

# Relatie tussen fysieke activiteit en hypoglykemie bij diabetes mellitus type 2 patiënten

**Student:** Floris Wender

**Begeleiders:** Niala den Braber, MSc.  
Dr. Kilian Kappert  
Dr. Annemieke Konijnendijk  
Prof.dr. Miriam Vollenbroek

**Datum:** 30-06-2022

**UNIVERSITY  
OF TWENTE.**



## ABSTRACT

Een schadelijk fenomeen en beperkende factor in de bloedglucoseregulatie van type-2 diabetes mellitus (T2DM) patiënten is hypoglykemie. Om hypoglykemie zo veel mogelijk te kunnen voorkomen is het van belang de oorzaken te onderzoeken. Fysieke activiteit zorgt voor een betere gezondheid en een betere glykemische controle. Echter is fysieke activiteit ook een veelvoorkomende oorzaak van hypoglykemie. Dit onderzoek is uitgevoerd om een beter beeld te verkrijgen van de relatie tussen fysieke activiteit en hypoglykemie. De steekproef bestaat uit 125 T2DM patiënten waarvoor aan de hand van lineaire regressies en Pearson correlaties onderzocht is wat de relatie is tussen fysieke activiteit en hypoglykemie. Fysieke activiteit werd bepaald door zes variabelen gemeten met een Fitbit op basis van stappen, Moderate to Vigorous Physical Activity (MVPA), en sedentair gedrag. Hypoglykemie werd bepaald door vijf variabelen voor bloedglucosewaarden gemeten met een Continuous Glucose Monitoring (CGM) sensor FreeStyle Libre op basis van aantal en duur van hypo's. Voor de variabele MVPA zijn tussen groepen ANOVA-toetsen uitgevoerd. Alle statistische toetsen zijn uitgevoerd voor de hele steekproef en voor het deel patiënten die hypo's hebben gehad tijdens het onderzoek. De resultaten laten zien dat voor zowel de hele steekproef ( $\beta = 0,305$ ,  $p < 0,05$ ) als voor de groep met hypo's ( $\beta = 0,425$ ,  $p < 0,05$ ) er een significante positieve associatie bestaat tussen het aantal MPVA-periodes per dag en het aantal hypo's overdag. In de hele steekproef bestaat een significant verschil ( $p < 0,05$ ) in het aantal hypo's per dag tussen de groep met gemiddeld 0 MPVA-periodes per dag ( $0,31 \pm 0,45$ ) en de groep met gemiddeld 0,5 tot 1 MPVA-periodes per dag ( $0,77 \pm 0,73$ ). Concluderend kan gezegd worden dat T2DM patiënten met meer MVPA-periodes per dag meer hypoglykemie doormaken. Dit betekent dat bij meer fysieke activiteit meer aandacht moet worden gegeven aan de glykemische controle. Toekomstig onderzoek zou naast de noodzaak voor een grotere steekproef ook moeten kijken naar meer risicofactoren voor hypoglykemie bij T2DM patiënten.

## 1. INTRODUCTIE

Diabetes mellitus is één van de meest voorkomende chronische ziekten. Deze ziekte heeft een prevalentie van 422 miljoen volwassenen wereldwijd en 1,1 miljoen volwassenen in Nederland [1,2]. Van de 1,1 miljoen patiënten in Nederland hebben ruim een miljoen (90%) type-2 diabetes mellitus (T2DM) [2]. T2DM hangt samen met een verminderde levensduur van gemiddeld 8 jaar en zorgt voor ongeveer 12% van de wereldwijde gezondheidszorguitgaven [3].

De manier waarop diabetespatiënten hun bloedsuikerspiegel op een optimaal niveau houden noemt men de glykemische controle [4]. Eén van de meest beperkende factoren in de glykemische controle van diabetespatiënten is hypoglykemie [5]. Hypoglykemie wordt door de American Diabetes Association [6] gedefinieerd als een toestand waarin iemands bloedglucosewaarde lager is dan 3,9 mmol/L (70 mg/dL). Verschillende studies tonen aan dat hypoglykemie impact heeft op de gezondheid van en het leven van T2DM patiënten. Zo is er een verband tussen hypoglykemie en depressieve symptomen, angstgevoelens en andere factoren die invloed hebben op het functioneren en de kwaliteit van leven [7]. Ook is hypoglykemie geassocieerd met een verhoogd risico op overlijden en cardiovasculaire aandoeningen [8–13]. Naast de gezondheidsgevolgen zorgt hypoglykemie voor meer zorgkosten en indirecte kosten als gevolg van productiviteitsverlies bij diabetespatiënten [14]. Daarom is het van belang dat er meer inzicht komt in de bloedglucoseregulatie bij T2DM patiënten.

Het vaststellen van diabetes en het controleren van de bloedglucosewaarde wordt over het algemeen gedaan met het geglyceerd hemoglobine (HbA1c) niveau in het bloed. HbA1c is een door de World Health Organization klinisch geaccepteerde standaard om de glykemische controle van de afgelopen 8 tot 12 weken te bepalen [15]. Een nadeel van de HbA1c waarde is dat het geen glykemische variabiliteit op korte termijn weer kan geven. Hierdoor is ook niet te zien of en hoe vaak een patiënt een eventuele hypo heeft gehad en is het dus geen geschikte meetmethode voor onderzoek naar hypoglykemie. Om hypo's vast te stellen wordt in huidige studies daarom vaak gebruik gemaakt van zelf-gerapporteerde voorvallen [16].

Hierbij wordt een hypo geregistreerd doordat de patiënt deze afleest op een van de bloedglucose meetmomenten op een dag, de patiënt een hypo aanvoelt en daarom gaat meten, of doordat de patiënt in het ziekenhuis belandt door de hypo. Ondanks deze manier van registreren mist bij T2DM nog vaak het inzicht in de hypo's. Vooral voor nachtelijke hypoglykemie mist de inzicht in bestaande studies [17].

Namelijk, in gevallen waar de hypo niet opgemerkt wordt door de patiënt en zich bijvoorbeeld tussen de meetmomenten afspeelt is er sprake van een probleem. Bij sommige diabetespatiënten kan er sprake zijn van een verminderd bewustzijn van hypo's. Dit komt doordat de hypo zich bij deze patiënten niet uit in direct op te merken symptomen zoals zweten, trillen of honger [18]. Als een hypo 's nachts optreedt, noemen we dit een nachtelijke hypo. Omdat de patiënt 's nachts slaapt, worden nachtelijke hypo's vaak ook niet opgemerkt. Hypoglykemie onwetendheid zorgt voor een verhoogde kans op nog ernstigere hypoglykemie en de daarbij komende gezondheidseffecten.

