



Radboudumc
university medical center

Statines en training

EFFECT VAN STATINES OP TRAININGSPRESTATIES

Plaats	Nijmegen	
Datum	22 juni 2018	
1 ^{ste} beoordelaar	Luuk Hilkens	
2 ^{de} beoordelaar	Maaïke Oosterink	
Opleiding	Sport- en Bewegingseducatie (Sportkunde)	
Instelling	Hogeschool van Arnhem en Nijmegen	
Onderwijseenheid	Onderzoek in Sport en Bewegen 2	
Studiefase	Hoofdfase 3	
Opgesteld door	Merel van Deijnen	545250
	Sofie van Rozendaal	523084

Samenvatting

Achtergrond

Statines zijn cholesterolverlagende medicijnen die dagelijks door 1,5 miljoen Nederlanders worden gebruikt. De meest voorkomende bijwerking van statines zijn spierklachten. Het doel van deze studie is om te onderzoeken of een combinatie van aerobe training en weerstandstraining de aerobe capaciteit en spierkracht bij statinegebruikers verbetert.

Methode

Dit onderzoek betreft een singel center interventie, waarbij middels inspanningstesten kwantitatieve data wordt verzameld. Voor en na het trainingsprogramma werd de $VO_2\text{max}$ en de Maximale Vrijwillige Contractie (MVC) bepaald en werd er een spierbiopsie afgenomen om inzicht te krijgen in de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria. Tijdens het trainingsprogramma volgden statinegebruikers met spierklachten (STAT+) ($n=9$), statinegebruikers zonder spierklachten (STAT-) ($n=14$) en een controlegroep (CON) ($n=18$) een 12 weken durend trainingsprogramma dat bestond uit twee aerobe fietstrainingen en één weerstandstraining per week.

Resultaten

Er zijn geen significante verschillen in verandering van aerobe capaciteit ($p=0,80$) en spierkracht ($p=0,83$) tussen de drie onderzoeksgroepen. Binnen de drie onderzoeksgroepen is er wel een significant verschil in de verandering van spierkracht. Deze is binnen alle drie de onderzoeksgroepen toegenomen. In de STAT+ groep nam de MVC toe met 38,6 Newton ($p=0,04$), in de STAT- groep met 56,3 Newton ($p=0,01$) en in de controlegroep met 46,6 Newton ($p=0,02$). Er zijn geen significante verschillen in verandering in de kwaliteit ($p=0,12$) en kwantiteit ($p=0,36$) van de mitochondria tussen de drie onderzoeksgroepen. Binnen de controlegroep is de citraat synthase (kwantiteit mitochondria) toegenomen met 27,0 mU/mg eiwit ($p=0,02$). Er is geen significant verband tussen de verandering in aerobe capaciteit en spierkracht en de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria.

Conclusie

Training zorgde voor een verbetering van de spierkracht binnen zowel de controle als de statinegebruikers met- en zonder spierklachten. Bij de aerobe capaciteit zijn geen significante verschillen gevonden binnen de groepen. Er zijn geen significante verschillen in verandering in de aerobe capaciteit en de spierkracht tussen de drie onderzoeksgroepen. Ook bij verandering van de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria zijn geen significante verschillen gevonden tussen de drie onderzoeksgroepen. Daarentegen is de kwantiteit van de mitochondria binnen de controlegroep wel toegenomen. Er is geen verband tussen de verandering in aerobe capaciteit en spierkracht en de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria.

Aanbevelingen

Wanneer er wordt getraind op verbetering van de aerobe capaciteit en de spierkracht, wordt er aangeraden om 12 weken lang, drie keer in de week een combinatie van aerobe- en weerstandstraining aan te houden. Er wordt aangeraden om 25 minuten te fietsen op 60-85% van de maximale hartslag, en om 8 tot 10 grote spiergroepen te trainen met 3 sets van 12 herhalingen op een weerstand van 70-85% van 1RM.

Inleiding

In Nederland heeft 23,2% van de bevolking in de leeftijd van 30 tot en met 70 jaar een te hoog cholesterolgehalte (Blokstra et al., 2012). Een hoog cholesterolgehalte staat ook wel bekend als hypercholesterolemie. Hypercholesterolemie houdt in dat het totaal cholesterolgehalte gelijk of hoger is dan 6,5 mmol/l (NHG, 2012). Een hoog cholesterolgehalte wordt erkend als een van de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekten (Jansen et al., 2004). Cholesterol is een essentiële vetachtige stof die door het lichaam wordt gebruikt om celmembranen te onderhouden en helpt bij het produceren van vitamine D en hormonen. Cholesterol is een lipoproteïne dat bestaat in twee vormen; goed cholesterol, high density lipoproteïne (HDL), en slecht cholesterol, low density lipoproteïne (LDL) (Daniels, Killinger, Michal, Wright, & Jiang, 2009).

Aan patiënten met hypercholesterolemie worden vaak statines (cholesterolsyntheseremmers) voorgeschreven (Trialists, 2005). Statines zijn cholesterolverlagende medicijnen die dagelijks door 1,5 miljoen Nederlanders worden gebruikt (Wiersma, 2012). Statines remmen het enzym HMG-CoA-reductase, wat een essentiële rol speelt bij de biosynthese van cholesterol in de lever (Stancu & Sima, 2001). Hierdoor neemt het aantal LDL-receptoren in de lever toe, wat de LDL-opname uit het bloed bevordert. De effecten van statines zijn een daling van zowel het LDL-cholesterol, het totale cholesterol en de triglyceriden en een stijging van het HDL-cholesterol (Stancu, & Sima, 2001). Door het gebruik van statines wordt het cardiovasculaire risico met 30% verminderd (Vaughan & Gotto, 2003). Naast medicatiegebruik is een gezonde leefstijl een belangrijke factor voor het verminderen van het cardiovasculaire risico (Mikus et al., 2013). Onderzoek van Kokkinos, Faselis, Myers, Panagiotakos, & Doumas (2013) laat namelijk zien dat de combinatie van statinebehandeling en lichaamsbeweging het risico op cardiovasculaire mortaliteit bij dyslipidemiepatiënten aanzienlijk kan verlagen in vergelijking met beide behandelingen afzonderlijk. Dit suggereert dat statinebehandeling samen met voldoende lichaamsbeweging extra bescherming biedt tegen vroegtijdige cardiovasculaire sterfte.

Echter is het voor veel statinegebruikers vaak niet mogelijk om een lichamelijk actieve leefstijl aan te nemen of te behouden, aangezien de meest voorkomende bijwerking van statines spierklachten zijn. Tot 29% van de statinegebruikers geeft aan spierklachten te krijgen tijdens de behandeling met statine (Stroes et al., 2015). Deze spierklachten bevinden zich met name in de bovenarmen, bovenbenen, dijen, kuit en in de rug. Ook pijnlijke pezen, nachtelijke spierkrampen, vermoeidheid en spierzwakte komen veel voor (Sirvent, Mercier, & Lacampagne, 2008; Jacobson, 2008). Regelmatig zorgen deze spierklachten ervoor dat gebruikers de statines niet consequent innemen of zelfs stoppen met innemen (Schirris et al., 2015). Beide gevallen zorgen voor een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

Een mogelijke verklaring voor het ontstaan van deze spierklachten is dat statines gedurende de behandeling opstapelen in de spier (Schirris et al., 2015). Deze stapeling draagt bij aan de remming van de optimale werking van de mitochondria. Mitochondria zijn de energiecentrales van het de spiercel en bevatten de belangrijkste enzymatische systemen die worden gebruikt om substraten om te zetten tot energie in de vorm van ATP (Osellame, Blacker, & Duchon, 2012). De mogelijkheid om zuurstof te

benutten en ATP te produceren hangt af van het aantal mitochondria in de spier en de grootte ervan (Wilmore, Costill & Kenney, 2009). De statine-geïnduceerde spierklachten ontstaan doordat de chemische samenstelling van statines de werking van de mitochondria aantast (Schirris et al., 2015). Uit onderzoek van Schirris et al. (2015) blijkt dat statines direct een remmend effect hebben op de mitochondriale ATP-productiemachines en hierdoor dus de ademhalingsketen van de mitochondria belemmeren.

