



**Technische Universität München**

**Fakultät für Medizin**

Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

**Einfluss eines sechsmonatigen überwachten körperlichen Trainings  
auf kardiometabolische Parameter bei Patienten mit KHK und/oder  
Diabetes mellitus Typ 2**

Marisa Geisberger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 27.03.2018 bei der Technischen Universität eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 31.07.2018 angenommen.

*Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>1 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund</b> .....                      | <b>8</b>  |
| 1.1 Fallbeschreibung und Risikofaktoren der KHK (Koronare Herzkrankheit).....     | 8         |
| 1.2 Entstehungsmechanismen der Arteriosklerose .....                              | 8         |
| 1.2.1 Definition der Arteriosklerose und kardiovaskuläre Risikofaktoren .....     | 8         |
| 1.2.2 Aufgaben und Funktionen des Endothels .....                                 | 9         |
| 1.2.3 Cholesterinstoffwechsel und Plaquettenstehung .....                         | 10        |
| 1.2.4 Hyperglykämie und Diabetes mellitus Typ 2 .....                             | 11        |
| 1.2.5 Übergewicht, Körperfett und Inaktivität .....                               | 14        |
| 1.3 Fettgewebe als endokrines Organ .....   | 14        |
| 1.4 Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch körperliche Aktivität .....    | 15        |
| 1.5 Physiologische Wirkmechanismen körperlicher Aktivität .....                   | 16        |
| 1.5.1 Energiebilanz, Körpergewicht, BMI, Taillenumfang, Körperfett .....          | 16        |
| 1.5.2 Endothelfunktion und Cholesterinstoffwechsel.....                           | 16        |
| 1.5.3 Glucosestoffwechsel und Insulinsensitivität .....                           | 17        |
| 1.6 Intervalltraining moderater Intensität (MIIT) in der Sekundärprävention ..... | 17        |
| <b>2 Zielsetzung der Arbeit</b> .....   | <b>19</b> |
| <b>3 Material und Methoden</b> .....  | <b>20</b> |
| 3.1 Studienpopulation .....   | 20        |
| 3.2 Ablauf und Zeitplan .....   | 21        |
| 3.3 Untersuchungsinhalte und Methoden.....  | 21        |
| 3.4 Trainingsablauf .....   | 22        |
| 3.5 Die maximale SauerstoffaufnahmeVO <sub>2peak</sub> .....                      | 23        |
| 3.6 Bedeutung der anthropometrischen und kardiometabolischen .....                | 24        |
| 3.6.1 Körpergröße und –gewicht, BMI, Bauchumfang, Körperfett .....                | 24        |
| 3.6.2 Adiponectin.....  | 25        |
| 3.6.3 Lipidstoffwechsel: HDL, LDL, TG .....                                       | 25        |
| 3.6.4 Hs-CRP .....  | 25        |
| 3.6.5 Glucosestoffwechsel: HbA <sub>1c</sub> und HOMA-Score .....                 | 26        |
| 3.7 Alltagsaktivität .....  | 26        |
| 3.8 Statistische Datenanalyse .....   | 29        |
| <b>4 Ergebnisse</b> .....   | <b>30</b> |
| 4.1 Überblick.....  | 30        |
| 4.2 Deskriptive Statistik.....  | 31        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.3 Primärer Endpunkt: Verbesserung der $VO_{2peak}$ .....  | 33        |
| 4.4 Sekundäre Endpunkte.....  | 34        |
| 4.4.1 Senkung von BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil bei übergewichtigen<br>Teilnehmern (BMI > 25,0 <i>kgm<sup>2</sup></i> ) .....                               | 34        |
| 4.4.2 Verbesserung des Adiponectinspiegels .....  | 37        |
| 4.4.3 Senkung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyceride sowie<br>Erhöhung des HDL-Cholesterins .....  | 39        |
| 4.4.4 Reduktion des hsCRP .....   | 40        |
| 4.4.5 Senkung des HbA1c, Verbesserung der Insulinsensitivität (HOMA-Score) sowie<br>Reduktion der Insulindosierung bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz..... | 42        |
| 4.4.6 Verbesserung der Alltagsaktivität .....   | 47        |
| <b>5 Diskussion .....</b>   | <b>50</b> |
| 5.1 Demographische Daten und Baseline-Charakteristika .....   | 50        |
| 5.2 Compliance.....   | 51        |
| 5.3 Effizienz des körperlichen Trainings bezüglich Verbesserung der kardiometabolischen<br>Parameter.....   | 51        |
| 5.4 Einflussgrößen auf den Adiponectinspiegel.....  | 52        |
| 5.5 Cholesterinstoffwechsel und körperliche Aktivität.....  | 53        |
| 5.6 Auswirkung des Trainings auf inflammatorische Prozesse .....  | 54        |
| 5.7 Effekte des Trainings auf Glucosestoffwechsel und Insulintherapie .....   | 55        |
| 5.8 Fitness und Alltagsaktivität.....   | 57        |
| 5.9 Limitationen .....  | 58        |
| 5.10 Fazit und Ausblick.....  | 59        |
| <b>6 Abstract (deutsch).....</b>  | <b>61</b> |
| <b>Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>65</b> |
| <b>Wissenschaftlicher Beitrag in der internationalen Fachöffentlichkeit.....</b>  | <b>75</b> |
| <b>Danksagung.....</b>  | <b>77</b> |
| <b>Selbständigkeitserklärung.....</b>   | <b>78</b> |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tab. 1: Therapeutisches Vorgehen bei Diabetes mellitus Typ 2 .....  | 13 |
| Tab. 2: Insulintherapie .....   | 14 |
| Tab. 3: Zeitlicher Ablauf und Inhalt des Projekts .....   | 21 |
| Tab. 4: Trainingsablauf .....   | 23 |
| Tab. 5: Normwerte Körperfettanteil .....  | 24 |
| Tab. 6: Zielwerte für LDL, HDL und TG nach Empfehlungen der ESC .....   | 25 |
| Tab. 7: Klassifizierung des PAL .....   | 27 |
| Tab. 8: Häufigste Gründe für das vorzeitige Beenden des Projekts .....  | 31 |
| Tab. 9: Messwerte bei Eingangsuntersuchung .....  | 32 |
| Tab. 10: Maximale Sauerstoffaufnahme VO <sub>2peak</sub> .....  | 33 |
| Tab. 11: Veränderung von VO <sub>2peak</sub> , BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil bei<br>übergewichtigen Patienten ..... | 34 |
| Tab. 12: Veränderung der anthropometrischen Parameter in Abhängigkeit von VO <sub>2peak</sub> .....                         | 36 |
| Tab. 13: Veränderung des Adiponectinspiegels .....  | 37 |