Om hypo's te kunnen voorkomen is het van belang te onderzoeken wat de oorzaken en factoren zijn die invloed hebben op het optreden ervan. In bestaande studies komt naar voren dat hypoglykemie vaak is toe te schrijven aan voedingsfactoren, fysieke activiteit, verkeerd gebruik van medicatie, stress, of ziekte [19,20]. Ook is duidelijk dat het hebben van eerdere hypoglykemie, de keuze in glucose verlagende medicatie, een langere diabetesduur, een hogere leeftijd, lichamelijke kwetsbaarheid, en multimorbiditeit risico factoren zijn voor toekomstige hypoglykemie [21]. Meerdere studies tonen aan dat er een verschil is in de glykemische controle tussen mannen en vrouwen met T2DM [22,23]. In deze studies hebben vrouwen een slechtere glykemische controle dan mannen.

Fysieke activiteit is een interessante factor in relatie tot hypoglykemie. Enerzijds is het namelijk zo dat een verminderde fysieke activiteit en meer sedentair gedrag (langdurig stilzitten) op de lange termijn resulteert in overgewicht en een slechte gezondheid, die beide weer zorgen voor een hogere kans op T2DM [24]. Aan de andere kant kan fysieke activiteit, zoals eerder aangegeven, op de korte termijn ook juist een oorzaak zijn

van hypoglykemie [19,20]. Eerdere studies die ingaan op de relatie tussen fysieke activiteit en de bloedglucoseregulatie bij T2DM patiënten maken meestal gebruik van HbA1c waarden of zelf-gerapporteerde hypoglykemie voorvallen om de glucosewaarden te meten [25–27]. Kaizu et al. rapporteert een associatie tussen de mate van fysieke activiteit van een persoon en zijn of haar HbA1c waarde [25]. Ook de studie van Sardinha et al. concludeert door middel van HbA1c dat de mate van sedentair doorgebrachte tijd negatief geassocieerd is met de glykemische controle bij T2DM patiënten [26]. In deze studies is geen inzicht in de fluctuaties in de bloedglucosewaarden zoals bij een hypo, omdat HbA1c waarden het gemiddelde over een langere tijd weergeeft. Studies die enkel gebruik maken van HbA1c kunnen dus geen uitspraken doen over de glykemische controle op korte termijn. Daarnaast worden nachtelijke hypo's vaak niet meegenomen in studies die gebruik maken van zelfrapportages waardoor niet bekend is of fysieke activiteit in de avond hiermee samenhangt.

Een technologie die tegenwoordig steeds meer voorkomt en waarmee de bloedglucosewaarde de hele dag door mee kan worden gemeten is continues glucose monitoring (CGM). Bij CGM wordt om een bepaald aantal minuten de bloedglucosewaarde van de patiënt gemeten en opgeslagen. Hierdoor is het bijvoorbeeld ook te zien hoe vaak en hoe lang iemand een hypo heeft [28]. Een gegeven dat door CGM verkregen kan worden is de Time Below Range (TBR). De TBR geeft de tijd weer waarin de glucosewaarde lager is dan de eerder benoemde 3,9 mmol/L (70 mg/dL). Naast dat deze informatie goed gebruikt kan worden in onderzoek kan het ook patiënten helpen bij hun glykemische controle [17]. Voor diabetes mellitus type 1 (T1DM) patiënten is meer onderzoek gedaan naar hypoglykemie. Ook is CGM in onderzoek bij T1DM al vaker gebruikt. Voorbeelden van studies naar hypoglykemie bij T1DM patiënten die gebruik maken van CGM zijn die van Reddy et al. [29,30]. In deze studies komt naar voren dat T1DM patiënten meer hypoglykemie hebben in de 24 uur na aerobe fysieke activiteit. Uit deze studies blijkt ook dat de duur van hypo's niet verandert bij een toename van fysieke activiteit bij T1DM patiënten. Verder komt naar voren dat T1DM patiënten meer nachtelijke hypoglykemie doormaken na fysieke activiteit in de avond. Echter, T2DM en T1DM zijn twee verschillende ziekten met ieder hun eigen glykemische kenmerken waardoor we de behaalde kennis in studies naar T1DM niet zomaar kunnen generaliseren voor T2DM.

Zoals afgeleid uit eerder benoemde studies wordt verwacht dat fysieke activiteit, en juist het ontbreken ervan bij sedentair gedrag, een associatie heeft met hypoglykemie als glykemische controle. Verwacht wordt dat patiënten met meer fysieke activiteit meer hypoglykemie doormaken. Verwacht wordt ook dat patiënten met meer sedentair gedrag, door een slechtere glykemische controle, uiteindelijk meer hypoglykemie doormaken. Meer inzicht in deze relatie kan bijdragen aan het voorkomen van hypoglykemie bij T2DM patiënten. In bestaand onderzoek naar T2DM is amper gebruik gemaakt van CGM. Daarom is het vernieuwende doel van dit onderzoek om door middel van CGM een vollediger beeld van de relatie tussen fysieke activiteit en hypoglykemie als glykemische controle kunnen geven. De hoofdvraagvraag van dit onderzoek die hieruit volgt is: *Wat is de relatie tussen*

*fysieke activiteit en hypoglykemie gemeten met CGM bij diabetes mellitus type 2 patiënten?* Om deze hoofdvraag te beantwoorden wordt deze relatie onderzocht in de hele populatie en in de populatie die daadwerkelijk ook hypoglykemie heeft. Door deze splitsing kan ook onderzocht worden wat het effect van fysieke activiteit is op hypoglykemie bij patiënten die daadwerkelijk een risico hebben op hypoglykemie. Voor beide groepen zijn er zes deelvragen opgesteld die kijken naar verschillende vormen van activiteit of juist geen activiteit:

1. *Wat is de relatie tussen het gemiddeld aantal gezette stappen per dag en hypoglykemie?*
2. *Wat is de relatie tussen het gemiddeld aantal gezette stappen 's avonds per dag en hypoglykemie?*
3. *Wat is de relatie tussen het gemiddeld aantal matige tot krachtige fysieke activiteiten per dag en hypoglykemie?*
4. *Wat is de relatie tussen het gemiddeld aantal matige tot krachtige fysieke activiteiten 's avonds per dag en hypoglykemie?*
5. *Wat is de relatie tussen de gemiddelde sedentair doorgebrachte tijd per dag en hypoglykemie?*
6. *Wat is de relatie tussen het gemiddeld aantal sedentair doorgebrachte periodes 's avonds per dag en hypoglykemie?*

## 2. METHODEN

### 2.1. Onderzoeksdesign & populatie

Dit onderzoek is een kwantitatief retrospectief onderzoek dat gebruik maakt van data uit het Diabetes and Lifestyle Cohort Twente (DIALECT) [31]. Het DIALECT is een observationele cohortstudie gestart in 2009 met T2DM patiënten die worden behandeld in Ziekenhuisgroep Twente (ZGT) Almelo en Hengelo. In totaal zullen er 850 patiënten worden geïncludeerd in het DIALECT. De inclusiecriteria zijn: een leeftijd van 18 jaar of ouder en toestemming voor de informed consent. Exclusiecriteria voor het onderzoek zijn: afhankelijkheid van nierdialyse, ernstige lichamelijke ziekten of geestelijke ziekten die deelname aan het onderzoek onmogelijk maken, en verkeer gebruik van medicatie.

