 716-727. doi:10.1016/j.nut.2004.04.005
- Aird, T. P., Davies, R. W., & Carson, B. P. (2018). Effects of fasted vs fed-state exercise on performance and post-exercise metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*, 28(5), 1476-1493. doi:10.1111/sms.13054
- Association, A. D. (2012). Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*, 35 Suppl 1, S11-63. doi:10.2337/dc12-s011
- Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., White, J. V., & Rossetti, L. (1994). Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest*, 93(6), 2438-2446. doi:10.1172/jci117252
- Boule, N. G., Kenny, G. P., Haddad, E., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2003). Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 46(8), 1071-1081. doi:10.1007/s00125-003-1160-2
- Brun, J. F., Malatesta, D., & Sartorio, A. (2012). Maximal lipid oxidation during exercise: a target for individualizing endurance training in obesity and diabetes? *J Endocrinol Invest*, 35(7), 686-691. doi:10.3275/8466
- Chacko, E. (2017). A time for exercise: the exercise window. *J Appl Physiol (1985)*, 122(1), 206-209. doi:10.1152/jappphysiol.00685.2016
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 138, 271-281. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., . . . Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33(12), e147-167. doi:10.2337/dc10-9990
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., . . . Tate, D. F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065-2079. doi:10.2337/dc16-1728
- da Silva, D. E., Grande, A. J., Roever, L., Tse, G., Liu, T., Biondi-Zoccai, G., & de Farias, J. M. (2019). High-Intensity Interval Training in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review. *Curr Atheroscler Rep*, 21(2), 8. doi:10.1007/s11883-019-0767-9
- De Bock, K., Derave, W., Eijnde, B. O., Hesselink, M. K., Koninckx, E., Rose, A. J., . . . Hespel, P. (2008). Effect of training in the fasted state on metabolic responses during exercise with carbohydrate intake. *J Appl Physiol (1985)*, 104(4), 1045-1055. doi:10.1152/jappphysiol.01195.2007
- De Bock, K., Richter, E. A., Russell, A. P., Eijnde, B. O., Derave, W., Ramaekers, M., . . . Hespel, P. (2005). Exercise in the fasted state facilitates fibre type-specific intramyocellular lipid breakdown and stimulates glycogen resynthesis in humans. *J Physiol*, 564(Pt 2), 649-660. doi:10.1113/jphysiol.2005.083170
- DeFronzo, R. A. (1988). Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 37(6), 667-687.
- Del Prato, S., Marchetti, P., & Bonadonna, R. C. (2002). Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes*, 51 Suppl 1, S109-116.