| Tab. 14: Veränderung des Adiponectins in Abhängigkeit von VO <sub>2peak</sub> , Bauchumfang und<br>Körperfettanteil .....   | 38 |
| Tab. 15: Entwicklung der Cholesterinwerte .....   | 39 |
| Tab. 16: Veränderung der Cholesterin- und Triglyceridwerte in Abhängigkeit von VO <sub>2peak</sub> und<br>BMI .....         | 40 |
| Tab. 17: Veränderung des hsCRP .....  | 40 |
| Tab. 18: Veränderung von CRP in Abhängigkeit von Baseline-CRP, VO <sub>2peak</sub> sowie BMI .....                          | 41 |
| Tab. 19: Ausgangswerte der Patienten mit gestörter Glucosetoleranz .....  | 42 |
| Tab. 20: Veränderung des VO <sub>2peak</sub> bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz .....                              | 42 |
| Tab. 21: Unterschiede bezüglich HbA1c-Reduktion bei Prädiabetikern und Diabetikern .....                                    | 43 |
| Tab. 22: Veränderung von HbA1c in Abhängigkeit von VO <sub>2peak</sub> , BMI, Bauchumfang und<br>Körperfettanteil .....     | 44 |
| Tab. 23: Insulintherapie .....  | 44 |
| Tab. 24: Veränderung der Insulindosis .....   | 45 |
| Tab. 25: Veränderung des HOMA-Scores .....  | 46 |
| Tab. 26: Veränderung des HOMA-Scores in Abhängigkeit von VO <sub>2peak</sub> , BMI, Bauchumfang<br>und Adiponectin .....    | 47 |
| Tab. 27: Verbesserung des VO <sub>2peak</sub> .....   | 48 |
| Tab. 28: Alltagsaktivität vor und nach der Trainingsintervention .....  | 48 |
| Tab. 29: Veränderung der Aktivitätsparameter in Abhängigkeit von VO <sub>2peak</sub> .....                                  | 49 |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abb. 1: Folgen von oxidativem Stress .....                                      | 10 |
| Abb. 2: Wirkung von oxidiertem LDL (oxLDL).....                                 | 11 |
| Abb. 3: Rolle des Insulins im Stoffwechsel .....                                | 12 |
| Abb. 4: Funktionen des Adiponectins .....                                       | 15 |
| Abb. 5: Trainingsmodalitäten (MCT, HIIT, MIIT).....                             | 18 |
| Abb. 6: Aktivitätsprotokoll 1 .....   | 28 |
| Abb. 7: Aktivitätsprotokoll 2 .....   | 28 |
| Abb. 8: Flow-Chart zum Studienverlauf (Juni 2016).....                          | 30 |
| Abb. 9: Indikationen und Krankheitsbilder.....                                  | 32 |
| Abb. 10: Streudiagramm zum BMI-Verlauf .....                                    | 35 |
| Abb. 11: Veränderung des BMI in Abhängigkeit vom Baseline-BMI.....              | 36 |
| Abb. 12: Veränderung von hsCRP in Abhängigkeit vom Baseline-hsCRP (CRP.1) ..... | 41 |
| Abb. 13: Veränderung der Insulindosis.....                                      | 46 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>BMI</b>                       | Body-Mass-Index  |
| <b>BOT</b>                       | Basal unterstützte orale Therapie                        |
| <b>CAD</b>                       | Coronary artery disease                                  |
| <b>CT</b>                        | Konservative Insulintherapie                             |
| <b>eNOS</b>                      | endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase                  |
| <b>ESC</b>                       | European Society of Cardiology                           |
| <b>GLUT4</b>                     | Glucosetransporter (Isotyp 4) der Fett- und Muskelzellen |
| <b>HbA1<sub>c</sub></b>          | Glykohämoglobin  |
| <b>HDL</b>                       | High-Density-Lipoprotein                                 |
| <b>HIIT</b>                      | Intervalltraining hoher Intensität                       |
| <b>HOMA</b>                      | Homeostasis Model Assessment                             |
| <b>Hs-CRP</b>                    | Hochsensitives C-reaktives Protein                       |
| <b>ICD</b>                       | International Statistical Classification                 |
| <b>ICT</b>                       | Intensivierte Insulintherapie                            |
| <b>IE</b>                        | Insulineinheiten   |
| <b>KHK</b>                       | Koronare Herzkrankheit                                   |
| <b>KI</b>                        | Konfidenzintervall                                       |
| <b>LDL</b>                       | Low-Density-Lipoprotein                                  |
| <b>MCT</b>                       | Ausdauertraining moderater und konstanter Intensität     |
| <b>MIIT</b>                      | Intervalltraining moderater Intensität                   |
| <b>n</b>                         | Anzahl   |
| <b>NO</b>                        | Stickstoffmonoxid  |
| <b>NVL</b>                       | Nationale Versorgungs-Leitlinie                          |
| <b>NYHA</b>                      | New York Heart Association                               |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> | Sauerstoffradikal  |
| <b>oGTT</b>                      | oraler Glucose-Toleranztest                              |
| <b>p</b>                         | Signifikanzniveau  |
| <b>PAL</b>                       | Physical Activity Level                                  |
| <b>py</b>                        | pack years   |
| <b>r</b>                         | Korrelationskoeffizient                                  |
| <b>SIT</b>                       | Supplementäre Insulintherapie                            |
| <b>TG</b>                        | Triglyceride   |
| <b>TK</b>                        | Techniker Krankenkasse                                   |
| <b>WHO</b>                       | World Health Organisation                                |
| <b>V1</b>                        | Eingangsuntersuchung                                     |
| <b>V3</b>                        | Abschlussuntersuchung                                    |
| <b>VO<sub>2 peak</sub></b>       | Sauerstoffaufnahme während der höchsten Belastungsstufe  |
| <b>Vs.</b>                       | versus   |