Het onderzoek is uitgevoerd in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki en de richtlijnen van goed klinisch handelen. Het is goedgekeurd door de lokale institutionele beoordelingsraden (METC-registratienummers NL57219.044.16 en 1009.68020) en is geregistreerd in het Nederlands Trial Register (<https://www.trialregister.nl>, trial code NTR5855). Voorafgaand aan deelname hebben alle patiënten een informed consent getekend.

### 2.2. Dataverzameling

In het DIALECT zijn proefpersonen in totaal drie keer, gedurende twee weken en met tussenposes van een week, voor onderzoek langsgekomen in ZGT. In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van demografische data, data over fysieke activiteit, en data over bloedglucosewaarden uit de DIALECT dataset. Demografische data in dit onderzoek bestaat uit gegevens zoals leeftijd, lengte, gewicht, en diabetesduur verzameld. Op het moment van deze studie zijn er 670 patiënten geïncludeerd in het DIALECT.

De onafhankelijke variabelen in dit onderzoek geven een beeld van de gemiddelde fysieke activiteit. Data over de fysieke activiteit van de patiënten is twee weken dag en nacht gemeten met een Fitbit die is ingesteld bij bezoek één en na twee weken ingenomen bij bezoek drie. De Fitbit meet het aantal stappen, de frequentie, en het tijdstip waarop de stappen plaatsvinden. Om het normale gedrag van fysieke activiteit niet te verstoren kunnen de deelnemers tijdens het onderzoek niet van de Fitbit aflezen hoeveel stappen er zijn gezet. In DIALECT is er van 250 patiënten Fitbit data beschikbaar.

Op basis van de stappen zijn de onafhankelijke variabelen in dit onderzoek: gemiddeld aantal stappen per dag, gemiddeld aantal stappen 's avonds per dag, gemiddeld aantal matige tot krachtige fysieke activiteiten per dag, gemiddeld aantal matige tot krachtige fysieke activiteiten 's avonds per dag, totale gemiddelde sedentair doorgebrachte tijd per dag, en gemiddeld aantal sedentair doorgebrachte periodes 's avonds per dag.

De stappen 's avonds zijn gemeten tussen 18:00 en 00:00. De matige tot krachtige fysieke activiteiten uit deelvraag drie en vier worden berekend door periodes van Moderate to Vigorous Physical Activity (MVPA). MVPA bestaat uit een periode van  $\geq 10$  minuten met een stap cadans van  $\geq 100$  stappen/min. De sedentair doorgebrachte tijd uit deelvraag vijf en zes bestaat uit periodes van  $\geq 30$  min met  $\geq 70\%$  van de tijd 0 stappen/min.

De afhankelijke variabelen in dit onderzoek zijn de gemiddelde bloedglucosewaarden die een T2DM patiënt behandeld in ZGT per dag heeft. Om de gemiddelde bloedglucosewaarden van de deelnemers in beeld te brengen is er gebruik gemaakt van de CGM-sensor FreeStyle Libre. De FreeStyle Libre meet elke 15 minuten de bloedglucosewaarde en kan deze data maximaal acht uur opslaan. De deelnemers kregen een kastje mee waarmee ze minimaal elke acht uur de sensor mee moeten scannen. Om de deelnemers niet te laten handelen op de gemeten bloedglucosewaarden, is het kastje afgedekt met een hoes. De FreeStyle Libre is bij bezoek 1 bevestigd door de onderzoeker in ZGT, na een week gecontroleerd bij bezoek twee, en na nog een week weer ingenomen bij bezoek drie.

Op basis van de bloedglucosewaarden zijn de afhankelijke variabelen in dit onderzoek: het percentage van de tijd dat de patiënt TBR had, de gemiddelde TBR-duur per dag voor overdag en in de nacht in minuten, en het gemiddeld aantal TBR voorvallen per dag voor overdag en in de nacht. De TBR overdag is gemeten tussen 06:00 en 00:00 en de TBR in de nacht is gemeten tussen 00:00 en 06:00. Glucose data van deelnemers is meegenomen in het onderzoek wanneer er minimaal drie dagen met 90% aan data is. In het DIALECT is van 126 patiënten FreeStyle Libre data beschikbaar. Van deze 126 patiënten zitten er 125 in de beschikbare Fitbit data. Dit zorgt voor een totale steekproef van 125 T2DM patiënten die worden behandeld in ZGT. Voor deze 125 patiënten is alle benodigde data beschikbaar.

### 2.3. Statistische analyse

Statistische analyses zijn uitgevoerd in het statistische analyseprogramma Rstudio. Voor alle statistische toetsen is een significantieniveau gebruikt van  $p < 0,05$ . Gemiddelde waarden en standaarddeviaties van patiënt

kenmerken, onafhankelijke, en afhankelijke variabelen zijn berekend. Naar aanleiding van de verschillen tussen mannen en vrouwen in eerder benoemde bestaande studies, is er per geslacht voor elke variabele een gemiddelde en standaarddeviatie berekend. Naast het splitsen op geslacht zijn de patiënten op basis van het wel of niet hebben van dag of nachtelijke hypo's ingedeeld in een groep met TBR en een groep zonder TBR. Ook voor de TBR-groepen is voor elke variabele een gemiddelde en standaarddeviatie berekend. Om te onderzoeken of er een significant verschil bestaat in de geslacht groepen en de TBR-groepen, is er een t-test uitgevoerd. Door middel van een Chi-kwadraattoets is bepaald of er een significant verschil bestaat in het hebben van TBR tussen mannen en vrouwen.

Om de relatie tussen de onafhankelijke en afhankelijke variabelen te bepalen zijn in totaal 60 meervoudige lineaire regressies uitgevoerd. Hierbij zijn de relaties tussen alle zes onafhankelijke en alle vijf afhankelijke variabelen getest voor de hele steekproef en voor de groep met TBR. Bij de meervoudige lineaire regressies zijn de bekende risicofactoren voor hypoglykemie; leeftijd, geslacht, diabetesduur, en BMI meegenomen als confounder en is hiervoor gecorrigeerd. Naast een lineaire regressie is er voor beide groepen tussen alle zes onafhankelijke en alle vijf afhankelijke variabelen een Pearson correlatietest uitgevoerd om te bepalen wat de samenhang is. De samenhang tussen de variabelen is door middel van een Pearson correlatiecoëfficiënt  $r$  bepaald.