- Dempsey, P. C., Larsen, R. N., Sethi, P., Sacre, J. W., Straznicky, N. E., Cohen, N. D., . . . Dunstan, D. W. (2016). Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. *Diabetes Care*, *39*(6), 964-972. doi:10.2337/dc15-2336
- Eklund, D., Pulverenti, T., Bankers, S., Avela, J., Newton, R., Schumann, M., & Häkkinen, K. (2015). Neuromuscular adaptations to different modes of combined strength and endurance training. *Int J Sports Med*, *36*(02), 120-129.
- Evert, A. B., Boucher, J. L., Cypress, M., Dunbar, S. A., Franz, M. J., Mayer-Davis, E. J., . . . Yancy, W. S., Jr. (2014). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*, *37 Suppl 1*, S120-143. doi:10.2337/dc14-S120
- Gonzalez, J. T., Veasey, R. C., Rumbold, P. L., & Stevenson, E. J. (2013). Breakfast and exercise contingently affect postprandial metabolism and energy balance in physically active males. *Br J Nutr*, *110*(4), 721-732. doi:10.1017/s0007114512005582
- Goossens, G. H. (2017). The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose. - *Obes Facts*. 2017;10(3):207-215. doi: 10.1159/000471488. Epub 2017 Jun 1.(- 1662-4033 (Electronic)), T - ppublish.
- Hackett, D., & Hagstrom, A. (2017). Effect of overnight fasted exercise on weight loss and body composition: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, *2*(4), 43.
- Hansen, D., De Strijcker, D., & Calders, P. (2016). - Impact of Endurance Exercise Training in the Fasted State on Muscle Biochemistry. - *Sports Med*. 2017 Mar;47(3):415-428. doi: 10.1007/s40279-016-0594-x.(- 1179-2035 (Electronic)), T - ppublish.
- Hansen, D., Peeters, S., Zwaenepoel, B., Verleyen, D., Wittebrood, C., Timmerman, N., & Schotte, M. (2013). Exercise assessment and prescription in patients with type 2 diabetes in the private and home care setting: clinical recommendations from AXXON (Belgian Physical Therapy Association). *Phys Ther*, *93*(5), 597-610. doi:10.2522/ptj.20120400
- Hermans, M. P., & Dath, N. (2018). Prevalence and co-prevalence of comorbidities in Belgian patients with type 2 diabetes mellitus: a transversal, descriptive study. *Acta Clin Belg*, *73*(1), 68-74. doi:10.1080/17843286.2017.1348710
- Jelleyman, T. Y., G, O. D., LJ, G., JA, K., K, K., & MJ, D. - The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin. - *Obes Rev*. 2015 Nov;16(11):942-61. doi: 10.1111/obr.12317.(- 1467-789X (Electronic)), T - ppublish.
- Jentjens, R., Cale, C., Gutch, C., & Jeukendrup, A. (2003). Effects of pre-exercise ingestion of differing amounts of carbohydrate on subsequent metabolism and cycling performance. *Eur J Appl Physiol*, *88*(4-5), 444-452.
- Kelley, D. E., Williams, K. V., Price, J. C., McKolanis, T. M., Goodpaster, B. H., & Thaete, F. L. (2001). Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, *86*(11), 5412-5419. doi:10.1210/jcem.86.11.8027
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, *346*(6), 393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512
- Koivisto, V. A., Karonen, S.-L., & Nikkila, E. A. (1981). Carbohydrate ingestion before exercise: comparison of glucose, fructose, and sweet placebo. *Journal of Applied Physiology*, *51*(4), 783-787.