# 1 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

## 1.1 Fallbeschreibung und Risikofaktoren der KHK (Koronare Herzkrankheit)

Ein 65-jähriger Mann mit bekannter KHK, Hyperlipoproteinämie und Adipositas stellt sich in der sportmedizinischen Ambulanz vor. Er gibt an, über die letzten Jahre ca. 20 kg an Gewicht zugenommen zu haben und bereits nach einigen hundert Metern spazieren gehen außer Atem zu sein. Mit seinem stressigen Berufsleben habe sich regelmäßige körperliche Aktivität nicht vereinbaren lassen, außerdem habe er kaum auf eine ausgewogene Ernährung geachtet. Der Patient ist seit einigen Monaten im Ruhestand und äußert den Wunsch, seine Lebensgewohnheiten zu ändern, um ein Fortschreiten der bereits bestehenden KHK zu verhindern. Er sei früher ein starker Raucher gewesen (30 py), habe aber vor zehn Jahren aufgehört. Derzeit werde er mit einem Thrombozytenaggregationshemmer zur Gerinnungshemmung und einem Statin zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels medikamentös behandelt. Die körperliche Untersuchung ergibt einen BMI von  $33,8 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ , einen Bauchumfang von 105 cm und einen Blutdruck von 135/95 mmHg im Liegen. Bei der Auswertung der Laborergebnisse fallen eine Nüchtern-Blutzuckerkonzentration von 134 mg/dl und ein LDL-Cholesterinwert von 125 mg/dl auf.