Voor de onafhankelijke variabelen 'gemiddeld aantal MVPA per dag' en 'gemiddeld aantal MVPA 's avonds per dag' is er een extra analyse gedaan om een eventuele relatie duidelijker in beeld te brengen. De extra analyse is gedaan omdat een groot deel van de steekproef een gemiddeld aantal MPVA per dag heeft van 0 ( $n = 84$ ) en een groot deel een gemiddeld aantal MVPA 's avonds per dag van 0 ( $n = 110$ ). In deze extra analyse zijn er voor de variabele MVPA per dag groepen gemaakt van 0 MVPA ( $n = 84$ ), 0 - 0,5 MVPA ( $n = 23$ ), 0,5 - 1 MVPA ( $n = 15$ ), en 1+ MVPA ( $n = 3$ ). Voor de variabele MVPA 's avonds zijn er twee groepen gemaakt op basis van het wel of niet hebben van MVPA in de avond. Door middel van een ANOVA-toets onderzocht of er tussen deze groepen verschil bestaat in de afhankelijke variabelen. Ook bij deze ANOVA-toets is er gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, diabetesduur, en BMI. Na een significante ANOVA-toets is er een Tukey's HSD toets uitgevoerd om te achterhalen welke groepen significant van elkaar verschillen en op welke manier.

## 3. RESULTATEN

De beschrijvende kenmerken van de deelnemers zijn in Tabel 1 weergegeven voor mannen, vrouwen en voor de hele steekproef. In de steekproef is het BMI bij vrouwen ( $32,8 \pm 5,4$ ) significant hoger dan het BMI van mannen ( $30,7 \pm 4,4$ ) ( $p = 0,020$ ). De gemiddelde TBR overdag per dag is bij vrouwen ( $25,0 \pm 33,9$ ) gemiddeld 41,7% lager dan bij mannen ( $42,9 \pm 52,5$ ) ( $p = 0,022$ ). Tabel 1 laat ook het niet significante verschil zien dat vrouwen ( $0,031 \pm 0,12$ ) gemiddeld 59,7% minder MVPA-periodes 's avonds hebben dan mannen ( $0,077 \pm 0,23$ ) ( $p = 0,156$ ). Verder is er in de hele steekproef geen opmerkelijk verschil tussen mannen en vrouwen voor andere variabelen.

**Tabel 1. Patiënt karakteristieken hele steekproef en naar geslacht**

	<i>Hele steekproef (n = 125)</i>	<i>Man (n = 74)</i>	<i>Vrouw (n = 51)</i>	<i>p</i>
<i>Leeftijd (jaren)</i>	64,7 ± 11,2	65,1 ± 10,2	64,2 ± 12,5	0,656
<i>BMI ((kg/m<sup>2</sup>))</i>	31,5 ± 4,9	30,7 ± 4,4	32,8 ± 5,4	<b>0,020</b>
<i>Wel TBR (%)</i>	68,8	67,6	70,6	0,871
<i>% TBR</i>	2,92 ± 4,94	3,35 ± 5,3	2,30 ± 4,4	0,229
<i>Duur TBR dag (min/dag)</i>	35,6 ± 46,3	42,9 ± 52,2	25,0 ± 33,9	<b>0,022</b>
<i>Aantal TBR dag (n/dag)</i>	0,38 ± 0,51	0,42 ± 0,57	0,31 ± 0,4	0,198
<i>Duur TBR nacht (min/dag)</i>	66,5 ± 90,1	65,4 ± 89,3	68,0 ± 92,2	0,879
<i>Aantal TBR nacht (n/dag)</i>	0,08 ± 0,11	0,08 ± 0,10	0,07 ± 0,09	0,400
<i>Aantal stappen (n/dag)</i>	6763,5 ± 3077,6	6851,0 ± 3225	6636,0 ± 2877	0,696
<i>Aantal stappen avond (n/dag)</i>	1462,3 ± 1217,2	1507,0 ± 1343	1398,0 ± 1018	0,607
<i>Aantal MVPA (n/dag)</i>	0,16 ± 0,3	0,17 ± 0,3	0,15 ± 0,3	0,849
<i>Aantal MVPA avond (n/dag)</i>	0,058 ± 0,196	0,077 ± 0,23	0,031 ± 0,12	0,156
<i>Sedentair gedrag (min/dag)</i>	924,1 ± 145,6	934,0 ± 145,0	909,0 ± 147,0	0,348
<i>Aantal sedentaire periodes avond (n/dag)</i>	3,3 ± 0,70	3,3 ± 0,76	3,3 ± 0,61	0,830

Data bestaat uit gemiddelde ± SD

Tabel 2 toont naast de gemiddelden en standaarddeviaties voor de hele steekproef ook de gemiddelden en standaarddeviaties voor de wel en geen TBR-groepen. In Tabel 2 zien we dat de groep zonder TBR gemiddeld 0,026 ± 0,11 MVPA-periodes 's avonds heeft en de groep met TBR 0,073 ± 0,22 ( $p = 0,116$ ). Echter is geen sprake van

een significant verschil. Het aantal gezette stappen 's avonds is in Tabel 2 lager in de groep zonder TBR (1315 ± 720) dan in de groep met TBR (1528 ± 1384) ( $p = 0,603$ ). Ook hier is geen sprake van een significant verschil. Tussen de TBR-groepen is geen opmerkelijk verschil voor andere variabelen.

**Tabel 2. Patiënt karakteristieken hele steekproef en naar wel of geen TBR**

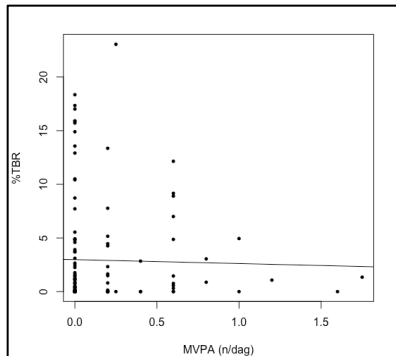
	<i>Hele steekproef (n = 125)</i>	<i>Wel TBR (n = 86)</i>	<i>Geen TBR (n = 39)</i>	<i>p</i>
<i>Leeftijd (jaren)</i>	64,7 ± 11,2	64,4 ± 10,7	65,6 ± 12,1	0,597
<i>BMI ((kg/m<sup>2</sup>))</i>	31,5 ± 4,9	31,2 ± 4,7	32,3 ± 5,3	0,249
<i>Geslacht man (%)</i>	59,2	58,1	61,5	0,871
<i>% TBR</i>	2,92 ± 4,94	4,25 ± 5,5	-	-
<i>Duur TBR dag (min/dag)</i>	35,6 ± 46,3	51,8 ± 47,8	-	-
<i>Aantal TBR dag (n/dag)</i>	0,38 ± 0,51	0,55 ± 0,53	-	-
<i>Duur TBR nacht (min/dag)</i>	66,5 ± 90,1	96,6 ± 94,3	-	-
<i>Aantal TBR nacht (n/dag)</i>	0,08 ± 0,11	0,11 ± 0,11	-	-
<i>Aantal stappen (n/dag)</i>	6763,5 ± 3077,6	6766,7 ± 3254	6756,0 ± 2688	0,984
<i>Aantal stappen avond (n/dag)</i>	1462,3 ± 1217,2	1528,9 ± 1384	1315,4 ± 720	0,260
<i>Aantal MVPA (n/dag)</i>	0,16 ± 0,3	0,17 ± 0,32	0,14 ± 0,32	0,603
<i>Aantal MVPA avond (n/dag)</i>	0,058 ± 0,196	0,073 ± 0,22	0,026 ± 0,11	0,116
<i>Sedentair gedrag (min/dag)</i>	924,1 ± 145,6	933,7 ± 147	902,9 ± 141	0,267
<i>Aantal sedentaire periodes avond (n/dag)</i>	3,3 ± 0,70	3,27 ± 0,73	3,40 ± 0,64	0,320