- Little, J. P., Chilibeck, P. D., Ciona, D., Forbes, S., Rees, H., Vandenberg, A., & Zello, G. A. (2010). Effect of low- and high-glycemic-index meals on metabolism and performance during high-intensity, intermittent exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, *20*(6), 447-456.
- Moller, A. B., Kampmann, U., Hedegaard, J., Thorsen, K., Nordentoft, I., Vendelbo, M. H., . . . Jessen, N. (2017). Altered gene expression and repressed markers of autophagy in skeletal muscle of insulin resistant patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*, *7*, 43775. doi:10.1038/srep43775
- Paul, G. L., Rokusek, J. T., Dykstra, G. L., Boileau, R. A., & Layman, D. K. (1996a). Oat, wheat or corn cereal ingestion before exercise alters metabolism in humans. *J Nutr*, *126*(5), 1372-1381.
- Paul, G. L., Rokusek, J. T., Dykstra, G. L., Boileau, R. A., & Layman, D. K. (1996b). Preexercise meal composition alters plasma large neutral amino acid responses during exercise and recovery. *Am J Clin Nutr*, *64*(5), 778-786.
- Poirier, P., Tremblay, A., Catellier, C., Tancrède, G., Garneau, C., & Nadeau, A. (2000). Impact of time interval from the last meal on glucose response to exercise in subjects with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *85*(8), 2860-2864.
- Praet, S. F., & van Loon, L. J. (2009). Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, *46*(4), 263-278. doi:10.1007/s00592-009-0129-0
- Reaven, G. M. (1995). The fourth musketeer--from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia*, *38*(1), 3-13.
- Ross, R., Dagnone, D., Jones, P. J., Smith, H., Paddags, A., Hudson, R., & Janssen, I. (2000). Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, *133*(2), 92-103.
- Ross, R., Janssen, I., Dawson, J., Kungl, A. M., Kuk, J. L., Wong, S. L., . . . Hudson, R. (2004). Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res*, *12*(5), 789-798.
- Schoenfeld, B. J., Aragon, A. A., Wilborn, C. D., Krieger, J. W., & Sonmez, G. T. (2014). Body composition changes associated with fasted versus non-fasted aerobic exercise. *J Int Soc Sports Nutr*, *11*(1), 54. doi:10.1186/s12970-014-0054-7
- Schofield, C. J., & Sutherland, C. (2012). Disordered insulin secretion in the development of insulin resistance and Type 2 diabetes. *Diabet Med*, *29*(8), 972-979. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03655.x
- Stannard, S. R., Buckley, A. J., Edge, J. A., & Thompson, M. W. (2010). Adaptations to skeletal muscle with endurance exercise training in the acutely fed versus overnight-fasted state. *J Sci Med Sport*, *13*(4), 465-469. doi:10.1016/j.jsams.2010.03.002
- Umpierre, D., Ribeiro, P., Schaan, B., & Ribeiro, J. (2013). Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*, *56*(2), 242-251.
- Umpierre, D., Ribeiro, P. A., Kramer, C. K., Leitao, C. B., Zucatti, A. T., Azevedo, M. J., . . . Schaan, B. D. (2011). Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, *305*(17), 1790-1799. doi:10.1001/jama.2011.576
- Van Proeyen, K., Szlufcik, K., Nielens, H., Deldicque, L., Van Dyck, R., Ramaekers, M., & Hespel, P. (2011). High-fat diet overrules the effects of training on fiber-specific intramyocellular lipid utilization during exercise. *J Appl Physiol* (1985), *111*(1), 108-116. doi:10.1152/jappphysiol.01459.2010