Dies ist ein typischer Patient, der in ein Programm zur Sekundärprävention von KHK und Diabetes mellitus eingeschlossen wurde. Ziele sind die Früherkennung von chronischen Krankheiten und die Therapie von bereits bestehenden Risikofaktoren, um die Krankheitsentstehung und das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern (Schauder & Koch 2006). Eine zentrale Rolle in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wie die KHK und der Diabetes mellitus Typ 2, nimmt die körperliche Aktivität ein (Bjarnason-Wehrens, Schulz et al. 2009). Die Entstehungsmechanismen und Risikofaktoren der Arteriosklerose, die Bedeutung der Prävention sowie der Einfluss von körperlicher Aktivität ist Inhalt der folgenden Kapitel.

## 1.2 Entstehungsmechanismen der Arteriosklerose

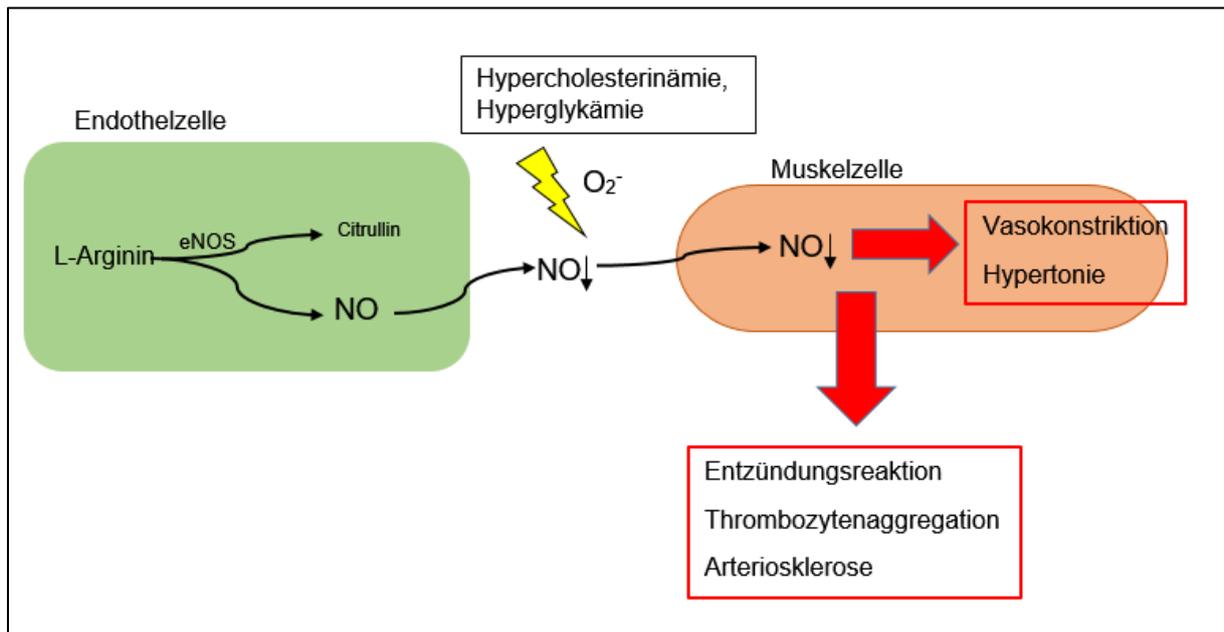
### 1.2.1 Definition der Arteriosklerose und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Unter Arteriosklerose versteht man die Akkumulation von Lipiden und körpereigenen Entzündungszellen in der Gefäßwand. Dieser Prozess wird ermöglicht, wenn das Endothel des Gefäßes durch das Bestehen kardiovaskulärer Risikofaktoren beschädigt ist (Stary, Chandler et al. 1995), dazu zählen: Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Adipositas, körperliche Inaktivität, familiäre Prädisposition und psychosoziale Faktoren (Dietz & Rauch 2003, Perk, De Backer et al. 2012). Einige davon

(Dyslipoproteinämie, Adipositas, Rauchen, Hyperglykämie) weist der oben vorgestellte Patient auf und diese gilt es zu therapieren. Die Ablagerung von Material im Gefäß kann mit der Zeit eine Verengung der Gefäße und je nach Lokalisation klinisch apparente Symptome verursachen. Beispielsweise sind bei der KHK die Koronararterien betroffen, infolgedessen wird das Myokard nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt und es treten typische Angina-pectoris-Beschwerden auf (Dietz & Rauch 2003). Als Ursprung des komplexen und über mehrere Jahre andauernden Prozesses wird die sogenannte Endotheldysfunktion gesehen (Zeiber 1996, Britten & Schächinger 1998, Hambrecht, Wolf et al. 2000).