Een effectieve interventie om de mitochondria te verbeteren is aerobe training (Wilmore, Costill & Kenney, 2009). Aerobe training zorgt voor mitochondriale biogenese, wat zich vertaalt in een toename van zowel het mitochondriale gehalte als het volume. Daarnaast draagt aerobe training bij aan de inductie van talrijke enzymen die verband houden met de ademhalingscapaciteit (Bruce et al., 2004; Holloszy, 1967; Howald, Hoppeler, Claassen, Mathieu, & Straub, 1985). Naast aerobe training kan ook weerstandstraining een rol spelen in de verbetering van de mitochondria. Onderzoek van Gibala et al. (2006) suggereert namelijk dat weerstandstraining satellietcellen activeert. In een proces dat shifting wordt genoemd veroorzaken deze nieuwe cellen verjonging in de mitochondria. Daarnaast kan weerstandstraining de hypertrofie van spiercellen stimuleren door de synthese van netto spiereiwitten te vergroten (Egan, & Zierath, 2013; Wang, Hikida, Staron, & Simoneau, 1993). Weerstandstraining is daarom geschikt om spierverlies en krachtverlies tegen te gaan.

Recent literatuuronderzoek laat zien dat statinegebruik geen acuut negatief effect heeft op maximale zuurstofopname, spierkracht of andere subjectieve trainingsprestaties (Noyes, & Thompson, 2017). Echter is er minder bekend over het effect van statinegebruik op trainingsadapties. Uit een trainingsstudie van Mikus et al. (2013) blijkt dat de trainingseffecten verminderd werden bij statinegebruikers. In deze studie ondergingen de deelnemers 12 weken training. Hierbij steeg de maximale zuurstofopname met 10% in de controle groep, terwijl dit bij statinegebruikers slechts 1,5% was. Het aantal mitochondria nam in de controlegroep met 13% toe en met maar slechts 4,5% bij de statinegebruikers (Mikus et al., 2013). Deze resultaten suggereren dat statines de verbetering van aerobe prestaties tijdens de training belemmert.

Een andere studie naar de invloed van statines op adaptie na aerobe- en weerstandstraining laat ook een verlaagde respons zien bij statinegebruikers (Coen, Flynn, Markofski, & Hannemann, 2009). Het trainingsprogramma duurde 10 weken en bestond uit drie keer in de week een gecombineerde training van aerobe en weerstand. De toevoeging van een combinatie van aerobe training en weerstandstraining aan statine behandeling resulteerde in een significante toename van zowel het maximale zuurstofverbruik als de spierkracht in vergelijking met de statine alleen. Echter waren deze toenames wel minder dan die in de controlegroep. Dit toont aan dat statines een verbetering in maximaal zuurstofverbruik kunnen verhinderen door training in vergelijking met de controlegroep.

Daarnaast hebben Allard et al. (2017) onlangs in een cross- sectionele studie onderzocht of er in de spieren van statinegebruikers met spierklachten ten opzichte van statinegebruikers zonder spierklachten en een controlegroep, een verstoring was in het mitochondriale vermogen om energie te produceren. Daarbij is er gekeken naar de skeletspierfuncties en de fitheid van het lichaam. De resultaten van deze studie toonden duidelijk aan dat er een vermindering was in de hoeveelheid en activiteit van de mitochondria. In dit onderzoek is er gekeken naar karakteristieken van spiercontractie door verschillende isometrische elektrisch geïnduceerde contracties uit te voeren. Hierbij werd aangetoond dat beide groepen statinegebruikers in vergelijking met de controlegroep meer vatbaar zijn voor spiervermoeidheid tijdens herhaaldelijke contracties. Middels een maximale inspanning fietstest waarbij de $VO_2\text{max}$ werd bepaald, werd er gekeken naar de maximale trainingsprestatie. Hoewel deze prestaties vergelijkbaar waren in alle drie de groepen, liet een meer gedetailleerde analyse van de aerobe en anaerobe energietoever tijdens inspanning en de lactaatproductie aan het eind van test zien dat er veranderingen plaatsvonden in het substraatgebruik. Uit deze gegevens bleek dat beide groepen statinegebruikers tijdens maximale trainingsprestatie sneller overschakelen naar anaerobe energietoever dan de controlegroep. Deze effecten waren meer uitgesproken in de groep statinegebruikers met spierklachten. Dit werd ook bevestigd door de hogere lactaatwaarden aan het eind van de test bij statinegebruikers met spierklachten in vergelijking met statinegebruikers zonder klachten en de controlegroep.

Uit onderzoek van Gibala et al. (2006) blijkt dat een verminderde werking van de mitochondria zich uit in afnames van uithoudingsvermogen, kracht en dagelijks functioneren. Bekend is dat aerobe training bijdraagt aan een betere regulering van de mitochondria (Broskey et al., 2014). Onderzoek van Gibala et al. (2006) toont aan dat de aftakeling van mitochondria een van de belangrijkste oorzaken is van spieratrofie. Daarnaast blijkt uit hetzelfde onderzoek dat regelmatige lichamelijke activiteit het effect van spieratrofie sterk kan vertragen. Uit eerdere onderzoeken blijkt dat er wisselde resultaten zijn op het effect van training bij statinegebruikers. Echter is er bij voorgaande onderzoeken geen onderscheid gemaakt tussen statinegebruikers met spierklachten en zonder spierklachten.

Wanneer onderzocht wordt of training bij statinegebruikers met spierklachten de mitochondria verbetert, wat betekent dat de statine- geïnduceerde spierklachten verminderd worden, is het voor statinegebruikers eenvoudiger om dagelijks te bewegen en een actieve leefstijl aan te nemen. Zoals eerder vermeld draagt een actieve leefstijl bij aan het verminderen van het cardiovasculaire risico (Grundy et al., 2004). Het doel van deze studie is om te onderzoeken of een combinatie van aerobe training en weerstandstraining de aerobe capaciteit en de spierkracht bij statinegebruikers verbetert.

Om het voorafgaande te onderzoeken is er een primaire en secundaire onderzoeksvraag opgesteld. De primaire onderzoeksvraag luidt: *Wat is het verschil in aerobe capaciteit en spierkracht na 12 weken gecombineerde aerobe- en weerstandstraining tussen statinegebruikers met spierklachten, statinegebruikers zonder spierklachten en een controlegroep in de leeftijd van 40 tot 70 jaar?*

Om te onderzoeken of deze verschillen in trainingsprestatie correleren met de hoeveelheid (kwantiteit) en activiteit (kwaliteit) van de mitochondria is de volgende secundaire onderzoeksvraag geformuleerd: *Is er een correlatie tussen de verandering in aerobe capaciteit, spierkracht, kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria?*

De verwachting is dat er geen verschil is in trainingsprestatie tussen de drie onderzoeksgroepen na 12 weken training. Daarnaast zal training de spierfunctie en aerobe inspanningscapaciteit optimaliseren. Op basis van het theoretisch kader wordt er verwacht dat aerobe training zowel de kwaliteit als de kwantiteit van de mitochondria zal verbeteren en dit de statine-geïnduceerde spierklachten kan tegengaan.

Methode

Onderzoeksdesign

Dit onderzoek betreft een single center interventie, waarbij middels inspanningstesten kwantitatieve data wordt verzameld. Voor en na het trainingsprogramma werd de $VO_2\text{max}$ en de Maximale Vrijwillige Contractie (MVC) bepaald en werd er een spierbiopt afgenomen om inzicht te krijgen in de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria. Tijdens het onderzoek volgden statinegebruikers met spierklachten, statinegebruikers zonder spierklachten en een controlegroep een 12 weken durend trainingsprogramma dat bestond uit twee aerobe fietstrainingen en één weerstandstraining per week.

