

Exercise therapy in Type 2 Diabetes

Citation for published version (APA):

Praet, S. F. E. (2007). Exercise therapy in Type 2 Diabetes. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg.

Document status and date:

Published: 01/01/2007

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary/Samenvatting

SUMMARY

Exercise therapy is considered an important cornerstone in the prevention and treatment of Type 2 diabetes. For practical, economical as well as medical reasons, its clinical application is still underutilised. This doctoral thesis describes a variety of studies that investigate the feasibility and efficacy of both short-, medium- and long-term exercise interventions in different subpopulations Type 2 diabetes patients. Novel research methodologies are introduced to provide more insight into the clinical benefits of exercise intervention in the diabetes state.

In **chapter 2**, continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) was used to investigate 24 h blood glucose profiles in Type 2 diabetes patients on oral blood glucose lowering medication. In the healthy control group, hyperglycemia was only present during $2\pm 1\%$ throughout the day, while in the Type 2 diabetes patients hyperglycemia was experienced for as much as $55\pm 7\%$ of the time (13 ± 2 h / 24 h) while using the same standardized diet. Breakfast-related hyperglycemia contributed most to the total amount of hyperglycemia and postprandial glycaemic instability. In the diabetes patients, blood HbA_{1c} contents correlated well with the duration of hyperglycemia and the postprandial glucose responses. However, our CGMS measurements show that standard measures for glycaemic control underestimate the amount of hyperglycemia prevalent during real-life conditions in Type 2 diabetes. Given the macro- and microvascular damage caused by postprandial hyperglycemia, CGMS provides an excellent tool to evaluate alternative therapeutic strategies aimed at reducing hyperglycaemic blood glucose excursions.

Chapter 3 describes a study in which we applied an *in vivo* method using ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy (MRS) to assess mitochondrial function and compared the outcome with *in vitro* markers of muscle oxidative capacity in a group of long-term insulin-treated Type 2 diabetes patients. Several ³¹P MRS parameters of mitochondrial respiratory function showed moderate to good correlations with the percentage of type-I fibres and type-I fibre-specific succinate dehydrogenase (SDH)-activity (Pearson's R between 0.70-0.75) as a marker for oxidative capacity in skeletal muscle tissue. *In vivo* and *in vitro* parameters of local mitochondrial respiration also

correlated well with whole body fitness level ($\dot{V}O_{2peak}$) in these patients (Pearson's R between 0.65-0.90). These good correlations between *in vivo* and *in vitro* measurements of mitochondrial respiratory function in long-term, insulin-treated Type 2 diabetes subjects, justify the use of ^{31}P MRS as a means to assess mitochondrial function in relation to Type 2 diabetes.

In **chapter 4** we applied CGMS to evaluate whether a single bout of combined resistance and high-intensity interval exercise improves 24 h glycemic control in patients with long-standing, insulin-treated, Type 2 diabetes under free-living conditions. The prevalence of hyperglycemic blood glucose excursions was reduced by 39% over a 24 h period (equivalent to 3 h) following an acute bout of 45 min moderate-intensity exercise. Average glucose concentrations 24 h before and after the exercise bout did not differ significantly. Mean glucose concentrations and the prevalence of hyperglycemic periods correlated well with baseline blood HbA_{1c} content (Pearson's $R=0.69$). However, in accordance with the results presented in **chapter 2** these standard measures for glycemic control underestimate glycemic instability in insulin-treated Type 2 diabetes patients. Nevertheless, our results indicate that on top of intense pharmaceutical blood glucose lowering therapies, an acute bout of exercise effectively reduces the prevalence of hyperglycemia over a 24 h period under free-living conditions in these deconditioned, long-standing Type 2 diabetes patients.