### 1.2.2 Aufgaben und Funktionen des Endothels

Das Endothel, bestehend aus einer Billion Zellen, ist nicht nur das größte Organ des Körpers, sondern auch eines der wichtigsten (Pilz 2004). Als die innerste Schicht aller Gefäßwände dient es zum einen als Barriere zwischen Blut und umliegendem Gewebe. Zum anderen reguliert das Endothel über die Synthese, Metabolisierung und Sekretion von vasoaktiven Substanzen die Thrombozytenfunktion, die Koagulation und den Vasotonus (Zeiber 1996). Bei all diesen Prozessen spielt Stickstoffmonoxid (NO) die entscheidende Rolle. Das Gas entsteht bei der Umwandlung von L-Arginin zu Citrullin, welche durch die endotheliale Synthase (eNOS) katalysiert wird (Britten & Schächinger 1998). NO wirkt der Pathogenese der Arteriosklerose entgegen, indem es die Thrombozytenaggregation und –adhäsion inhibiert und sowohl die Proliferation glatter Muskelzellen als auch die Leukozyten- und Monozytenadhäsion moduliert (Zeiber 1996, Britten & Schächinger 1998, Pilz 2004). Als Antagonist von Vasokonstriktoren, wie Endothelin, Angiotensin II und Noradrenalin, bewirkt NO über die Relaxation der glatten Muskelzellen eine Vasodilatation und senkt somit den Blutdruck (Pilz 2004). Eine ausreichende NO-Bioverfügbarkeit ist Voraussetzung für die vasoprotektive Wirkung und ist nur gewährleistet, wenn genug Substrat (L-Arginin) vorhanden ist, die eNOS in ihrer Aktivität nicht gehemmt wird und keine Überproduktion freier Radikale stattfindet (Pilz 2004). NO-Mangel ist assoziiert mit einer Endotheldysfunktion, die durch oben genannte Risikofaktoren begünstigt wird und Voraussetzung für die Pathogenese der Arteriosklerose ist. Hypercholesterinämie beispielsweise geht mit einer vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen ( $O_2^-$ ) einher, die die NO-vermittelte Vasodilatation durch oxidativen Stress herabsetzen (s. Abb. 1) (Britten & Schächinger 1998). „Das Ungleichgewicht zwischen NO und  $O_2^-$  bestimmt nicht nur die Vasoreaktivität, sondern auch Prozesse, die die Plaqueprogression und –stabilität deutlich beeinflussen“ (Britten & Schächinger 1998). Als weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor trägt eine Hyperglykämie, wie sie bei unbehandeltem Diabetes mellitus vorkommt, zur Entstehung der Arteriosklerose bei, indem es unter anderem die Wirkung von NO reduziert (Taylor 2001).