Onderzoekspopulatie

In het totaal hadden 27 mannen (63 ± 5 jaar) en 14 vrouwen (64 ± 5 jaar) zich vrijwillig aangemeld voor deelname aan het onderzoek. De onderzoekspopulatie is op basis van vragenlijsten en anamnese van spierklachten ingedeeld in een van de drie studiegroepen. De groepen zijn gematcht op leeftijd, geslacht en niveau van fysieke activiteit.

Groep 1: statinegebruikers met zelf gerapporteerde spierklachten, STAT+ (n=9)

Groep 2: statinegebruikers zonder spierklachten of andere bijwerkingen, STAT- (n=14)

Groep 3: een controlegroep die geen statines gebruikt, CON (n=18)

De deelnemers werden gerekruteerd via advertenties in lokale kranten en bij apotheken en huisartsenposten. Statinegebruikers werden geïnccludeerd als statines gedurende ten minste drie maanden voorafgaand aan de studie werden ingenomen. Deelnemers werden uitgesloten van het onderzoek wanneer de hypercholesterolemie erfelijk is, zij een cardiovasculair incident hebben gehad binnen één jaar voor de start van het onderzoek, bekend zijn met erfelijke spieraandoeningen, bekend zijn met mitochondriale aandoeningen, diabetes mellitus hebben of meer dan twee uur per week fysieke activiteit verrichten. Schriftelijke geïnformeerde toestemming werd verkregen van de deelnemers vóór deelname aan het onderzoek.

Procedure

Deze studie bevatte twee meetdagen voor het trainingsprogramma en twee meetdagen na het trainingsprogramma. Vóór de eerste meetdag ondergingen de deelnemers een medische screening. Wanneer hieruit werd ondervonden dat het veilig was om mee te doen aan het onderzoek, werden de metingen ingepland. Deze werden allemaal afgenomen in de week voor de start van het programma. Bij de eerste bijeenkomst werd de spierkracht gemeten en de aerobe capaciteit bepaald. Tijdens de tweede bijeenkomst werd er een spierbiopsie afgenomen. De deelnemers participeerden aan een trainingsprogramma van 12 weken.

Medische screening

De geschiktheid voor deelname aan het onderzoek werd vastgesteld tijdens een medische screening. Tijdens de screening werd de lichaamsmassa, lengte-, buik- en heupomtrek, bloeddruk en een ECG in rust gemeten. Het hartritme werd bepaald met een elektrodiagram. Een arts beoordeelde de medische geschiedenis en bepaalde de veiligheid van het uitvoeren van de testen. Om het niveau van fysieke activiteit te bepalen werd de SQUASH (Wendel-Vos, Schuit, Saris, & Kromhout, 2003) vragenlijst gebruikt. De vragenlijst van McGill (Melzack, 1987) werd gebruikt om intensiteit en locatie van de spierklachten en de gevolgen ervan voor het dagelijks functioneren te bepalen.

Meetinstrumenten

De meetinstrumenten zijn twee fysieke testen en een invasieve test. De maximale aerobe capaciteit (VO_2max in ml/kg/min) is gemeten middels een maximale inspanningstest met ademgasanalyse op een fietsergometer. De spierkracht (MVC in Newton) is gemeten middels een isometrische dynamometer. Om inzicht te krijgen in de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria is er een spierbiopsie afgenomen. Om de betrouwbaarheid van de testen te verhogen, werden de metingen door maar twee onderzoekers uitgevoerd. De onderzoekers namen de testen af volgens de protocollen van de afdeling integratieve fysiologie van het Radboudumc.

Spierkracht

De spierkracht van de quadriceps is gemeten middels een isometrische dynamometer test. De spierkracht werd gemeten door de deelnemers drie tot vijf maximale vrijwillige knie extensies van ongeveer 3 seconde uit te laten voeren met daartussen een rustperiode van één minuut. De beste van de drie tot vijf metingen werd bepaald als MVC. Terwijl de deelnemers dit uitvoerden zaten zij met de bekken en de romp stevig op een speciaal ontworpen stoel bevestigd met een kniehoek van 120 graden (Gerrits et al., 1999). Extensiekrachten werden gemeten met behulp van een krachtomzetter, die was verbonden met een niet-verlengbare riem, geplaatst rond het distale deel van het onderbeen (Gerrits et al., 1999).

Doordat de deelnemers met de bekken en de romp stevig aan de stoel zaten bevestigd, werd uitgesloten dat zij met andere lichaamsdelen kracht kunnen zetten. Volgens de literatuur is de isometrische dynamometer test een valide test om beenspierkracht te meten (De Vasconcelos et al, 2009) (Gerrits et al., 1999). De test-hertest betrouwbaarheid is met een ICC waarde van 0,95 uitstekend (De Vasconcelos et al., 2009). De voor- en nameting werden onder dezelfde omstandigheden uitgevoerd.

Beide metingen werden uitgevoerd aan het rechterbeen, dezelfde stoel werd gebruikt met dezelfde instellingen en de temperatuur van de ruimte was continu 20 °C.

Mitochondria

Om inzicht te krijgen in de kwaliteit en de kwantiteit van de mitochondria is er bij alle deelnemers een spierbiopsie afgenomen. Met behulp van de Bergström-techniek werd er middels een holle naald een biopsie verkregen uit de vastus lateralis-spier. De patiënt was hierbij geheel nuchter. Er werd eerst een plaatselijke verdoving (2% lidocaïne) geïnjecteerd in de huid, het onderhuidse vetweefsel eronder en de peesvlies (fascia) in het middengebied van de vastus lateralis-spier. Na het testen van een succesvolle anesthesie werd een kleine incisie (3-5 mm) door de huid en de fascia gemaakt op ongeveer 15 cm boven de patella. Een aangepaste Bergström-naald werd ingebracht tot een diepte van ongeveer 2-3 cm onder de ingang van de fascia en een spiermonster (tussen 60-120 mg) werd verkregen door een vacuüm te creëren. Omdat er maar een geringe hoeveelheid wordt verwijderd uit de spier zal deze volledig herstellen.

Volgens de literatuur is dit een valide en betrouwbare procedure om het spierweefsel te onderzoeken (Dwyer, Browning, & Weinstein, 1999). Onderzoek van het spierweefsel in het laboratorium geeft precieze informatie over de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria (RadboudUMC, z.d.). Om inzicht te krijgen in de kwaliteit van de mitochondria werd er gekeken naar de activiteit, ook wel ATP productie capaciteit. Deze geeft de hoeveelheid energie die de mitochondria in de spier kunnen produceren weer. De kwantiteit van de mitochondria werden onderzocht door te kijken naar de citraat synthase, een marker voor de mitochondriale massa.

Aerobe capaciteit

De maximale aerobe capaciteit is gemeten middels een maximale inspanningstest met ademgasanalyse op een fietsergometer (Lode Excalibur; Groningen, Netherlands). Deelnemers werd geïnstrueerd om een cadans tussen de 60-80 rpm te trappen terwijl de weerstand met 10-25 Watt per minuut werd verhoogd, totdat de deelnemer was uitgeput. Tijdens het fietsen werden het zuurstofverbruik (VO_2 , in ml O_2 /kg/min) en hartslag (HR, in bpm) (Polar T31, Polar Electro Oy, Finland) continu geregistreerd. Inspanningstesten werden uitgevoerd volgens de Standard Operating Procedure (SOP) voor inspanningstesten van de afdeling integratieve fysiologie van het Radboudumc.