Data bestaat uit gemiddelde ± SD

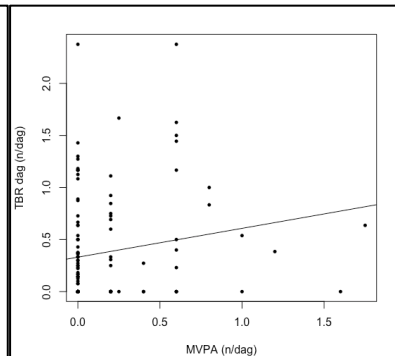
### Hele steekproef

In de hele steekproef is er geen relatie of trend gevonden tussen het aantal gezette stappen en de vijf afhankelijke variabelen voor TBR. Figuur 1 geeft de spreidingsdiagram van het aantal MVPA-periodes en het percentage TBR weer. Hierin is te zien dat er bij een lager aantal MVPA een grotere spreiding is te zien in het percentage TBR. Verder bestaat er tussen deze twee variabelen geen relatie ( $r = -0,02$ ,  $p = 0,992$ ). Figuur 2 toont aan dat een significante positieve lineaire relatie bestaat tussen het aantal MVPA per dag en het aantal hypo's per dag ( $\beta =$

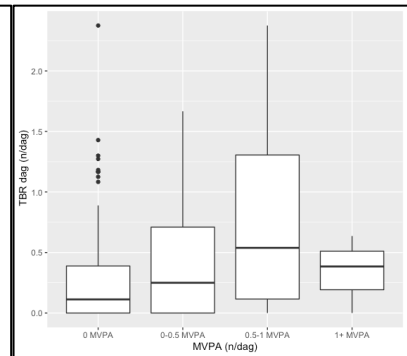
0,305,  $r = 0,17$ ,  $p = 0,045$ ). Echter valt dit niet direct af te lezen uit de spreidingsdiagram. Figuur 3 verduidelijkt deze relatie en laat zien dat er een significant verschil bestaat in het aantal hypo' per dag tussen groepen met een verschillend aantal MVPA-periodes per dag ( $p = 0,012$ ). Er is een stijging te zien in het middelste aantal hypo's bij een stijging in het aantal MVPA-periodes. De groep met 0,5 tot 1 MVPA-periodes per dag ( $0,77 \pm 0,73$ ) heeft gemiddeld 0,47 hypo's meer dan de groep met 0 MVPA-periodes per dag ( $0,31 \pm 0,45$ ) ( $p = 0,005$ ).



**Figuur 1. Spreidingsdiagram MVPA en %TBR ( $\beta = -0,014$ ,  $r = -0,02$ ,  $p = 0,992$ )**



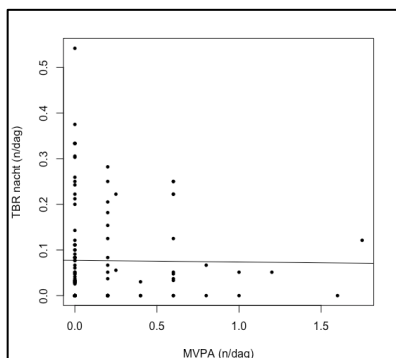
**Figuur 2. Spreidingsdiagram MVPA en aantal TBR dag ( $\beta = 0,305$ ,  $r = 0,17$ ,  $p = 0,045$ )**



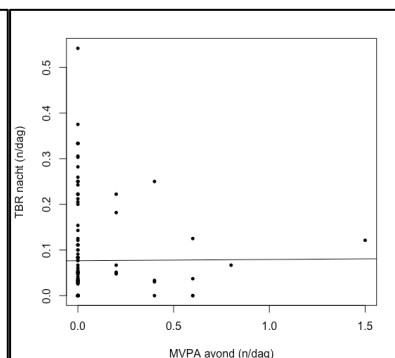
**Figuur 3. Box plots MVPA en aantal TBR dag ( $p = 0,012$ )**

De spreidingsdiagram van het aantal MVPA-periodes per dag en het aantal nachtelijke hypo's in Figuur 4 toont dezelfde soort verdeling als de spreidingsdiagram uit Figuur 1. Er is een grotere spreiding te zien in nachtelijke hypo's bij een lager aantal MVPA-periodes per dag. In Figuur 5 is geen trend te zien tussen het aantal nachtelijke hypo's en het aantal MVPA-periodes in de avond. Slechts 15 van de 125 patiënten in de hele steekproef hebben MVPA-periodes in de avond. In de box plots van Figuur 6 is voor de groep die 's avonds wel MVPA-periodes hebben ( $0,082 \pm 0,08$ ) en de groep zonder MVPA-periodes ( $0,076 \pm 0,11$ ) weergegeven hoeveel nachtelijke TBR-periodes deze per dag hebben. Tussen deze groepen is geen sprake van een significant verschil ( $p = 0,785$ ).

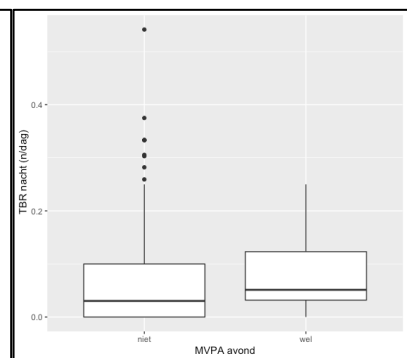
In de spreidingsdiagram van Figuur 7 is een hele zwakke positieve correlatie van 0,19 te zien tussen het aantal minuten sedentair gedrag en de duur van hypo's overdag. Tussen de variabelen is geen sprake van een significante relatie ( $p = 0,159$ ). Wel is te zien is dat patiënten die geen TBR hebben iets minder sedentair gedrag neigen te hebben. Figuur 8 toont de spreidingsdiagram voor het aantal minuten sedentair gedrag en de duur van nachtelijke hypo's. Hierin is te zien dat er ondanks een hele zwakke positieve correlatie van 0,22 geen correlatie opgemaakt kan worden uit de data. In Figuur 8 zien we dat patiënten zonder TBR in de nacht erg verschillen in het aantal minuten sedentair gedrag. Voor sedentair gedrag is er geen relatie of trend gevonden met andere afhankelijke variabelen.