- Van Proeyen, K., Szlufcik, K., Nielens, H., Pelgrim, K., Deldicque, L., Hesselink, M., . . . Hespel, P. (2010). Training in the fasted state improves glucose tolerance during fat-rich diet. *J Physiol*, *588*(Pt 21), 4289-4302. doi:10.1113/jphysiol.2010.196493
- Van Proeyen, K., Szlufcik, K., Nielens, H., Ramaekers, M., & Hespel, P. (2011). Beneficial metabolic adaptations due to endurance exercise training in the fasted state. *J Appl Physiol (1985)*, *110*(1), 236-245. doi:10.1152/jappphysiol.00907.2010
- Vanhees, L., Geladas, N., Hansen, D., Kouidi, E., Niebauer, J., Reiner, Z., . . . Vanuzzo, D. (2012). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*, *19*(5), 1005-1033. doi:10.1177/1741826711430926
- Zimmet, P., Alberti, K. G., & Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, *414*(6865), 782-787. doi:10.1038/414782a

APPENDIX

Figuur 1. Flowchart.

Figuur 2. Het effect van de trainingsinterventie op de vet en koolhydraat oxidatie tijdens submaximale inspanning.

Figuur 3. Relatieve genexpressie profielen in de skeletspieren voor en na trainingsinterventie in de PP groep (A) en N groep (B).