Maximale inspanningstesten behoren tot de meest gebruikte methodes om functionele capaciteit in kaart te brengen (Van Ooij, Takken, Houtkooper, & van Hulst, 2009). De gouden standaard daarbij is het meten van directe ademgasanalyse, waarmee de $\text{VO}_{2\text{max}}$ kan worden bepaald (Arena et al., 2007; Takken, 2007). Doordat er gebruik is gemaakt van de gouden standaard is de validiteit van de test dus erg hoog. Met een ICC waarde van 0,96 is de test-hertest betrouwbaarheid uitstekend ondervonden (Deakin, Davie, & Zhou, 2011). De voor- en nameting werden onder dezelfde omstandigheden uitgevoerd. Dezelfde fietsergometer werd gebruikt en de ruimte was continu ingesteld op 19°C.

Interventie trainingsprogramma

Alle deelnemers namen deel aan een trainingsprogramma van 12 weken, waarbij ze twee keer in de week aerobe training en één keer in de week weerstandtraining uitvoerden onder supervisie. De aerobe training bestond uit 55 minuten fietsen op 70-80% van de vooraf vastgestelde maximale hartslag. Tijdens de fietstraining werd de hartslag van de deelnemers gemonitord middels een hartslagmeter (Polar T31, Polar Electro Oy, Finland). De rusthartslag werd genoteerd voordat de deelnemers startte met de training. Deelnemers startte met een warming-up van 5 minuten, hierna hadden de deelnemers 5 minuten de tijd om binnen het bereik van de vooraf berekende streefhartslag te komen. De hartslag werd genoteerd na 5, 10, 25, 40 en 50 minuten fietsen. Na een cooling-down van 5 minuten werd de training beëindigd en werd de hartslag voor de laatste keer genoteerd. De weerstandstraining bestond uit het trainen van de quadriceps, hamstrings, biceps, triceps, deltoideus, pectoralis major, latissimus dorsi, erector spinae, trapezius, rectus abdominus en transversus abdominus op vaste fitnessapparatuur (Life Fitness). Alle oefeningen bestonden uit 3 sets van 12 herhalingen. Rustperiodes van 1 tot 1,5 minuut waren toegestaan tussen de sets en de oefeningen. De weerstand van de oefeningen werd bepaald tijdens de eerste training. De weerstand werd verhoogd wanneer er tijdens de laatste set meer dan 12 herhalingen uitgevoerd konden worden.

Data analyse

Voor de data analyse is er gebruik gemaakt van IBM SPSS Statistics 22.0. De data van de primaire onderzoeksvraag worden gepresenteerd als gemiddelde (M) en standaarddeviatie (SD) indien de data normaal verdeeld waren. Om te onderzoeken of er een significant verschil was in aerobe capaciteit en spierkracht tussen de drie onderzoeksgroepen, zijn de verschillen (delta) van de voor- en nameting vergeleken met de onafhankelijke ANOVA toets. Wanneer de data niet normaal verdeeld waren, worden de data gepresenteerd als mediaan met 25^e en 75^e kwartielen. De verschillen (delta) van de voor- en nameting zijn dan vergeleken met de Kruskal Wallis toets. $P < 0,05$ werd beschouwd als een statistisch significant verschil.

De data van de secundaire onderzoeksvraag worden gepresenteerd als correlatiecoëfficiënt (r). Om te onderzoeken of er een correlatie is tussen de veranderingen in trainingsprestatie en de kwaliteit en de kwantiteit van de mitochondria werd de Pearson toets gebruikt indien de data normaal verdeeld waren. Indien deze data niet normaal verdeeld waren werd de Spearman toets gebruikt.

Resultaten

Deelnemer karakteristieken

Karakteristieken van de deelnemers zijn gerapporteerd in Tabel 1. Bij aanvang van het onderzoek zijn er bij de karakteristieken, op het geslacht (m/v) na, geen significante verschillen gevonden tussen de drie groepen. Bij het geslacht was de verdeling man/vrouw niet gelijk ($p=0,048$). In de STAT+ groep zaten 7 mannen en 2 vrouwen, bij de STAT- groep 11 mannen en 3 vrouwen en in de CON groep zaten zowel 9 mannen als vrouwen.

Tabel 1. Deelnemer karakteristieken

Karakteristieken	STAT+ (n = 9)	STAT- (n = 14)	CON (n = 18)	P waarde ^a
Geslacht, man/vrouw	7/2	11/3	9/9	0,05
Leeftijd (jaren)	65 (57,50 - 67,50)	65 (60,00 - 68,25)	64 (56,75 - 68,00)	0,68
Lengte (cm)	176,1 ± 9,84	174,4 ± 9,00	174,1 ± 8,14	0,85
Gewicht (kg)	85 (79,65 - 90,75)	81,9 (75,03 - 89,25)	75,2 (70,10 - 84,05)	0,28
BMI (kg/m ²)	28,28 ± 4,37	26,94 ± 4,45	25,28 ± 4,20	0,22
Buikomvang (cm)	100,9 ± 13,38	97,67 ± 13,40	90,41 ± 12,95	0,12
Heupomvang (cm)	104,29 ± 8,15	100,06 ± 8,79	99,16 ± 9,10	0,36
Rusthartslag (sl/min)	58,11 ± 5,21	59,5 ± 8,86	59,35 ± 10,05	0,93

BMI, body mass index. STAT+, statinegebruikers met zelf gerapporteerde spierklachten. STAT-, statinegebruikers zonder spierklachten. CON, controlegroep.

^a P waarden zijn van tussen de groepen en zijn van de onafhankelijke ANOVA, Kruskal Wallis of Chi-kwadraat toetsen. $P < 0,05$ werd gezien als significant verschillend. Data zijn gepresenteerd als gemiddelde ± standaard deviatie, indien normaal verdeeld. Wanneer de data niet normaal verdeeld waren, als mediaan met 25^e en 75^e kwartielen.

Aerobe capaciteit en spierkracht

De VO₂max en MVC voor en na zijn gerapporteerd in Tabel 2. Hierbij is er gekeken naar de verandering binnen de drie onderzoeksgroepen. De MVC is binnen de alle drie de onderzoeksgroepen significant toegenomen. In de STAT+ groep nam de MVC toe met 38,6 Newton ($p=0,04$), in de STAT- groep met 56,3 Newton ($p=0,01$) en in de controlegroep met 46,6 Newton ($p=0,02$). Bij de VO₂max zijn er geen significante veranderingen gevonden binnen de groepen ($p=0,34$; $p=0,90$; $p=0,81$), respectievelijk.

Tabel 2. Spierkracht en aerobe capaciteit

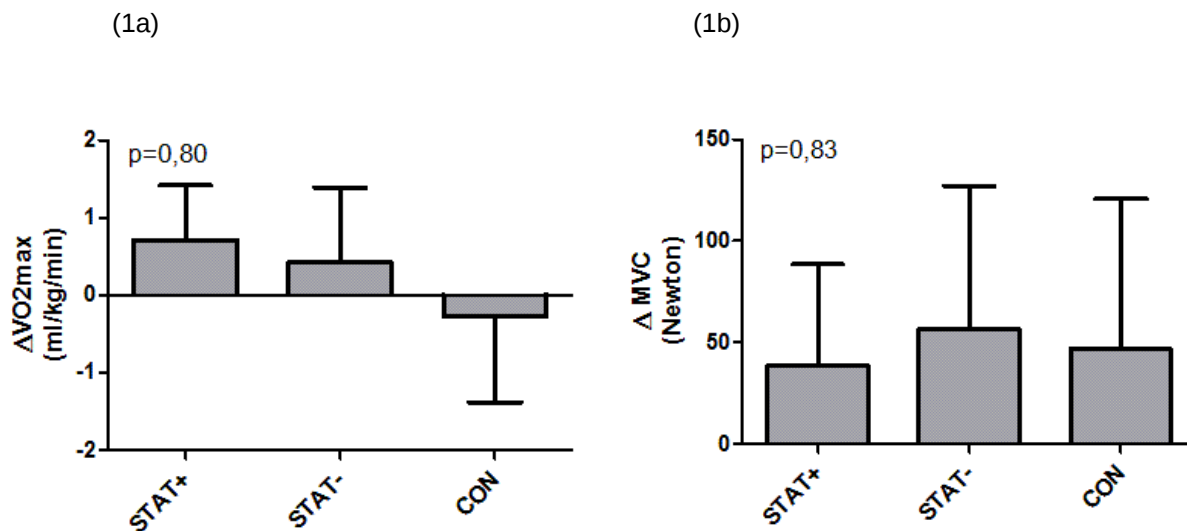
	STAT+ (n = 9)	STAT- (n = 14)	CON (n = 18)	p-waarde ^a
MVC voor (Newton)	655,1 ± 205,4	602,92 ± 175,5	624,28 ± 159,2	0,72
MVC na (Newton)	693,6 ± 215,2	659,2 ± 179,5	670,8 ± 169,9	0,91
VO ₂ max voor (ml/kg/min)	31,38 ± 8,76	32,30 ± 8,11	38,31 ± 8,79	0,07
VO ₂ max na (ml/kg/min)	32,10 ± 9,08	32,72 ± 7,33	38,03 ± 5,80	0,06

MVC, maximale vrijwillige contractie. STAT+, statinegebruikers met zelf gerapporteerde spierklachten. STAT-, statinegebruikers zonder spierklachten. CON, controlegroep.