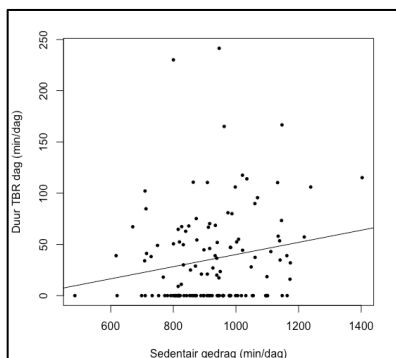
**Figuur 4. Spreidingsdiagram MVPA en aantal TBR nacht ( $\beta = -0,013$ ,  $r = -0,01$ ,  $p = 0,678$ )**



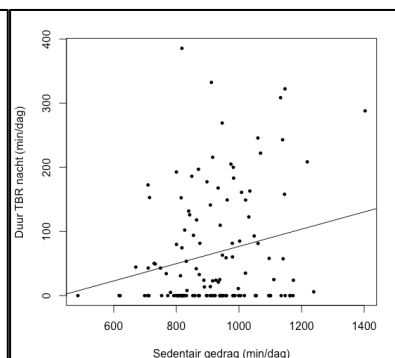
**Figuur 5. Spreidingsdiagram MVPA-avond en aantal TBR nacht ( $\beta = -0,016$ ,  $r = 0,0$ ,  $p = 0,758$ )**



**Figuur 6. Box plots MVPA-avond en aantal TBR nacht ( $p = 0,785$ )**



**Figuur 7. Spreidingsdiagram sedentair gedrag en duur TBR dag ( $\beta = 0,045$ ,  $r = 0,19$ ,  $p = 0,159$ )**



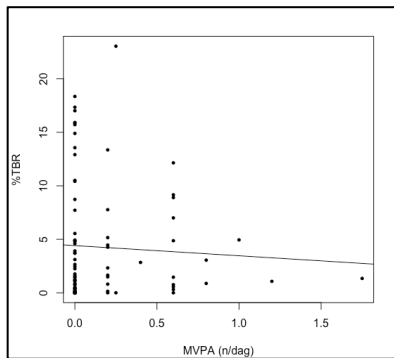
**Figuur 8. Spreidingsdiagram sedentair gedrag en duur TBR nacht ( $\beta = 0,121$ ,  $r = 0,22$ ,  $p = 0,053$ )**

## Groep met TBR

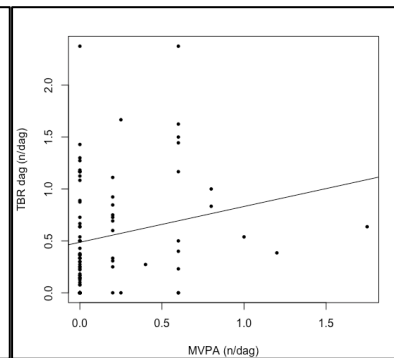
In de groep die wel last heeft van hypo's is evenals in de hele steekproef geen trend te zien in hypoglykemie bij verandering in het gemiddeld aantal gezette stappen. Patiënten die in de spreidingsdiagrammen geen TBR overdag hebben, zitten wel in de groep met TBR omdat deze patiënten wel nachtelijke TBR hebben. Voor de spreidingsdiagrammen met nachtelijke TBR geldt hetzelfde omgekeerd. De spreidingsdiagram van het aantal MVPA-periodes per dag en het percentage TBR in Figuur 9 toont voor de TBR groep geen trend of significante relatie behalve de grotere spreiding in %TBR bij minder MVPA-periodes per dag. Voor patiënten die hypo's hebben is in de spreidingsdiagram van Figuur 10 te zien dat er ook voor deze groep een hele zwakke positieve correlatie bestaat tussen het aantal MVPA-periodes per dag en het aantal hypo's per dag ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,034$ ). De box plots in Figuur 11 verduidelijken deze stijgende lijn

tussen de verschillende groepen. Het verschil tussen de MVPA-groepen is voor de TBR-groep echter niet significant ( $p = 0,051$ ).

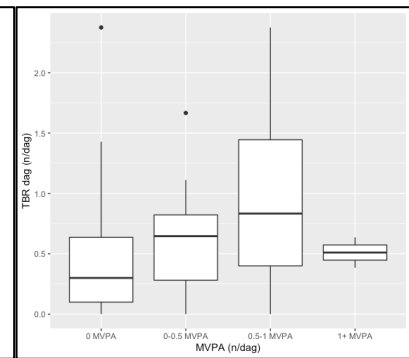
De spreidingsdiagram in Figuur 12 ( $p = 0,261$ ) en de box plots in Figuur 13 ( $p = 0,465$ ) tonen dat er geen trend of relatie bestaat tussen het aantal MVPA-periodes 's avonds en het aantal nachtelijke hypo's voor de groep met TBR. De spreidingsdiagram in Figuur 14 toont dat er ook voor de groep met TBR een hele zwakke positieve correlatie is tussen het aantal minuten sedentair gedrag per dag en de duur van hypo's overdag. Echter is er geen significant lineair verband aanwezig ( $p = 0,735$ ). Voor de onafhankelijke sedentair gedrag zijn geen andere trends of significante relaties gevonden met de afhankelijke variabelen.



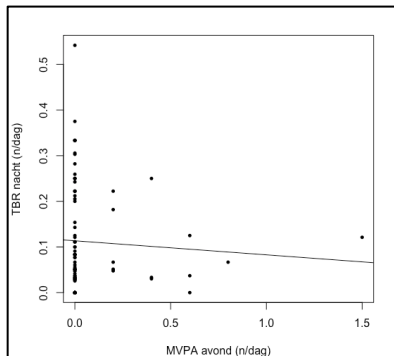
**Figuur 9. Spreidingsdiagram MVPA en %TBR ( $\beta = -0,059$ ,  $r = -0,06$ ,  $p = 0,977$ )**



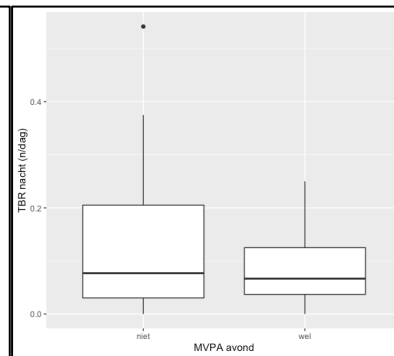
**Figuur 10. Spreidingsdiagram MVPA en aantal TBR dag ( $\beta = 0,425$ ,  $r = 0,21$ ,  $p = 0,034$ )**



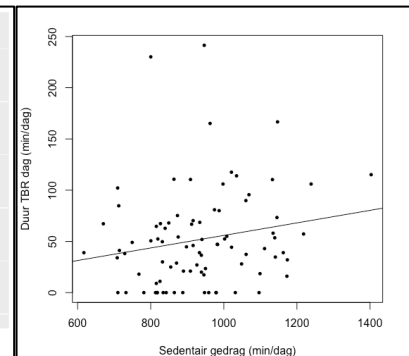
**Figuur 11. Box plots MVPA en aantal TBR dag ( $p = 0,051$ )**