In **chapter 5**, we assessed the feasibility and short-term benefits of a specifically designed exercise program for the category long-standing Type 2 diabetes patients on exogenous insulin treatment. After 10 wks of progressive resistance and high intensity interval training muscle strength and maximum workload capacity increased substantially. Furthermore, mean arterial blood pressure declined and the gradual rise in exogenous insulin requirements was attenuated. These benefits were not accompanied by changes in oxidative capacity, intramyocellular lipid or glycogen content, blood HbA_{1c} content, blood adiponectin, $\text{TNF-}\alpha$ and/or cholesterol concentrations. Short-term resistance and interval exercise training is feasible and may provide a better framework for future exercise intervention programs in the treatment of long-standing, deconditioned, Type 2 diabetes patients.

Subsequently in **chapter 6**, we report on the medium-term health benefits of this combined progressive interval and resistance type of exercise training. All subjects completed the study and showed on average a high compliance (>83%) to the prescribed exercise sessions. After 5 months, combined exercise training had significantly reduced blood HbA_{1c} contents with 0.4% and showed a tendency for lower fasting plasma glucose concentrations. Compared to baseline this was associated with an attenuated rise in exogenous insulin requirements, increased exercise performance capacity, increased leg lean muscle mass and reduced truncal fat mass. Cardiovascular risk was reduced as mean arterial pressure decreased with 7.7 mmHg. The combined exercise intervention did not result in changes in either ^1H MRS derived IMCL content, ^{31}P MRS derived parameters reflecting *in vivo* muscle oxidative

capacity, or whole body fitness levels ($\dot{V}O_{2peak}$). Given the overall health benefits, it is concluded that long-term, insulin-treated Type 2 diabetes patients should be stimulated to participate in specifically designed exercise intervention programs that combine low-impact resistance and high-intensity interval type exercise training.

Despite the growing body of scientific evidence on the health benefits of exercise, most meta-analyses report a lack of studies that have tried to assess the long-term efficacy of exercise prescription in Type 2 diabetes. In **chapter 7** we assessed the long-term clinical health benefits of randomized prescription of 12 months of supervised group-based brisk-walking versus a more individualized medical fitness program as addendum to primary diabetes care. After 12 months, only 40% of the 92 participants were still actively participating in the structured exercise program consisting of 3 times a week 60 min brisk walking or medical fitness. Besides motivational problems, 50% of the dropout was attributed to overuse injuries. Mean arterial blood pressure declined with 7.9 mmHg, while glycemic control, fasting lipid profile, physical fitness, body weight and quality of life (RAND36) remained unchanged in both groups. Post-hoc analyses indicated that patients with $HbA_{1c} > 7.5\%$ prior to intervention significantly reduced blood HbA_{1c} content with 0.9%, with no differences between groups. Overall, metabolic and cardiovascular changes did not differ between brisk walking and medical fitness. As such, our long-term exercise intervention study shows that group-based brisk walking represents a low-cost but equally effective interventional strategy to improve cardiovascular risk profile and glycemic control when compared to the implementation of more individualized medical fitness.

In **chapter 8** the results and conclusions of the previous chapters are integrated and the clinical implications of the work presented in this thesis are further discussed. Therapeutic guidelines for tailored exercise interventions in Type 2 diabetes patients are proposed and suggestions for future research are provided.

The overall conclusion of the work presented in this dissertation is that in future research a combined approach of mechanistic and clinical implementation studies is expected to lead towards more specific and evidence-based exercise prescription guidelines that optimize long-term therapeutic outcome at an affordable socio-economic cost price. Given the size and expanding nature of the Type 2 diabetes pandemic, the field of *Exercise Science & Sports Medicine* has the scientific, socio-economic and medical ethical obligation to contribute to such studies and move the field of diabetes care into action.

SAMENVATTING

Type 2 diabetes, in de volksmond ook wel ouderdomssuiker genoemd, werd van oudsher beschouwd als een strikt medisch probleem. Echter, de sterke toename van Type 2 diabetespatiënten in onze Westerse samenleving zal binnen afzienbare tijd leiden tot een forse maatschappelijke ziektelast die op zijn beurt weer zal leiden tot aanzienlijke logistieke en financiële problemen in de gezondheidszorg. Vrijwel iedereen kent inmiddels wel iemand met ouderdomssuiker, maar wellicht nog veront- rustender is het feit dat deze stofwisselingsziekte op steeds jongere leeftijd, en in- middels ook bij jonge kinderen, wordt vastgesteld.