^a P-waarden zijn van tussen de groepen en zijn van de onafhankelijke ANOVA toets of Kruskal Wallis toets. $P < 0,05$ werd gezien als significant verschillend. Data zijn gepresenteerd als gemiddelde ± standaard deviatie.

Delta aerobe capaciteit en spierkracht

In Figuur 1 zijn de verschillen (delta) van de $VO_2\text{max}$ en MVC voor en na gerapporteerd. Er is hier gekeken naar de verandering tussen de drie onderzoeksgroepen. Er zijn geen significante verschillen gevonden bij de verandering in aerobe capaciteit (Figuur 1a; $p=0,80$) en spierkracht (Figuur 1b; $p=0,83$) tussen de drie onderzoeksgroepen.



Figuur 1. Delta van de MVC en $VO_2\text{max}$.

STAT+, statinegebruikers met zelf gerapporteerde spierklachten. STAT-, statinegebruikers zonder spierklachten. CON, controlegroep.

(a) Delta MVC in Newton. (b) Delta $VO_2\text{max}$ in ml/kg/min. P-waarden zijn van de onafhankelijke ANOVA toets. $P<0,05$ werd gezien als significant verschillend. Data zijn gepresenteerd als gemiddelde en standaard deviatie.

Mitochondria

De ATP productie capaciteit en de citraat synthase voor en na zijn gerapporteerd in Tabel 3. Hierbij is er gekeken naar de veranderingen binnen de drie onderzoeksgroepen. De citraat synthase is binnen de controlegroep significant toegenomen met 27,0 mU/mgEiwit (Figuur 2b; $p=0,02$). In de groepen met statinegebruikers zijn er geen significante verschillen gevonden $p=0,12$ en $p=0,73$, respectievelijk. Bij de ATP productie capaciteit zijn geen significante veranderingen gevonden binnen de groepen (STAT+ $p=0,32$; STAT- $p=0,25$; CON $p=0,32$).

Tabel 3. ATP productie capaciteit en citraat synthase

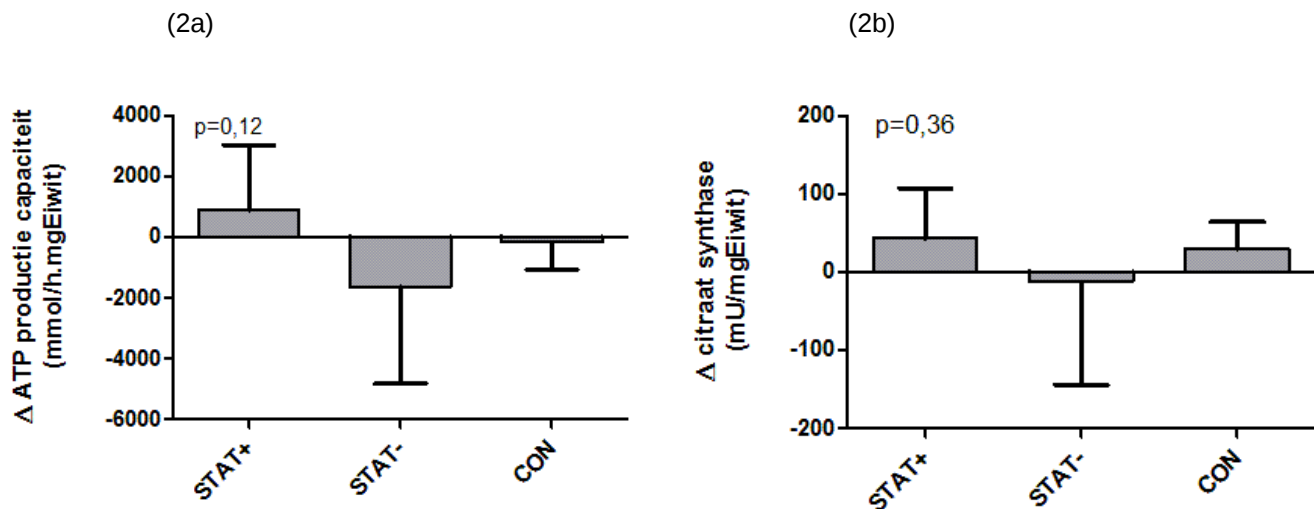
	STAT+ (n = 9)	STAT- (n = 14)	CON (n = 18)	p-waarde ^a
ATP productie capaciteit voor (mmol/h.mgEiwit)	3967,54 ± 1314,94	4764,15 ± 2505,25	3091,27 ± 1156,05	0,06
ATP productie capaciteit na (mmol/h.mgEiwit)	4773,45 ± 2247,85	4345,47 ± 1491,18	3058,44 ± 684,36	0,06
Citraat synthase voor (mU/mgEiwit)	189,22 ± 63,24	218,61 ± 86,51	157,54 ± 30,87	0,05
Citraat synthase na (mU/mgEiwit)	223,00 ± 72,13	234,00 ± 74,50	187,91 ± 40,95	0,23

STAT+, statinegebruikers met zelf gerapporteerde spierklachten. STAT-, statinegebruikers zonder spierklachten. CON, controlegroep.

^a P-waarden zijn van de onafhankelijke ANOVA toets of Kruskal Wallis toets. $P<0,05$ werd gezien als significant verschillend. Data zijn gepresenteerd als gemiddelde ± standaard deviatie.

Delta ATP productie capaciteit en citraat synthase

In Figuur 2 zijn de verschillen (delta) van de ATP productie capaciteit en citraat synthase voor en na gerapporteerd. Hierbij is er gekeken naar de verschillen tussen de groepen. Er zijn geen significante verschillen gevonden bij verandering in kwaliteit (Figuur 2a; $p = 0,12$) en kwantiteit (Figuur 2b; $p = 0,36$) van de mitochondria tussen de drie onderzoeksgroepen.



Figuur 2. Delta van de ATP productie capaciteit en citraat synthase.

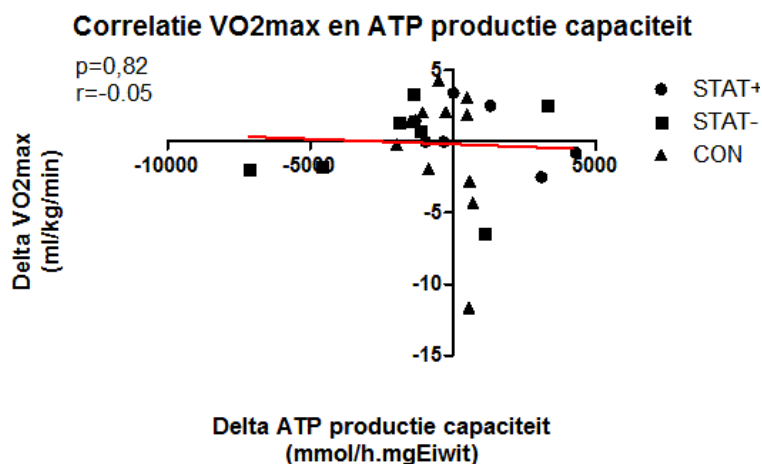
STAT+, statinegebruikers met zelf gerapporteerde spierklachten. STAT-, statinegebruikers zonder spierklachten. CON, controlegroep.