**Figuur 12. Spreidingsdiagram MVPA-avond en aantal TBR nacht ( $\beta = -0,071$ ,  $r = -0,06$ ,  $p = 0,261$ )**



**Figuur 13. Box plots MVPA-avond en aantal TBR nacht ( $p = 0,465$ )**



**Figuur 14. Spreidingsdiagram sedentair gedrag en duur TBR dag ( $\beta = 0,013$ ,  $r = 0,19$ ,  $p = 0,735$ )**

## 4. DISCUSSIE

In deze studie werd door middel van lineaire regressies, Pearson correlaties, en box plots onderzocht wat de relatie is tussen fysieke activiteit en het hebben van hypoglykemie bij T2DM patiënten. De fysieke activiteit in deze studie werd bepaald door de variabelen stappen, matige tot krachtige fysieke activiteit (MVPA), en sedentair gedrag. Hypoglykemie werd bepaald door het aantal hypo's en de duur ervan overdag en in de nacht. De verwachting was dat patiënten met meer fysieke activiteit meer hypoglykemie doormaken. Ook werd verwacht dat patiënten met meer sedentair gedrag, door een slechtere

glykemische controle, uiteindelijk meer hypoglykemie doormaken.

De resultaten in deze studie laten zien dat er een significante positieve associatie bestaat tussen het aantal MVPA-periodes per dag en het aantal hypo's dat een T2DM patiënt overdag doormaakt ( $\beta = 0,305$ ,  $r = 0,17$ ,  $p = 0,045$ ). Ook in de groep die wel last heeft van hypo's is deze positieve associatie significant te zien ( $\beta = 0,425$ ,  $r = 0,21$ ,  $p = 0,034$ ). Dit betekent dat patiënten die al last hebben van hypo's, vaker een hypo hebben wanneer zij meer matige tot krachtige fysieke activiteit uitvoeren. Dit is een logisch gevolg voor deze groep, omdat de fysieke

activiteit de bloedglucosewaarde extra verlaagt waarbij deze groep al meer moeite had deze te controleren. Echter is aan de lage correlatiecoëfficiënten ( $r = 0,17$ ,  $r = 0,21$ ) te zien dat er sprake is van een zeer zwakke correlatie. Deze resultaten komen overeen met de studie van Reddy et al.[29] waarin een positieve relatie bestaat tussen aerobe activiteit en hypoglykemie bij T1DM patiënten. In deze studie is geen verband gevonden tussen de duur van hypo's en de mate van fysieke activiteit. Ook dit bevestigt het eerdere resultaat uit de studie van Reddy et al.[29]. Zoals eerder benoemd kan er voor T2DM niet zomaar een vergelijking worden gemaakt met T1DM. Ook is er in bestaande studies naar de relatie tussen fysieke activiteit en hypoglykemie bij T2DM nauwelijks gebruik gemaakt van CGM. Daarom kan dit resultaat als vernieuwend worden gezien.

Een positieve relatie tussen 'gestructureerde' fysieke activiteit 's avonds en nachtelijke hypoglykemie bij T1DM patiënten uit een andere studie van Reddy et al.[30] kan in deze studie niet bevestigd worden door middel van matige tot krachtige fysieke activiteit in de avond. Dit komt waarschijnlijk door het lage aantal patiënten in de steekproef dat 's avonds matige tot krachtige fysieke activiteit heeft ( $n = 15$ ). Verder lijkt er in deze studie een zwakke associatie te bestaan tussen het aantal minuten sedentair gedrag en de duur van hypo's overdag. Echter is deze relatie voor zowel de hele steekproef ( $\beta = 0,045$ ,  $r = 0,19$ ,  $p = 0,159$ ) als voor de groep met hypo's ( $\beta = 0,013$ ,  $r = 0,19$ ,  $p = 0,735$ ) niet significant. De positieve relatie tussen deze twee variabelen uit de studie van Sardinha et al.[26] kan daarom niet bevestigd worden.

Een opvallend resultaat is het significante verschil in de gemiddelde duur van hypo's overdag tussen mannen en vrouwen. Hierbij hebben vrouwen gemiddeld minder langere hypo's dan mannen. Dit resultaat spreekt de uitkomsten in de studies van Duarte et al.[22] en Kautzky et al.[23] tegen. In deze studies hebben vrouwen juist een slechtere glykemische controle dan mannen. Dit andere resultaat betekent dat de steekproef minder overeenkomt met de beoogde onderzoekspopulatie van T2DM patiënten.

Ondanks dit verschil tussen mannen en vrouwen heeft deze studie toch een paar sterke punten door de opzet en de meetmethoden. Ten eerste heeft het door de cohort opzet, waarin patiënten hun eigen leefstijl kunnen behouden, een representatieve steekproef voor tweedelijns T2DM patiënten in Nederland. Ten tweede is de Fitbit een betrouwbare manier om de fysieke activiteit in beeld te brengen. Naast het aantal stappen kon ook de frequentie en het uitblijven van stappen meegenomen worden. De grootte van de armband en het lage gewicht maken het voor de patiënt mogelijk om de eigen leefstijl te behouden tijdens het onderzoek. Ten derde is ook CGM een betrouwbare meetmethode. Door de CGM kon de bloedglucosewaarde dag en nacht gemonitord worden en zo een compleet mogelijk beeld geven van de glykemische controle van de patiënt.

Deze studie kent meerdere zwakke punten. Ten eerste zijn de patiënten in deze studie enkel ingedeeld in de risicogroep voor hypoglykemie wanneer deze minimaal één keer een hypo hebben gehad in de periode van deelname aan het onderzoek. Hierdoor missen we

patiënten die door middel van soort glucose verlagende medicatie of andere factoren anders ook in de risicogroep voor hypoglykemie zouden vallen. Namelijk, T2DM patiënten die gebruik maken van insuline of sulfonyleureumderivaten hebben bijvoorbeeld een grotere kans op hypoglykemie dan T2DM patiënten die hier geen gebruik van maken [21]. Ten tweede zijn er in de steekproef zeer weinig patiënten met gemiddeld meer dan 0,5 MVPA-periodes per dag. Hierdoor kunnen we geen significante uitspraken doen over een eventuele mindere spreiding in het aantal hypo's bij meer MVPA-periodes per dag. Dit kan ook het niet significante verschil in MVPA-periodes tussen de groep met TBR en de groep zonder TBR verklaren. Daarnaast kunnen er door deze reden in het algemeen minder goed uitspraken gedaan worden over variabelen in relatie tot MVPA. Ten derde zou de steekproef nog meer uitgebreid moeten worden om betere en eventuele significante conclusies te kunnen trekken voor alle variabelen. Ten vierde is er een onvermogen om causaliteit vast te stellen tussen de variabelen als gevolg van de cross-sectionele aard van het onderzoek met gemiddelde waardes per dag.