Tabel 1. Patiëntenkenmerken

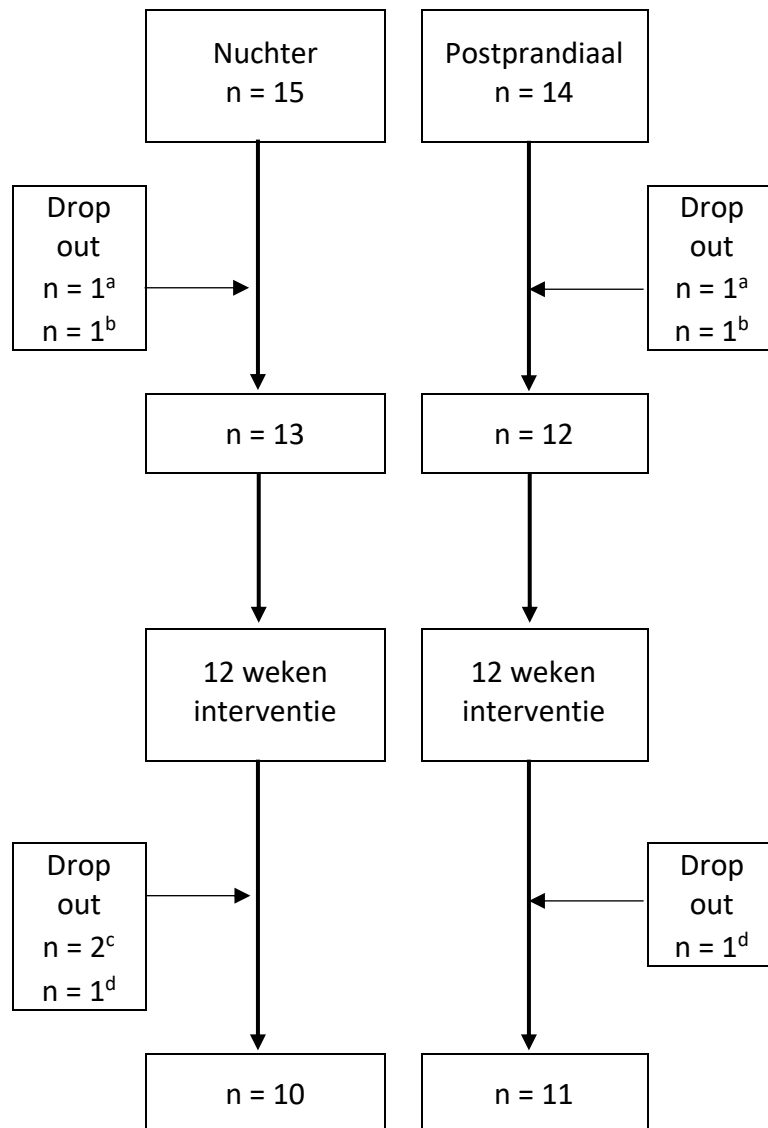
Tabel 2. Medicatie

Tabel 3. Fysieke fitheid

Tabel 4. Bloedwaarden

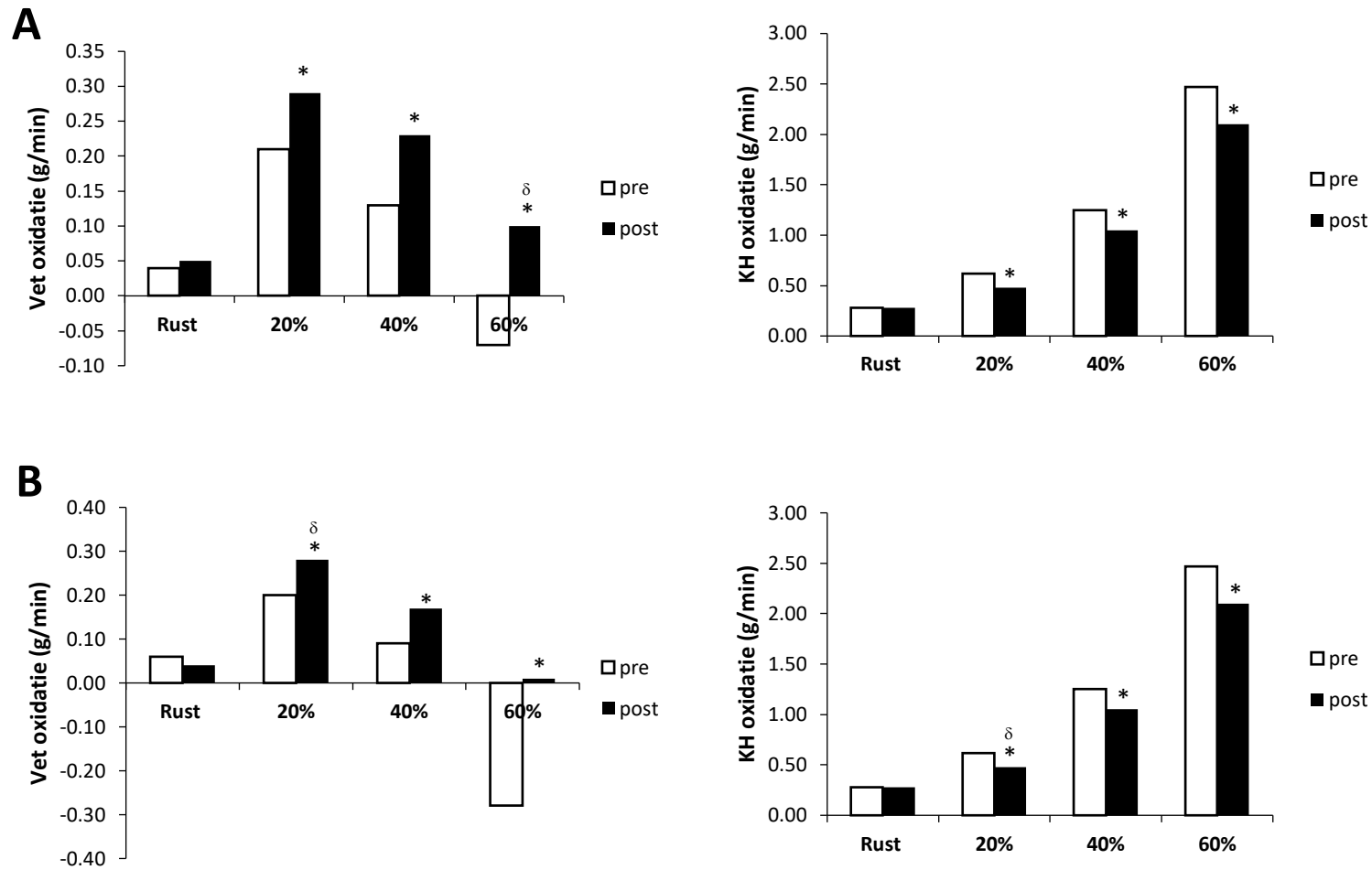
Tabel 5. Lichaamscompositie (DXA scan)