(a) Delta ATP productie capaciteit in (mmol/h.mgEiwit). (b) Delta citraat synthase (mU/mgEiwit). P-waarden zijn van de onafhankelijke ANOVA toets. $P > 0.05$ werd gezien als significant verschillend. Data zijn gepresenteerd als gemiddelde en standaard deviatie.

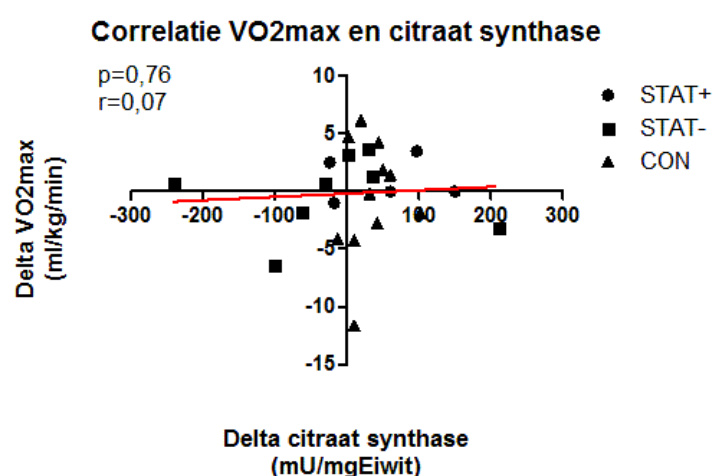
Correlaties

In Figuur 3 zijn de correlaties weergegeven tussen de verandering in VO_{2max} en ATP productie capaciteit (3a), verandering in VO_{2max} en citraat synthase (3b), verandering in MVC en citraat synthase (3c) en de verandering in MVC en ATP productie capaciteit (3d) in de drie onderzoeksgroepen. Er zijn geen significante verbanden gevonden tussen de benoemde variabelen (Figuur 3a; $p = 0,82$, $r = -0,05$. Figuur 3b; $p = 0,76$, $r = 0,07$. Figuur 3c; $p = 0,30$, $r = 0,22$. Figuur 3d; $p = 0,44$, $r = 0,16$). Verder is er gekeken naar de verdeling van de drie groepen in de correlatie. Deze liggen niet geclusterd in de correlatie.

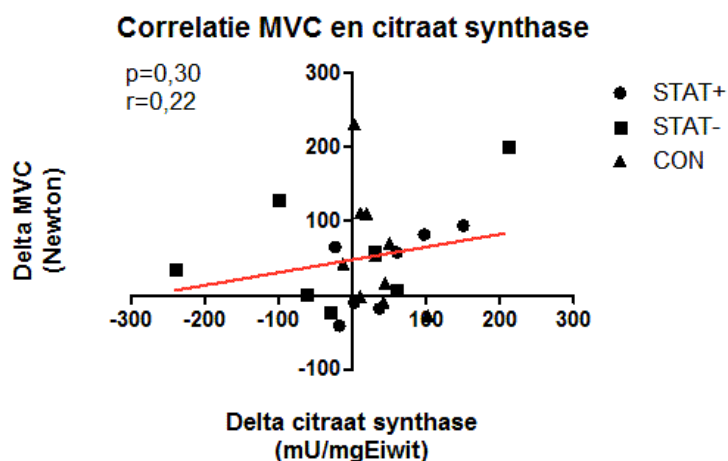
(3a)



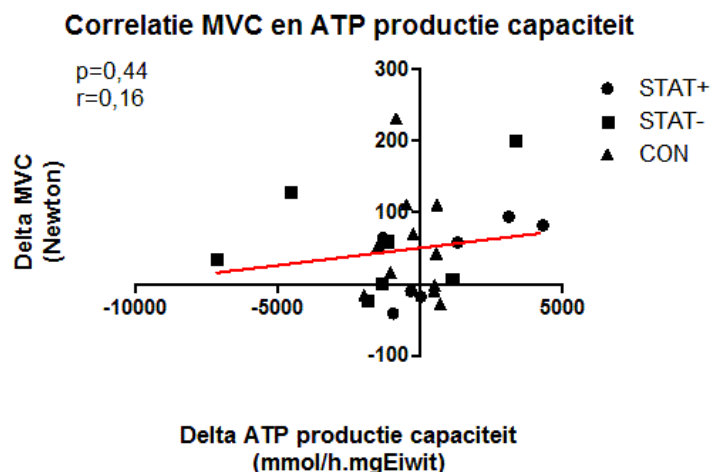
(3b)



(3c)



(3d)



Figuur 3. Correlaties veranderingen trainingsprestatie met de veranderingen in kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria. STAT+, statinegebruikers met zelf gerapporteerde spierklachten. STAT-, statinegebruikers zonder spierklachten. CON, controlegroep.

(a) Correlatie VO₂max en ATP productie capaciteit. (b) Correlatie VO₂max en citraat synthase. (c) Correlatie MVC en citraat synthase. (d) Correlatie MVC en ATP productie capaciteit. P-waarden zijn van de Pearson toets. P<0,05 werd gezien als significant verschillend.

Discussie

Het doel van deze studie was om te onderzoeken of een combinatie van aerobe training en weerstandstraining de aerobe capaciteit en de spierkracht bij statinegebruikers verbetert. Daarbij is er onderzocht wat het verschil was in aerobe capaciteit en spierkracht na een 12 weken gecombineerde aerobe- en weerstandstraining tussen statinegebruikers met spierklachten, statinegebruikers zonder spierklachten en een controlegroep. Ook is er onderzocht of er een relatie was tussen de verandering in aerobe capaciteit en spierkracht en de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria.

Training zorgde voor een verbetering van de spierkracht binnen zowel de controle als de statinegebruikers met- en zonder spierklachten. Bij de aerobe capaciteit zijn geen significante verschillen gevonden binnen de groepen. Er zijn geen significante verschillen in verandering in de aerobe capaciteit en de spierkracht tussen de drie onderzoeksgroepen. Ook bij verandering van de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria zijn geen significante verschillen gevonden tussen de drie onderzoeksgroepen. Daarentegen is de kwantiteit van de mitochondria binnen de controlegroep wel toegenomen. Er is geen verband tussen de verandering in aerobe capaciteit en spierkracht en de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria.

Echter zijn er wisselde $VO_2\text{max}$ waarden gevonden, die verklaard zouden kunnen worden door de intensiteit en frequentie van de trainingen. Mikus et al. (2013) onderzocht wat statine voor effect heeft op de aantasting van trainingsadapties. De $VO_2\text{max}$ van de controlegroep nam daarin toe met 10%, waarbij de $VO_2\text{max}$ van de statinegebruikers met 1,5% steeg. De deelnemers van deze studie ondergingen 12 weken lang, 5 keer in de week duurtraining van 45 minuten op 60-75% van de maximale hartslag. In de huidige studie kregen de deelnemers 2 keer in de week duurtraining op 70-80% van de maximale hartslag. De trainingen zouden niet stimulerend genoeg kunnen zijn voor verbetering van de $VO_2\text{max}$.

Ook zou de mate van fysieke activiteit van de controlegroep een discussiepunt kunnen zijn. De trainingen van het onderzoek worden vaak gezien als vervanging voor fysieke activiteit in plaats van toevoeging aan de huidige fysieke activiteit.