In **hoofdstuk 1** wordt een uitgebreid overzicht van de literatuur beschreven. Hieruit blijkt onder andere dat regelmatige lichaamsbeweging reeds van oudsher beschreven is als een belangrijke hoeksteen in de preventie en behandeling van Type 2 diabetes. Om uiteenlopende redenen wordt 'Bewegen-op-Recept' heden ten dage in de klinische praktijk nog maar in zeer beperkte mate als therapeuticum ingezet. Dit proefschrift beschrijft een aantal wetenschappelijke studies waarin de haalbaarheid en effectiviteit van zowel korte-, midden-, als lange-termijn beweeg- interventies in verschillende subpopulaties Type 2 diabetespatiënten wordt onder- zocht. Tevens worden een aantal nieuwe methoden geïntroduceerd waarmee we nog beter de klinische voordelen van inspanningsinterventies in Type 2 diabetes kunnen onderzoeken.

Om een beter inzicht in de glucosehuishouding van Type 2 diabetespatiënten te verkrijgen werd in **hoofdstuk 2** onder gestandaardiseerde voeding- en leefom- standigheden middels een microdialyse techniek (zgn. continue glucose monitoring of CGMS) continue de 24 uren glucosewaarden in het onderhuids weefsel gemeten. Ter controle werden deze metingen ook verricht in een normaal glucose tolerante controle groep met dezelfde lichaamsstelling. In de gezonde controle groep blijken hoge glucose pieken slechts ongeveer 2% van de dag op te treden. Ondanks het ge- bruik van orale bloedglucose verlagende middelen blijken Type 2 diabetespatiënten onder dezelfde leef- en dieetomstandigheden gedurende $55 \pm 7\%$ (oftewel 13 ± 2 uur) van de dag zogenaamde hyperglykemische episoden door te maken. De hyperglyke- mie na het ontbijt blijkt het sterkst bij te dragen aan de ontregeling van de bloedglu- cose spiegel. In de diabetespatiënten bleek de mate van hyperglykemie goed te cor- releren met bloed HbA_{1c} gehalte. Echter, onze CGMS metingen tonen tegelijkertijd aan dat deze standaard maat voor bloedsuikerregulatie de ontregeling in de glucose- huishouding aanzienlijk onderschat. Deze glucoseontregeling vormt een belangrijke factor in het ontstaan van vaatwandschade in zowel de kleine als grote bloedvaten. Deze vaatwandbeschadigingen leiden op de lange termijn tot een scala aan diabetes gerelateerde complicaties. Deze studie laat zien dat continue glucose monitoring een zeer geschikte meettechniek is om alternatieve bloedglucose verlagende therapieën gericht op het voorkómen van lange-termijn complicaties op directere wijze te evalu- en.

In **hoofdstuk 3** wordt een studie beschreven waarin, aan de hand van fosfor-31 magnetische resonantie spectroscopie (^{31}P MRS), de *in vivo* functie van de mitochondriën binnenin de spiercel wordt vergeleken met de oxidatieve *in vitro* kenmerken van de skeletspier bij een groep insuline behandelde patiënten met lange-termijn Type 2 diabetes. Uit deze studie blijkt dat een aantal dynamische ^{31}P MRS parameters redelijk tot goed (Pearson's correlatie coëfficiënt van 0.70-0.75) correleren met het percentage oxidatieve type I vezels en spiervezelspecifieke succinaat dehydrogenase (SDH) activiteit als maat voor oxidatieve capaciteit in de type I spiervezels. Tevens bleken in deze patiënten bovenstaande *in vivo* en *in vitro* parameters van de lokale mitochondriële ademhalingsketen goed te correleren (Pearson's R 0.65-0.90) met het zuurstofopname vermogen ($\dot{V}\text{O}_{2\text{peak}}$) gemeten op heel lichaamsniveau. Dergelijke goede correlaties tussen *in vivo* en *in vitro* metingen in insuline behandelde patiënten met lange-termijn Type 2 diabetes rechtvaardigen het gebruik van ^{31}P MRS ter evaluatie van de mitochondriële respiratie in relatie tot Type 2 diabetes.