Tabel 6. Vet en koolhydraatoxidatie

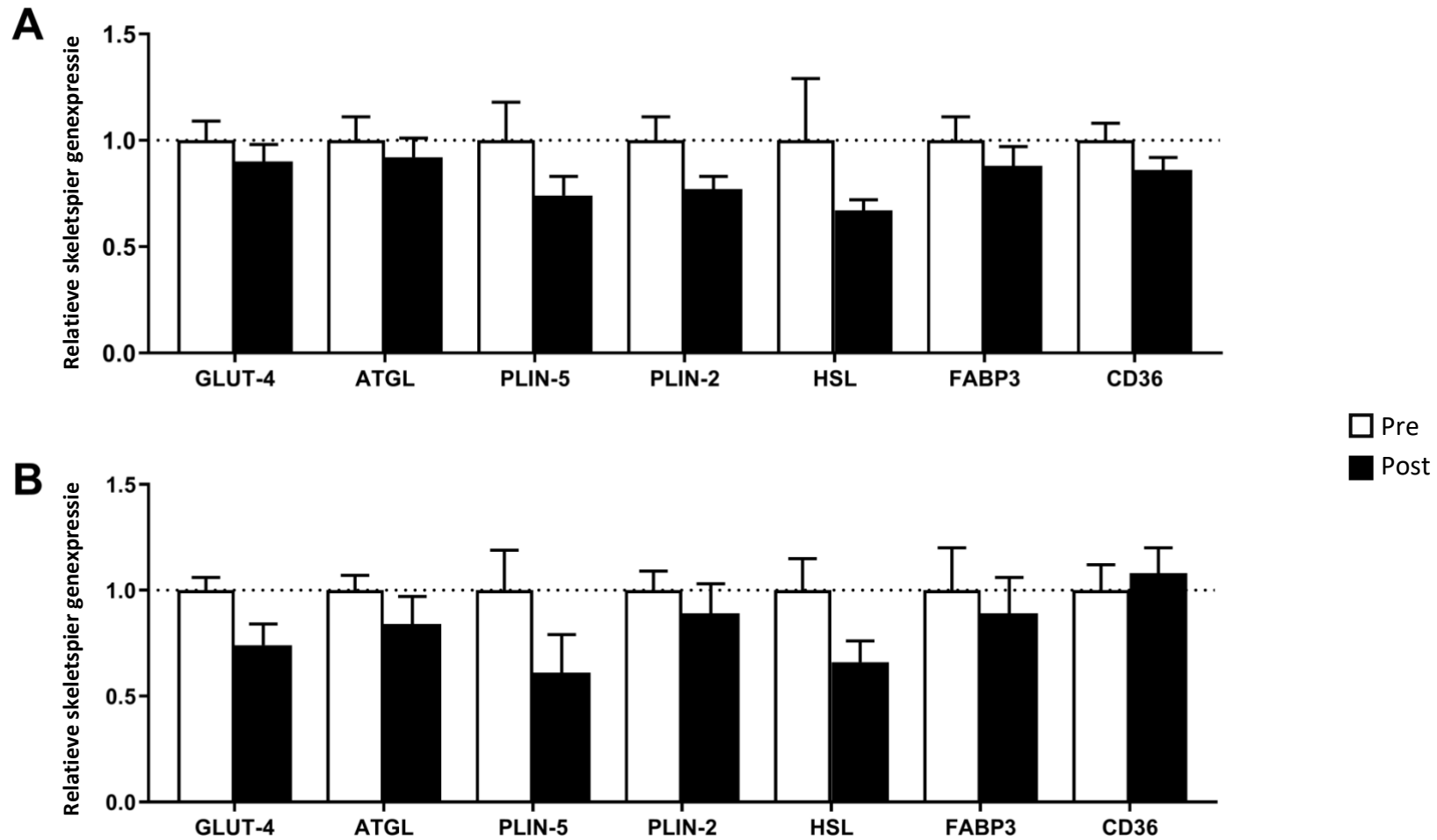


- a = Medische redenen niet gerelateerd aan de interventie
- b = Geen motivatie
- c = Geen postmeting
- d = Geen biopt

Figuur 1. Flowchart.



Figuur 2. Het effect van de trainingsinterventie op de vet en koolhydraat oxidatie tijdens submaximale inspanning. In de PP groep (A) en in de N groep (B) waren overeenkomstige veranderingen meetbaar. Een significant verschillende postwaarde is aangegeven met een * boven de balk ($P_{tijd} < 0.05$). Het symbool δ duidt de sign. uitkomst aan voor *Wilcoxon Signed Rank Test* en/of *One-sample T-test* ($P < 0.05$).



Figuur 3. Relatieve genexpressie profielen in de skeletspieren voor en na trainingsinterventie in de PP groep (A) en N groep (B). Data zijn uitgedrukt in gemiddelden \pm SD, uitgedrukt in arbitraire eenheden. GLUT-4, glucose transporter type 4; ATGL, adipose triglyceride lipase; PLIN-5, Perilipin-5; PLIN-2, Perilipin-2; HSL, hormone-sensitive lipase; FABP3, fatty acid binding protein 3; CD36, cluster of differentiation 36.

Tabel 1.*Patiëntenkenmerken*

	Nuchter (N)	Postprandiaal (PP)	<i>P</i>
Aantal participanten (<i>n</i>)	10	11	
Leeftijd (jaar)	66 ± 11	66 ± 7	0.944
Aantal jaar diabetes	6.8 ± 4.2	10 ± 4.3	0.125
BMI (kg/m ²)	28.7 ± 2.6	29.7 ± 4.5	0.481
[glucose] (mg/dL)	175 ± 79	145 ± 36	0.438
[insuline] (mIU/L)	14 ± 8	21 ± 19 ^a	0.449
HbA1c (%)	8.0 ± 1.9	7.0 ± 1.0 ^b	0.093

Data zijn uitgedrukt in gemiddelden ± SD. BMI, body mass index; HbA1c, hemoglobine van het type A1c.

Alfabetisch karakters in superscript duiden een afwijking van de steekproef aan (N: *n* = 10; PP: *n* = 11):

^a *n* = 10, ^b *n* = 9.

Tabel 2.*Medicatie*

	Nuchter (N)	Postprandiaal (PP)
Bloedglucoseverlagende medicatie (<i>n</i>)	10	10
Metformine (<i>n</i>)	10	9
DPP-4-remmer (<i>n</i>)	3	3
GLP-1 agonist (<i>n</i>)	1	1
Sulfonylurea (<i>n</i>)	1	6
Cardiovasculaire medicatie (<i>n</i>)	4	7
Lipidenverlagende medicatie (<i>n</i>)	6	4
Andere medicatie (<i>n</i>)	1	6

Data zijn uitgedrukt in aantal participanten (*n*). DPP-4, dipeptidylpeptidase-4; GLP, glucagon-like peptide.