Tevens is er een trend te zien bij de resultaten van de $VO_2\text{max}$. De $VO_2\text{max}$ van de controlegroep is initieel hoger dan die van de statinegebruikers. In onderzoek van Allard et al. (2017) werd er gekeken naar de maximale trainingsprestatie, waarbij de $VO_2\text{max}$ werd bepaald. Uit dit onderzoek bleek dat beide groepen statinegebruikers tijdens maximale trainingsprestatie sneller overschakelen naar anaerobe energietoever dan de controlegroep. Dit zou een mogelijke verklaring zijn voor de lagere $VO_2\text{max}$ waarde van de statinegebruikers.

Daarnaast is er geen significante verandering in de kwaliteit en kwantiteit van de mitochondria. In de studie van Coen, Flynn, Markofski, & Hannemann (2009) is er onderzocht wat het effect is van training in combinatie met statine behandeling. In deze studie ondergingen de deelnemers drie keer in de week een combinatie van aerobe- en weerstandstraining. De training bestond uit 20 minuten lopen op een loopband op 60-70% van de maximale hartslag, waarna ze de grote spiergroepen trinden met 2 sets van 8 herhalingen op 70-80% van 1RM. In de huidige studie ondergingen de deelnemers twee keer in de week aerobe trainingen en maar één keer in de week weerstandstraining. Ook dit suggereert dat de trainingen van het huidige onderzoek niet stimulerend genoeg zijn geweest.

Sterke punten van dit onderzoek zijn de gevalideerde testen en consistente omgevingsfactoren die zijn gebruikt. Daarnaast werden de testen afgenomen door dezelfde onderzoekers met behulp van hetzelfde testprotocol. Een ander sterk punt was dat alle trainingen van de interventie plaats vonden onder supervisie en dat er tijdens het onderzoek beschikking was over een controlegroep. Ondanks dat er tijdens dit onderzoek gebruik is gemaakt van gouden standaard testen, kent dit onderzoek ook enkele

beperkingen. Zoals eerder benoemd werden de trainingen van het onderzoek vaak gebruikt als vervanging in plaats van aanvulling op de fysieke activiteit. Het kan zijn dat de trainingen van het programma minder intensief zijn dan hun fysieke activiteit vóór het onderzoek en daardoor de resultaten van het onderzoek beïnvloed hebben. Daarnaast was de verhouding man/vrouw ongelijk verdeeld in de drie onderzoeksgroepen. Wij denken dat dit het onderzoek niet heeft beïnvloed, omdat wij in dit onderzoek kijken naar de verschillen van de voor- en nameting. Daarbij verwachtten wij dat deze verschillen bij zowel mannen als vrouwen hetzelfde zijn.

Voor een vervolgonderzoek wordt aanbevolen om te bewaken dat de deelnemers hun huidige fysieke activiteit blijven behouden en de trainingen voor het onderzoek slechts als toevoeging beschouwen. Daarnaast wordt aangeraden om rekening te houden met de minimale intensiteit voor vooruitgang van aerobe capaciteit en spierkracht. Volgens de ACSM richtlijnen (2009) wordt er voor intensieve duurtraining aangeraden om 3 keer in de week, minimaal 20 tot 25 minuten te trainen op 60-85% van de maximale hartslag. Voor weerstandstraining raadt het ACSM (2009) aan om twee tot drie keer in de week, 8 tot 10 grote spiergroepen te trainen. Er wordt aangeraden te trainen met 3 sets van 12 herhalingen op 70-85% van 1RM.

Aanbevelingen

Praktische aanbevelingen

Zoals besproken in de discussie wordt aangeraden om met een andere frequentie en intensiteit te trainen. Volgens de literatuur zou aerobe training de $VO_2\text{max}$ moeten verbeteren met 5-25%. Het duurt ongeveer 10 tot 12 weken om veranderingen in de $VO_2\text{max}$ waar te nemen (Bacon, Carter, Ogle, & Joyner, 2013). Neurale aanpassingen overheersen tijdens de vroege stadia van weerstandstraining (ACSM, 2009). De toename van spier hypertrofie wordt duidelijk binnen de eerste 6 weken van training, hoewel veranderingen in kwaliteit van eiwitten en eiwitsynthese snelheden veel eerder plaatsvinden. Vanaf dit punt lijkt er sprake te zijn van een wisselwerking tussen neurale aanpassingen en hypertrofie, wat wordt uitgedrukt in kracht (ACSM, 2009). Wanneer er in de toekomst onderzoek wordt gedaan waarbij er wordt getraind op verbetering van de aerobe capaciteit en de spierkracht, wordt er aangeraden om 12 weken lang, drie keer in de week een combinatie van aerobe- en weerstandstraining aan te houden. Hierbij wordt er 25 minuten gefietst op 60-85% van de maximale hartslag. Voor de weerstandstraining wordt aangeraden om 8 tot 10 grote spiergroepen te trainen met 3 sets van 12 herhalingen op een weerstand van 70-85% van 1RM. De tweede praktische aanbeveling sluit aan bij de eerste aanbeveling, namelijk het vooraf vaststellen van de 1RM middels een 1RM test. De one-repetition maximum (1RM) test wordt vaak beschouwd als de 'gouden standaard' voor het beoordelen van de spierkracht van individuen (Levinger, et al., 2009). Daarnaast wordt de 1RM-test meestal ook gebruikt om de effectiviteit van trainingsprogramma's te evalueren en te monitoren (Brait, Graves, Leggett, & Pollock, 1993). Dit sluit aan op het beroepsprofiel van de SBE'er. De sport- en bewegingseducator is in staat evidence-based programma's voor specifieke doelgroepen te ontwikkelen, uit te voeren en te evalueren. Voor de SBE'er wordt aangeraden wanneer zij trainen met statinegebruikers de deze frequentie en intensiteit aan te houden. Daarin tegen kan de SBE'er ook preventief te werk gaan. Gezien hart- en vaatziekten onder andere verantwoordelijk zijn voor de grootste

ziektelast binnen de maatschappij is het aanbevolen om sport preventief aan te bieden (RIVM, 2014). Zoals eerder beschreven heeft in Nederland 23,2% van de bevolking in de leeftijd van 30 tot en met 70 jaar een te hoog cholesterolgehalte (Blokstra et al., 2012). Onderzoek van Bailey, Hillman, Arent, & Petitpas (2013) heeft aangetoond dat lichaamsbeweging een positieve invloed heeft op de gezondheid en de kans op ziekten verminderd. Sport en bewegen is dankzij de effectiviteit en de relatief goedkope inzet de meeste effectieve beleidsstrategie ter preventie van onder andere hart- en vaatziekten (Bailey et al., 2013). Daarnaast wordt inactiviteit meer en meer geassocieerd met verslechtering van de (fysieke) gezondheid (Bailey et al., 2013). De SBE'er heeft het beroepsprofiel om maatwerkprogramma's te ontwikkelen ter preventie van hart- en vaatziekten. Door preventief te gaan bewegen, wordt het risico op een te hoog cholesterol verminderd. Wanneer het cholesterol laag blijft wordt het aantal statinegebruikers verminderd.

Literatuurlijst

ACSM. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine of Sports in Exercise and Training*. 41;687-708.

Allard, N. A., Schirris, T. J., Verheggen, R. J., Russel, F. G., Rodenburg, R. J., Smeitink, J. A., ... & Timmers, S. (2017). Statins affect skeletal muscle performance: evidence for disturbances in energy metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(1), 75-84.

Arena, R., Myers, J., Williams, M. A., Gulati, M., Kligfield, P., Balady, G. J., ... & Fletcher, G. (2007). Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*, 116(3), 329-343.

Bacon, A. P., Carter, R. E., Ogle, E. A., & Joyner, M. J. (2013). VO₂max trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. *Public Library of Science one*, 8(9), e73182.

Bailey, R., Hillman, C., Arent, S., & Petitpas, A. (2013). Physical activity: An underestimated investment in human capital?. *Journal of physical activity and health*, 10(3), 289-308.

Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., ... & Keteyian, S. J. (2010). Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191-225.