De resultaten in deze studie bevestigen de noodzaak voor T2DM patiënten om de voedsel en medicatie inname goed aan te passen op de hoeveelheid matige tot krachtige fysieke activiteit. Artsen en diabetesverpleegkundigen zouden T2DM patiënten met het risico op hypoglykemie beter moeten voorzien van advies en informatie over voedselinname en medicatiegebruik voor momenten met meer fysieke activiteit om zo het aantal hypo's te verlagen. Daarnaast kan het voor T2DM patiënten nog steeds geen kwaad om meer stappen per dag te zetten en het sedentaire gedrag te verminderen.

Om het vaststellen van causaliteit voor hypoglykemie te verbeteren moet er in vervolgonderzoek naar de relatie tussen fysieke activiteit en hypoglykemie per dag en per hypoglykemie geval gekeken moeten worden naar welke leefstijlfactoren ervoor zorgen dat een patiënt hypoglykemie doormaken. Daarnaast moet er in vervolgstudies naar de relatie tussen fysieke activiteit en hypoglykemie gebruik gemaakt worden van een risicogroep op basis van medicatie en andere al bekende variabelen die maken dat een patiënt meer hypoglykemie heeft.

## 5. CONCLUSIE

In deze studie is de relatie tussen fysieke activiteit en hypoglykemie bij T2DM patiënten onderzocht. De hypothese voor deze relatie stelde dat patiënten met meer gemiddelde fysieke activiteit meer hypoglykemie doormaken. Ook stelde de hypothese dat patiënten met meer sedentair gedrag een slechtere glykemische controle hebben waardoor ze meer hypoglykemie doormaken. Na het uitvoeren van statistische analyses met verschillende variabelen voor fysieke activiteit en hypoglykemie kunnen we concluderen dat patiënten met meer MVPA vaker hypoglykemie hebben. Toekomstig onderzoek naar hypoglykemie zou gebruik moeten maken van meer aspecten van een patiënt zijn leefstijl en meer gebruik moeten maken van de mogelijkheden van CGM om gerichtere oorzaken te kunnen vinden per hypoglykemie voorval.



## 6. REFERENTIES

- [1] WHO. World Health Organization Global Report on Diabetes. Geneva: 2016.
- [2] Nielen M, Poos R, Korevaar J. Diabetes mellitus in Nederland | Prevalentie en incidentie: heden, verleden en toekomst. Utrecht: 2020.
- [3] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:88–98. <https://doi.org/10.1038/NRENDO.2017.151>.
- [4] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2018. *ADA Diabetes Care J Clin Appl Res Educ* 2018;41:S13–27.
- [5] Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937–48. <https://doi.org/10.1007/S00125-002-0822-9>.
- [6] Cryer PE. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American diabetes association workgroup on hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245–9. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1245>.
- [7] Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: A narrative review. *Diabet Med* 2012;29:293–302. <https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.2011.03416.X>.
- [8] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *N Engl J Med* 2010;363:1410–8. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA1003795/SUPPL\\_FILE/NEJMOA1003795\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1003795/SUPPL_FILE/NEJMOA1003795_DISCLOSURES.PDF).
- [9] McCoy RG, Shah ND, Van Houten HK, Wermers RA, Ziegenfuss JY, Smith SA. Increased Mortality of Patients With Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35:1897–901. <https://doi.org/10.2337/DC11-2054>.
- [10] Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Insulin-Treated People With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care* 2015;38:316–22. <https://doi.org/10.2337/DC14-0920>.
- [11] Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:137. <https://doi.org/10.1136/BMJ.B4909>.
- [12] Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347. <https://doi.org/10.1136/BMJ.F4533>.
- [13] Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1164–70. <https://doi.org/10.2337/DC10-1915>.
- [14] Liu S, Zhao Y, Hempe JM, Fonseca V, Shi L. Economic burden of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2012;12:47–51. <https://doi.org/10.1586/ERP.11.87>.
- [15] World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: 2011.
- [16] Martinez M, Santamarina J, Pavesi A, Musso C, Umpierrez GE. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9. <https://doi.org/10.1136/BMJDR-2020-002032>.
- [17] Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, et al. Efficacy of Continuous Glucose Monitoring in Improving Glycemic Control and Reducing Hypoglycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials REVIEW ARTICLE 953 Efficacy of Continuous Glucose Monitoring in Improving Glycemic Control and Reducing Hypoglycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Gandhi. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5.
- [18] McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001;18:690–705. <https://doi.org/10.1046/J.1464-5491.2001.00620.X>.
- [19] Mitchell BD, Vietri J, Zagar A, Curtis B, Reaney M. Hypoglycaemic events in patients with type 2 diabetes in the United Kingdom: associations with patient-reported outcomes and self-reported HbA1c. *BMC Endocr Disord* 2013;13. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-59>.
- [20] Bonds DE, Miller ME, Dudl J, Feinglos M, Ismail-Beigi F, Malozowski S, et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data. *BMC Endocr Disord* 2012;12:1–9. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-12-5/TABLES/6>.
- [21] Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep* 2018;18. <https://doi.org/10.1007/S11892-018-1018-0>.
- [22] Duarte FG, Da Silva Moreira S, Almeida MDCC, De Souza Teles CA, Andrade CS, Reingold AL, et al. Sex differences and correlates of poor glycaemic control in type 2 diabetes: A cross-sectional study in Brazil and Venezuela. *BMJ Open* 2019;9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023401>.
- [23] Kautzky-Willer A, Kosi L, Lin J, Mihaljevic R. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:533–40. <https://doi.org/10.1111/DOM.12449>.
- [24] Carbone S, Giuseppe M, Buono D, Ozemek C, Lavie CJ. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.08.004>.
- [25] Kaizu S, Kishimoto H, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, et al. Impact of leisure-time physical activity on glycaemic control and cardiovascular risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *PLoS One* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0098768>.
- [26] Sardinha LB, Magalhães JP, Santos DA, Júdice PB. Sedentary Patterns, Physical Activity, and Cardiorespiratory

- Fitness in Association to Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients. *Front Physiol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2017.00262>.
- [27] Masuda H, Ishiyama D, Yamada M, Iwashima F, Kimura Y, Otobe Y, et al. Relationship Between Long-Term Objectively Measured Physical Activity and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021;14:2057–63. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S307070>.
- [28] Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C. Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:483–92. <https://doi.org/10.1089/DIA.2007.0230>.
- [29] Reddy R, Wittenberg A, Castle JR, El Youssef J, Winters-Stone K, Gillingham M, et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes* 2019;43:406-414.e1. <https://doi.org/10.1016/J.CJJD.2018.08.193>.
- [30] Reddy R, El Youssef J, Winters-Stone K, Branigan D, Leitschuh J, Castle J, et al. The impact of exercise on sleep in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:443. <https://doi.org/10.1111/DOM.13065>.
- [31] Gant CM, Binnenmars SH, van den Berg E, Bakker SJL, Navis G, Laverman GD. Integrated assessment of pharmacological and nutritional cardiovascular risk management: Blood pressure control in the DIAbetes and LifEstyle Cohort Twente (DIALECT). *Nutrients* 2017;9. <https://doi.org/10.3390/NU9070709>.