Tabel 3.*Fysieke fitheid*

	Nuchter (N)		Postprandiaal (PP) ^a		<i>P</i> tijd	<i>P</i> groep	<i>P</i> tijd*groep
	pre	post	pre	post			
VO ₂ piek (ml/min)	2176 ± 437	2345 ± 508	2440 ± 701	2602 ± 718	0.005*	0.338	0.950
VCO ₂ (ml/min)	2606 ± 514	2899 ± 627 ^δ	2846 ± 855	3022 ± 974	0.003*	0.595	0.399
RER	1.20 ± 0.09	1.24 ± 0.09	1.16 ± 0.06	1.15 ± 0.14	0.585	0.096	0.329
HR	155 ± 18 ^b	150 ± 20 ^b	149 ± 25	147 ± 24	0.147	0.618	0.594
Max wattage (Wmax)	162 ± 20	180 ± 37	190 ± 61	200 ± 63	0.039*	0.262	0.532

Data zijn uitgedrukt in gemiddelden ± SD. VO₂max, maximale zuurstof opname; VCO₂, koolstofdioxide afgifte; RER, respiratory exchange ratio; HR, hartslag; Max wattage, maximale wattage.

Alfabetisch karakters in superscript duiden een afwijking van de steekproef aan (N: *n* = 10; PP: *n* = 10). ^a *n* = 10, ^b *n* = 9.

* *P* < 0.05 vs. pretest. ^δ *P* < 0.05 vs. pretest: significante stijging na trainingsinterventie (*Wilcoxon signed rank test* en/of *one-sample T-test*).

Tabel 4.*Bloedwaarden*

	Nuchter (N)		Postprandiaal (PP)		<i>P</i> tijd	<i>P</i> groep	<i>P</i> tijd*groep
	pre	post	pre	post			
[glucose] (mg/dL)	175 ± 79	186 ± 115	145 ± 36	135 ± 39	0.638	0.188	0.149
[insuline] (mIU/L)	14 ± 8	12 ± 6	21 ± 19 ^a	17 ± 9 ^a	0.389	0.191	0.962
HOMA-IR	6.0 ± 3.9	4.9 ± 2.1	7.4 ± 6.8 ^a	5.63 ± 3.28 ^a	0.302	0.637	0.869
HbA1c (%)	8.4 ± 2.1 ^b	8.3 ± 2.1 ^b	6.7 ± 2.1 ^c	6.4 ± 0.5 ^c	0.062	0.027[†]	0.559

Data zijn uitgedrukt in gemiddelden ± SD. HOMA, homeostatic model assessment; HbA1c, hemoglobine van het type A1c. Alfabetisch karakters in superscript duiden een afwijking van de steekproef aan (N: $n = 10$; PP: $n = 11$). ^a $n = 10$, ^b $n = 7$, ^c $n = 8$.

[†] $P < 0.05$: sign. Verschil tussen de postwaarden van de N en PP groep.

Tabel 5.*Lichaamscompositie (DXA scan)*

	Nuchter (N)		Postprandiaal (PP)		<i>P</i> tijd	<i>P</i> groep	<i>P</i> tijd*groep
	pre	post	pre	post			
Subtotaal							
Vetmassa (kg)	27.4 ± 6.9	26.3 ± 7.0	30.0 ± 9.5	28.1 ± 9.7	<0.001*	0.553	0.213
Vetvrije massa (kg)	58.1 ± 7.2	58.0 ± 7.7	59.1 ± 7.3	59.6 ± 8.0	0.464	0.710	0.335
Vetpercentage (%)	31.74 ± 4.40	30.84 ± 4.65	32.97 ± 5.66	31.25 ± 6.68	0.002*	0.731	0.262
Buik/heup ratio	1.43 ± 0.11	1.42 ± 0.16	1.32 ± 0.12	1.52 ± 0.66	0.392	0.801	0.325
BMI (kg/m ²)	28.7 ± 2.6	28.4 ± 2.7	29.7 ± 4.5	29.6 ± 4.5	0.008*	0.500	0.527
Vetvrije massa been (kg)	10.0 ± 1.5	10.0 ± 1.5	10.4 ± 1.3	10.5 ± 1.5	0.709	0.508	0.790

Data zijn uitgedrukt in gemiddelden ± SD. BMI, body mass index.