**Abb. 1: Folgen von oxidativem Stress**

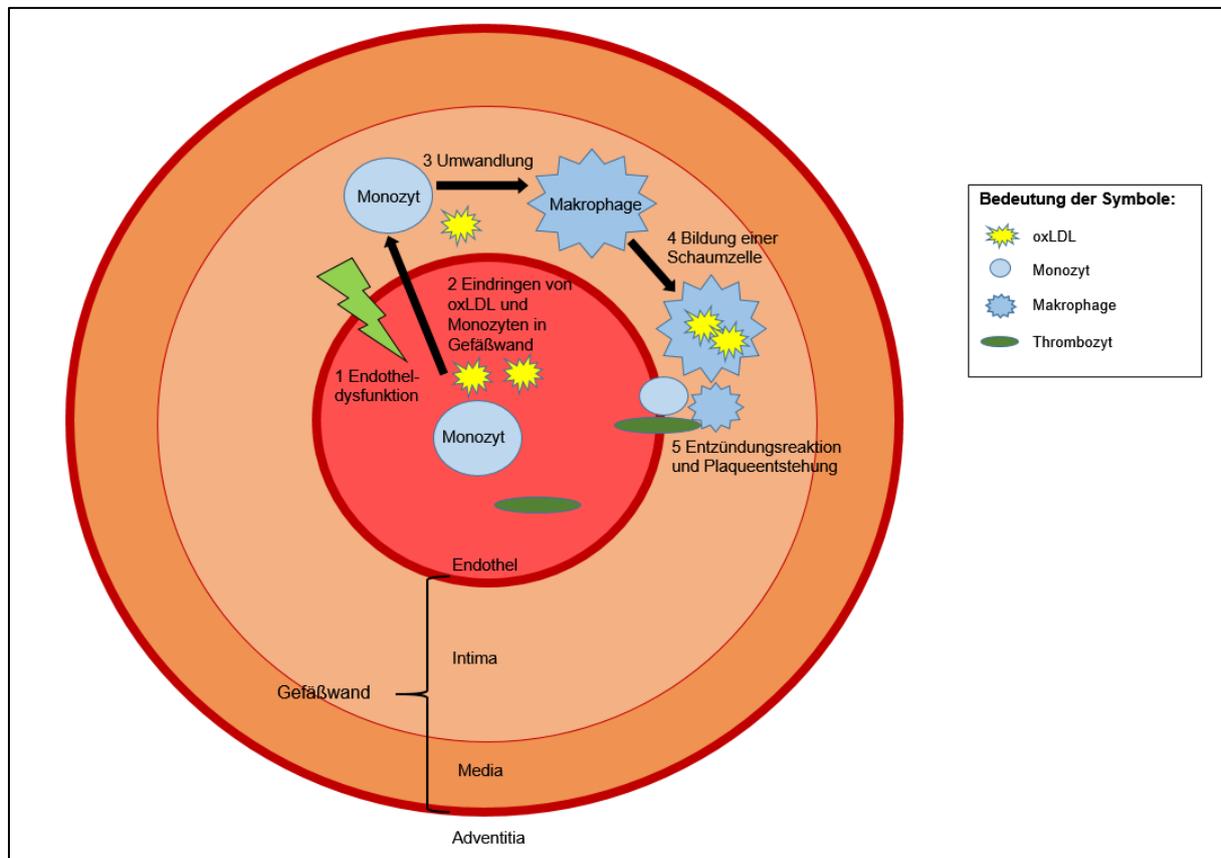
*Eigene Darstellung, theoretischer Hintergrund aus den Quellen (Zeiher 1996, Britten & Schächinger 1998, Taylor 2001, Pilz 2004)*

### 1.2.3 Cholesterinstoffwechsel und Plaqueentstehung

Cholesterin spielt eine lebenswichtige Rolle im menschlichen Organismus. Es ist Bestandteil von Zellmembranen, dient als Vorstufe in der Synthese von Steroidhormonen, Vitamin D und Gallensäuren. Da Cholesterin hydrophob und somit nicht wasserlöslich ist, wird es im Blut an Lipoproteine gebunden transportiert (Hauser 2012). Je nach Dichte und Zusammensetzung gibt es unterschiedliche Transportformen des Cholesterins. Eine wichtige Rolle spielen das Low-Density-Lipoprotein (LDL) und High-Density-Lipoprotein (HDL). LDL hat einen hohen Cholesterinanteil und dient der Versorgung der Peripherie mit Cholesterin (Rassow 2012). Bei Endotheldysfunktion dringt LDL, insbesondere das „oxidierte“ LDL, durch die Endothelwand. Dort wird ein „Entzündungsprozess“ aktiviert, an dem auch Monozyten beteiligt sind (Seidel 1993). Das oxidierte LDL induziert die Differenzierung dieser Zellen zu Makrophagen, welche oxidiertes LDL anreichern und zu sogenannten Schaumzellen entarten (siehe Abb. 2). Durch die ablaufende Entzündungsreaktion werden weitere Makrophagen angezogen und dringen in die Läsion ein (Seo, Yang et al. 2015). Der inflammatorische Prozess begünstigt die sogenannte Plaqueinstabilität und anschließende Ruptur, Myokardinfarkt und Schlaganfall sind mögliche Folgen (Tsimikas & Miller 2011).

Im Gegensatz zum LDL ist HDL vasoprotektiv, sodass eine Hypo-HDL-ämie als Risikofaktor gilt. HDL wirkt der Pathogenese der Arteriosklerose durch die Aufnahme von Cholesterin aus

der Peripherie und anschließender Abgabe an die Leber entgegen (Ashen & Blumenthal 2005).



**Abb. 2: Wirkung von oxidiertem LDL (oxLDL)**

*Eigene Darstellung, theoretischer Hintergrund aus den Quellen (Seidel 1993, Seo, Yang et al. 2015)*