In **hoofdstuk 4** wordt opnieuw de CGMS-methodiek toegepast om onder normale dagelijkse omstandigheden bij insuline behandelde Type 2 diabetespatiënten het effect van een eenmalige kracht- en intervaltraining op de 24 uren bloedglucose-regulatie te meten. Uit de metingen blijkt dat de hyperglykemische episoden over een periode van 24 uur na training met 39% (oftewel 3 uur) worden verminderd. De gemiddelde 24 uren glucoseconcentratie bleef daarentegen onveranderd. Zowel de prevalentie van hyperglykemie als de gemiddelde hyperglykemie bleek opnieuw goed te correleren met het HbA_{1c} niveau (Pearson's R 0.69). Echter, in overeenstemming met de resultaten gepresenteerd in **hoofdstuk 2** blijken deze standaard maatstaven voor glykemische controle ook in insuline behandelde Type 2 diabetespatiënten de glykemische instabiliteit te onderschatten. Desalniettemin geven onze resultaten aan dat acute inspanning als aanvulling op intensieve farmaceutische behandeling de prevalentie van de 24-uurs glucosehuishouding direct kan verbeteren in deze subgroep gedeconditioneerde Type 2 diabetespatiënten.

Vervolgens wordt in **hoofdstuk 5** de haalbaarheid en korte termijn effecten van een specifiek ontwikkeld trainingsprogramma voor deze groep met insuline behandelde Type 2 diabetespatiënten nader onderzocht. Na 10 weken progressieve kracht- en intervaltraining wordt een sterke toename in spierkracht en maximaal inspanningsvermogen gezien. Verder neemt de gemiddelde arteriële bloeddruk af en is er een verminderde toename in de exogene insuline behoefte. Deze gunstige veranderingen blijken echter niet samen te gaan met een verandering in zuurstofopname vermogen, de hoeveelheid opgeslagen intramyocellulaire lipiden (IMCL), opgeslagen spierglycogeen, bloed HbA_{1c} gehalte, bloed adiponectine, $\text{TNF-}\alpha$, en/of cholesterol concentraties. Op basis van deze positieve bevindingen kan worden geconcludeerd dat gestructureerde beweegprogramma's bestaande uit zowel kracht- als intervaltraining haalbaar zijn en kunnen dienen als raamwerk voor toekomstige beweeginterventies in gedeconditioneerde patiënten met Type 2 diabetes. Aansluitend

worden in **hoofdstuk 6**, de middenlange termijn gezondheidseffecten van dit gecombineerd interval- en krachttrainingsprogramma gerapporteerd. Ondanks de lage fysieke belastbaarheid is er geen uitval van proefpersonen en blijkt men in staat om gemiddeld 83% van alle trainingsbijeenkomsten bij te wonen. Na 5 maanden blijkt deze gecombineerde beweeginterventie het bloed HbA_{1c} gehalte met gemiddeld 0,4 procentpunt te laten dalen terwijl ook de nuchtere glucosespiegel neigt te dalen. Ten opzichte van de uitgangswaarden zien we tegelijkertijd een verminderde toename in de exogene insuline behoefte, een sterke toename van het inspanningsvermogen, een toename in beenspiermassa en een significante afname van de vetmassa in de romp. Gezien een gemiddelde bloeddrukafname van 7,7 mmHg, kan men spreken van een gunstiger cardiovasculair risicoprofiel. Bovengenoemd beweegprogramma resulteerde uiteindelijk niet in veranderingen in IMCL concentratie (gemeten met proton (¹H)-MRS) of *in vivo* (met ³¹P MRS) bepaalde mitochondriële respiratie of op de fiets gemeten zuurstofopname vermogen ($\dot{V}O_{2peak}$) tijdens maximale inspanning. Op basis van de gunstige gezondheidseffecten wordt geconcludeerd dat langetermijn, insuline-behandelde Type 2 diabetespatiënten zouden moeten worden gestimuleerd om te participeren in dergelijke specifiek ontworpen beweeginterventieprogramma's. Deze programma's zouden moeten bestaan uit relatief laag-intensieve krachttrainingsvormen en hoog-intensieve intervaltraining.