Blokstra, A., Vissink, P., Venmans, L.M.A.J., Holleman, P., van der Schouw, Y.T. & Smit, H.A. (2011). Nederland de Maat Genomen, 2009-2010. Monitoring van risicofactoren in de algemene bevolking. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Braith, R.W., Graves, J.E., Leggett, S.H., & Pollock, M.L. (1993). Effect of training on the relationship between maximal and submaximal strength. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 25, 132-138.

Broskey, N. T., Greggio, C., Boss, A., Boutant, M., Dwyer, A., Schlueter, L., ... & Canto, C. (2014). Skeletal muscle mitochondria in the elderly: effects of physical fitness and exercise training. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(5), 1852-1861.

Bruce, C. R., Kriketos, A. D., Cooney, G. J., & Hawley, J. A. (2004). Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 47(1), 23-30.

Coen, P. M., Flynn, M. G., Markofski, M. M., Pence, B. D., & Hannemann, R. E. (2009). Adding exercise training to rosuvastatin treatment: influence on serum lipids and biomarkers of muscle and liver damage. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 58(7), 1030-1038.

- Daniels, T. F., Killinger, K. M., Michal, J. J., Wright Jr, R. W., & Jiang, Z. (2009). Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *International journal of biological sciences*, 5(5), 474.
- De Vasconcelos, R. A., Bevilaqua-Grossi, D., Shimano, A. C., Paccola, C. J., Salvini, T. F., Prado, C. L., & Junior, W. A. M. (2009). Reliability and validity of a modified isometric dynamometer in the assessment of muscular performance in individuals with anterior cruciate ligament reconstruction.. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, 44(3), 214-224.
- Deakin, G. B., Davie, A. J., & Zhou, S. (2011). Reliability and Validity of an Incremental Cadence Cycle O2max Testing Protocol for Trained Cyclists. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 9(1), 31-39.
- Dwyer, D., Browning, J., & Weinstein, S. (1999). The reliability of muscle biopsies taken from vastus lateralis. *Journal of science and medicine in sport*, 2(4), 333-340.
- Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, 17(2), 162-184.
- Fit!vak. (2016). *Cursus fitnessstraining A*. Ede: Fit!vak.
- Gerrits, H. L., Haan, A. D., Hopman, M. T. E., Van Der Woude, L. H. V., Jones, D. A., & Sargeant, A. J. (1999). Contractile properties of the quadriceps muscle in individuals with spinal cord injury. *Muscle & Nerve*, 1249-1256.
- Gibala, M. J., Little, J. P., Van Essen, M., Wilkin, G. P., Burgomaster, K. A., Safdar, A., ... & Tarnopolsky, M. A. (2006). Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *The Journal of physiology*, 575(3), 901-911.
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N. B., Brewer, H. B., Clark, L. T., Hunninghake, D. B., ... & Stone, N. J. (2004). Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*, 110(2), 227-239.
- Holloszy, J. O. (1967). Biochemical adaptations in muscle effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 242(9), 2278-2282.
- Howald, H., Hoppeler, H., Claassen, H., Mathieu, O., & Straub, R. (1985). Influences of endurance training on the ultrastructural composition of the different muscle fiber types in humans. *Pflügers Archiv*, 403(4), 369-376.

- Jacobson, T. A. (2008). Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 83, No. 6, pp. 687-700). Elsevier.
- Jansen, A.C.M., van Aalst-Cohen, E.S., Tanck, M.W., Trip, M.D., Lansberg, P.J., Liem, A.H., Roeters van Lennep, H.W.O., Sijbrands, E.J.G. & Kastelein, J.J.P. (2004). The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *Journal of Internal Medicine*.
- Kokkinos, P. F., Faselis, C., Myers, J., Panagiotakos, D., & Doumas, M. (2013). Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *The Lancet*, 381(9864), 394-399.
- Levinger, I., Goodman, C., Hare, D. L., Jerums, G., Toia, D., & Selig, S. (2009). The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *Journal of science and medicine in sport*, 12(2), 310-316.
- Melzack, R. (1987). The short-form McGill pain questionnaire. *Pain*, 30(2), 191-197.
- Mikus, C. R., Boyle, L. J., Borengasser, S. J., Oberlin, D. J., Naples, S. P., Fletcher, J., ... & Fadel, P. J. (2013). Simvastatin impairs exercise training adaptations. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(8), 709-714.
- NHG. (2012). Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening) Huisarts Wet 2012;55(1):14-28.
- Noyes, A. M., & Thompson, P. D. (2017). The effects of statins on exercise and physical activity. *Journal of clinical lipidology*, 11(5), 1134-1144.
- Osellame, L. D., Blacker, T. S., & Duchon, M. R. (2012). Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 26(6), 711-723.
- RadboudUMC. (z.d.). *Naaldbiopsie uit een spier*. Geraadpleegd op 23 maart 2018, van <https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/onderzoeken/naaldbiopsie-uit-een-spier>
- RIVM. (2014). *Trends in de volksgezondheid*. Geraadpleegd op 7 juni 2018, van http://www.eengezondernederland.nl/Een_gezonder_Nederland/Highlights/Trends_in_de_volksgezondheid
- RIVM. (2013). *RIVM Kosten van Ziekten database 2013*, geraadpleegd op 15 maart 2018, van <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/hart-en-vaatziekten/kosten/kosten#node-kosten-van-zorg-voor-hart-en-vaatziekten>

- Schirris, T. J., Renkema, G. H., Ritschel, T., Voermans, N. C., Bilos, A., van Engelen, B. G., ... & Willems, P. H. (2015). Statin-induced myopathy is associated with mitochondrial complex III inhibition. *Cell metabolism*, 22(3), 399-407.
- Shephard, R. J., Allen, C., Benade, A. J. S., Davies, C. T. M., Di Prampero, P. E., Hedman, R., ... & Simmons, R. (1968). The maximum oxygen intake: An international reference standard of cardio-respiratory fitness. *Bulletin of the World Health Organization*, 38(5), 757.
- Sinzinger, H. & O'Grady, J. (2005). Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *British Journal Of Clinical Pharmacology*. 2004; 57(4):525-528
- Sirvent, P., Mercier, J., & Lacampagne, A. (2008). New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Current opinion in pharmacology*, 8(3), 333-338.
- Stancu, C., & Sima, A. (2001). Statins: mechanism of action and effects. *Journal of cellular and molecular medicine*, 5(4), 378-387.
- Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., ... & Bruckert, E. (2015). Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *European heart journal*, 36(17), 1012-1022.
- Takken, T. I. (2007). *Inspanningstests* (2e druk). Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg.
- Trialists, C. T. (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*, 366(9493), 1267-1278.
- Van Ooij, P. J. A. M., Takken, T., Houtkooper, A., & van Hulst, R. A. (2009). Gemeten versus berekende maximale zuurstofopname: een wereld van verschil?. *TBV-Tijdschrift voor Bedrijfs-en Verzekeringsgeneeskunde*, 17(10), 441-446.
- Vaughan, C.J. and A.M. Gotto, Jr. (2004). *Update on statins: 2003*. *Circulation*, 2004. 110(7): p.886-892.
- Wang, N., Hikida, R. S., Staron, R. S., & Simoneau, J. A. (1993). Muscle fiber types of women after resistance training—quantitative ultrastructure and enzyme activity. *Pflügers Archiv*, 424(5-6), 494-502.

Wendel-Vos, G. W., Schuit, A. J., Saris, W. H., & Kromhout, D. (2003). Reproducibility and relative validity of the short questionnaire to assess health-enhancing physical activity. *Journal of clinical epidemiology*, 56(12), 1163-1169.

Wiersma, T., Smulders, Y. M., Stehouwer, C. D. A., Konings, K. T. S., & Lanphen, J. (2012). Samenvatting van de multidisciplinaire richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement'(herziening 2011). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 156.

Wilmore, J., Costill, D., & Kenney, W. (2009). *Inspannings- en sportfysiologie*. Maarsen: Elsevier Gezondheidszorg.