* *P* < 0.05 vs. pretest.

Tabel 6.*Vet en koolhydraatoxidatie*

	Nuchter (N)		Postprandiaal (PP)		<i>P</i> tijd	<i>P</i> groep	<i>P</i> tijd* <i>groep</i>
	pre	post	pre	post			
Vet oxidatie (g/min)							
Rust	0,06 ± 0,05	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,05	0,05 ± 0,05	0,858	0,702	0,463
20%	0,20 ± 0,07	0,28 ± 0,19 ^δ	0,21 ± 0,09	0,29 ± 0,08	0,011*	0,885	0,710
40%	0,09 ± 0,11	0,17 ± 0,17	0,13 ± 0,09	0,23 ± 0,11	0,007*	0,249	0,724
60%	-0,28 ± 0,46	0,01 ± 0,27	-0,07 ± 0,13	0,10 ± 0,16 ^δ	0,001*	0,186	0,907
KH oxidatie (g/min)							
Rust	0,20 ± 0,15	0,30 ± 0,10	0,28 ± 0,21	0,28 ± 0,11	0,150	0,635	0,234
20%	0,61 ± 0,26	0,39 ± 0,54 ^δ	0,62 ± 0,26	0,48 ± 0,21	0,030*	0,578	0,444
40%	1,33 ± 0,53	1,10 ± 0,45	1,25 ± 0,36	1,05 ± 0,45	0,043*	0,697	0,882
60%	2,82 ± 1,40	2,10 ± 0,78	2,47 ± 0,96	2,10 ± 0,89	0,027*	0,665	0,443

Data zijn uitgedrukt in gemiddelden ± SD. KH oxidatie, koolhydraat oxidatie.

* $P < 0.05$ vs. pretest. ^δ $P < 0.05$ vs. pretest: significante stijging na trainingsinterventie (*Wilcoxon signed rank test* en/of *one-sample T-test*).

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

Naam Student(e): Julie Finette Datum: 23/05/2019

Titel Masterproef: Met effect van training/interventie in nachtleze toestand op het metabolisme diabetes mellitus type 2 patiënten.
bij

- 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	<input checked="" type="checkbox"/>	0
Methodologische uitwerking	<input checked="" type="checkbox"/>	0	0	0	0	0
Data acquisitie	<input checked="" type="checkbox"/>	0	0	0	0	0
Data management	0	0	0	0	<input checked="" type="checkbox"/>	0
Dataverwerking/Statistiek	0	0	0	<input checked="" type="checkbox"/>	0	0
Rapportage	0	0	0	0	<input checked="" type="checkbox"/>	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)

23/05/2019



Datum en handtekening
promotor(en)

23.05.2019



Datum en handtekening
Co-promotor(en)

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

Naam Student(e): Sofie Holtappels Datum: 23.05.2019

Titel Masterproef: Het effect van trainingsinterventie in nuchtere toestand op het metabolisme bij diabetes type 2 patiënten met

- 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	<input checked="" type="checkbox"/>	0
Methodologische uitwerking	<input checked="" type="checkbox"/>	0	0	0	0	0
Data acquisitie	<input checked="" type="checkbox"/>	0	0	0	0	0
Data management	0	0	0	0	<input checked="" type="checkbox"/>	0
Dataverwerking/Statistiek	0	0	0	<input checked="" type="checkbox"/>	0	0
Rapportage	0	0	0	0	<input checked="" type="checkbox"/>	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)

23.05.2019

Holtappels

Datum en handtekening
promotor(en)

23.05.2019

[Handtekening]

Datum en handtekening
Co-promotor(en)

www.uhasselt.be

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



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

INVENTARISATIEFORMULIER WETENSCHAPPELIJKE STAGE DEEL 2

DATUM	INHOUD OVERLEG	HANDTEKENINGEN
26/10/18	Overleg praktische zaken	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
11/02/19	Bespreking data	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
29/03/19	Voortgangsoverleg data	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
17/04/19	Bespreking data analyse (Skype)	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
29/04/19	Bespreking inleiding en methoden + resultaten	Promotor: Copromotor/Begeleider: Student(e): Student(e):
23/05/19	Voortgangsoverleg	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):