Ondanks al het wetenschappelijk bewijs omtrent de gezondheidsbevorderende effecten van gestructureerde beweegprogramma's, rapporteren de meeste meta-analyses een gebrek aan lange-termijn studies die de lange termijn effecten van 'Bewegen-op-Recept' bij Type 2 diabetes hebben onderzocht. In **hoofdstuk 7** zijn binnen een eerstelijns setting derhalve op gerandomiseerde wijze de lange-termijn gezondheidseffecten van 12 maanden gesuperviseerde groepstrainingen bestaande uit sportief wandelen vergeleken met een meer geïndividualiseerd medisch fitnessprogramma als uitbreiding van standaard diabeteszorg. Beide programma's bestonden uit 3 x per week 60 min sportief wandelen of medische fitness. Na 12 maanden namen nog slechts 40% van de 92 deelnemers actief deel aan beide beweegprogramma's. Naast gebrek aan motivatie, blijkt 50% van de uitval te worden veroorzaakt door overbelastingklachten van het bewegingsapparaat. Op groepsniveau zagen we desondanks een gemiddelde arteriële bloeddruk daling van 7.9 mmHg, terwijl de glucosehuishouding, het nuchter lipidenprofiel, fysieke fitheid, lichaamsgewicht en kwaliteit van leven (gemeten middels de RAND36 vragenlijst) in beide interventiegroepen onveranderd bleven. Een post-hoc analyse van de onderzoeksgegevens geeft aanwijzingen dat, onafhankelijk van het type beweeginterventieprogramma, diabetespatiënten met een uitgangs-HbA_{1c} boven de 7.5% na 1 jaar een significante HbA_{1c} daling van gemiddeld 0.9 procentpunt boeken.

Globaal gesproken blijken ten opzichte van de uitgangswaarden de metabole en cardiovasculaire aanpassingen gelijkwaardig tussen de sportief wandel- en medische fitness groep. Derhalve laat deze lange-termijn beweeginterventie-studie zien dat

binnen de eerstelijns diabeteszorg een sportief wandelprogramma goedkoper, maar even effectief als een medisch fitness programma is in het verbeteren van het cardiovasculaire risicoprofiel.

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten en conclusies van voorgaande hoofdstukken geïntegreerd en worden de verdere klinische implicaties van de onderzoeken uit dit proefschrift bediscussieerd. Vervolgens worden een aantal therapeutische richtlijnen voor 'Bewegen-op-Recept' in patiënten met Type 2 diabetes voorgesteld en suggesties gedaan voor verder onderzoek op dit terrein.

De algehele conclusie van deze dissertatie luidt dat toekomstige beweeginterventie-studies in Type 2 diabetes vooral zouden moeten bestaan uit een combinatie van mechanistisch en klinisch toegepast onderzoek. Het is de verwachting dat dergelijk translationeel onderzoek zal leiden tot meer specifieke en wetenschappelijk onderbouwde therapeutische richtlijnen om de lange termijn effecten van beweeginterventieprogramma's in Type 2 diabetespatiënten verder te optimaliseren tegen een maatschappelijke aanvaardbare kostprijs. Gezien de grootte en te verwachte toename van het aantal Type 2 diabetespatiënten in onze maatschappij, heeft het veld van de Bewegingswetenschappen en Sportgeneeskunde de wetenschappelijke, sociaal-economische en medisch-ethische verplichting om een belangrijke bijdrage te leveren aan dergelijke onderzoek om daadwerkelijk het hele werkveld rondom de diabeteszorg in beweging te brengen.