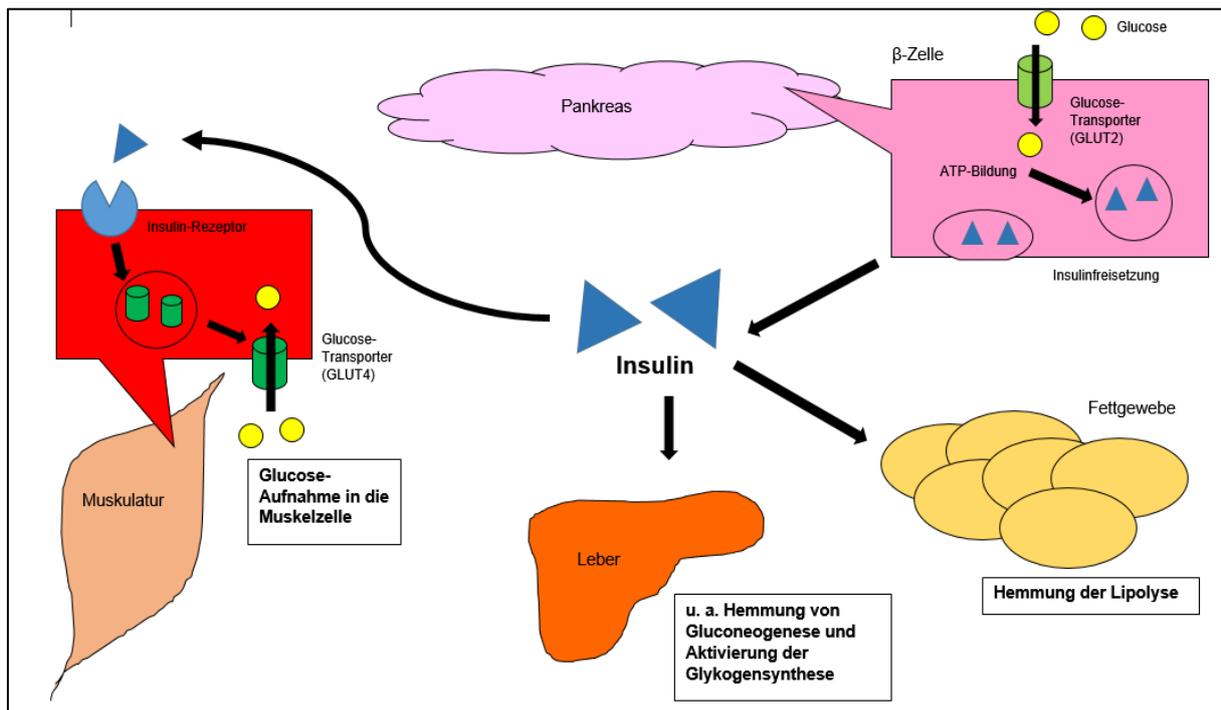
Die Hyper-LDL-ämie und Hypo-HDL-ämie zählen zu den kardiovaskulären Risikofaktoren und werden unter dem Begriff Dyslipoproteinämie zusammengefasst, welche oft in Assoziation mit Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus auftritt (Chan, Barrett et al. 2006).

Besonders ungünstig ist eine Kombination der Risikofaktoren Hyper-LDL-ämie und Hyperglykämie. Bei erhöhtem Blutzucker kommt es zu einer Glykierung des Proteinanteils des LDL. Das glykierte LDL trägt maßgeblich zur Endotheldysfunktion bei und induziert Entzündungsprozesse über die Expression von Adhäsionsmolekülen für Makrophagen (Veiraiah 2005).

#### 1.2.4 Hyperglykämie und Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 und die resultierende Hyperglykämie stellen, wie bereits erwähnt, weitere Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen dar. Um das komplexe Krankheitsbild und seine Konsequenzen zu verstehen, ist es wichtig zu wissen, wie die Blutzuckerkonzentration unter

Normalbedingungen reguliert wird (Abb. 3). Das Schlüsselhormon dabei ist Insulin, welches von den  $\beta$ -Zellen des Pankreas gebildet und sezerniert wird (Nolan, Damm et al. 2011). Wenn der Glucosespiegel nach der Nahrungsaufnahme im Blut steigt, wird Insulin ausgeschüttet. Das Peptidhormon bindet an den Insulinrezeptor insbesondere der Muskelzellen, wo es die Expression von Transportproteinen (Glucose-Transporter vom Typ GLUT4) induziert und die Zuckermoleküle gelangen ins Zellinnere. Dort wird Glucose in Form von Glykogen gespeichert (Hunter & Garvey 1998, Carnagarin, Dharmarajan et al. 2015). Eine weitere wichtige Funktion ist die Hemmung der Lipolyse in den Fettzellen, wodurch weniger Fettsäuren freigesetzt werden (Stumvoll, Goldstein et al. 2005). Außerdem kontrolliert Insulin den Glucose- und Lipidstoffwechsel der Leber: Während es die Schlüsselenzyme der Glykogensynthese, Lipogenese und Lipoproteinsynthese aktiviert, werden die der Gluconeogenese und Glykogenolyse gehemmt. All diese Prozesse tragen zu einer Senkung der Blutzuckerkonzentration und einem intakten Cholesterinstoffwechsel bei (Emanuelli, Vienberg et al. 2014).



**Abb. 3: Rolle des Insulins im Stoffwechsel**

*Eigene Darstellung, theoretischer Hintergrund aus den Quellen (Stumvoll, Goldstein et al. 2005, Halle, Kemmer et al. 2008, Nolan, Damm et al. 2011, Carnagarin, Dharmarajan et al. 2015)*

Die Ursache des Diabetes mellitus Typ 2 liegt bei der sog. Insulinresistenz, die über Jahre hinweg entsteht und durch Übergewicht sowie körperliche Inaktivität begünstigt wird (Stumvoll, Goldstein et al. 2005). Bei Übergewicht führt die Produktion von Hormonen und Interleukinen aus dem Fettgewebe zur Hemmung der Glucose-Transporter (GLUT4) der Muskelzellen,

weniger Glucose wird in die Zellen transportiert (Hunter & Garvey 1998, Stumvoll, Goldstein et al. 2005, Nolan, Damm et al. 2011). Folgen davon sind eine Hyperglykämie, kompensatorische Steigerung der Insulinsekretion, Schädigung der  $\beta$ -Zellen, Dyslipoproteinämie und ein daraus resultierendes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Da ein Übermaß an Glucose an der Pathogenese der Arteriosklerose mitwirkt (s. Kap. 1.2.2), muss im Rahmen der Therapie auf eine Senkung des Blutzuckerspiegels geachtet werden (Rydén, Grant et al. 2013). Einen Überblick über das stufenweise therapeutische Vorgehen gibt folgende Tabelle:

**Tab. 1: Therapeutisches Vorgehen bei Diabetes mellitus Typ 2**

|                |   |
|----------------|---|
| <b>Stufe 1</b> | Basistherapie: Schulung, Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität, Raucher-Entwöhnung                        |
| <b>Stufe 2</b> | Medikamentöse Monotherapie, Mittel der 1. Wahl ist Metformin (bei Unverträglichkeit andere orale Antidiabetika) |
| <b>Stufe 3</b> | Insulin allein oder medikamentöse Zweifachkombination   |
| <b>Stufe 4</b> | Intensivierte Insulintherapie oder Kombinationsformen   |

*(in Anlehnung an NVL "Therapie des Typ2-Diabetes, 2013 (Abholz, Egidi et al. 2013)*

Begonnen wird die Behandlung eines Diabetikers mit der Basistherapie (Stufe 1). Inwiefern körperliche Aktivität der Entstehung bzw. dem Fortschreiten der Insulinresistenz entgegenwirkt wird in Kap. 1.5.3 erklärt. Nach drei bis sechs Monaten wird eine Erfolgskontrolle durchgeführt, indem der HbA1c-Wert bestimmt wird. Liegt dieser außerhalb des Zielbereichs (6,5 - 7,5 %) muss zusätzlich zur Basistherapie eine medikamentöse Behandlung gemäß Stufe 2 erfolgen. Ist der HbA1c-Wert nach weiteren drei bis sechs Monaten immer noch zu hoch, wird nach Stufe 3 therapiert (zusätzlich zur Basistherapie). Dieses Vorgehen wird fortgesetzt bis der Patient optimal eingestellt ist und alle Werte im Zielkorridor liegen (Abholz, Egidi et al. 2013). Im Rahmen der Insulintherapie werden verschiedene Schemata unterschieden, die je nach Essens- und Lebensgewohnheiten des jeweiligen Patienten Anwendung finden (s. Tab. 2).

**Tab. 2: Insulintherapie**

|            |   |
|------------|---|
| <b>BOT</b> | Basal unterstützte orale Therapie: Zusätzlich zum oralen Antidiabetikum abendliche Injektion eines Basalinsulins      |
| <b>CT</b>  | Konventionelle Insulintherapie: Injektion eines Mischinsulins   |
| <b>SIT</b> | Supplementäre Insulintherapie: Präprandiale Injektionen   |
| <b>ICT</b> | Intensivierte konventionelle Insulintherapie: Präprandiale Injektionen und abendliche Applikation eines Basalinsulins |

*(eigene Darstellung in Anlehnung an NVL "Therapie des Typ2-Diabetes, 2013 (Abholz, Egidi et al. 2013)*

Zur Vermeidung von potentiell lebensbedrohlichen Hypoglykämien, die insbesondere unter Insulintherapie eine wichtige und häufige Nebenwirkung darstellen, ist es unerlässlich, die Insulindosierung an Parameter wie körperliche Aktivität und Menge sowie Regelmäßigkeit der Mahlzeiten des Patienten anzupassen (Lohr, Hauke et al. 2012, Abholz, Egidi et al. 2013).

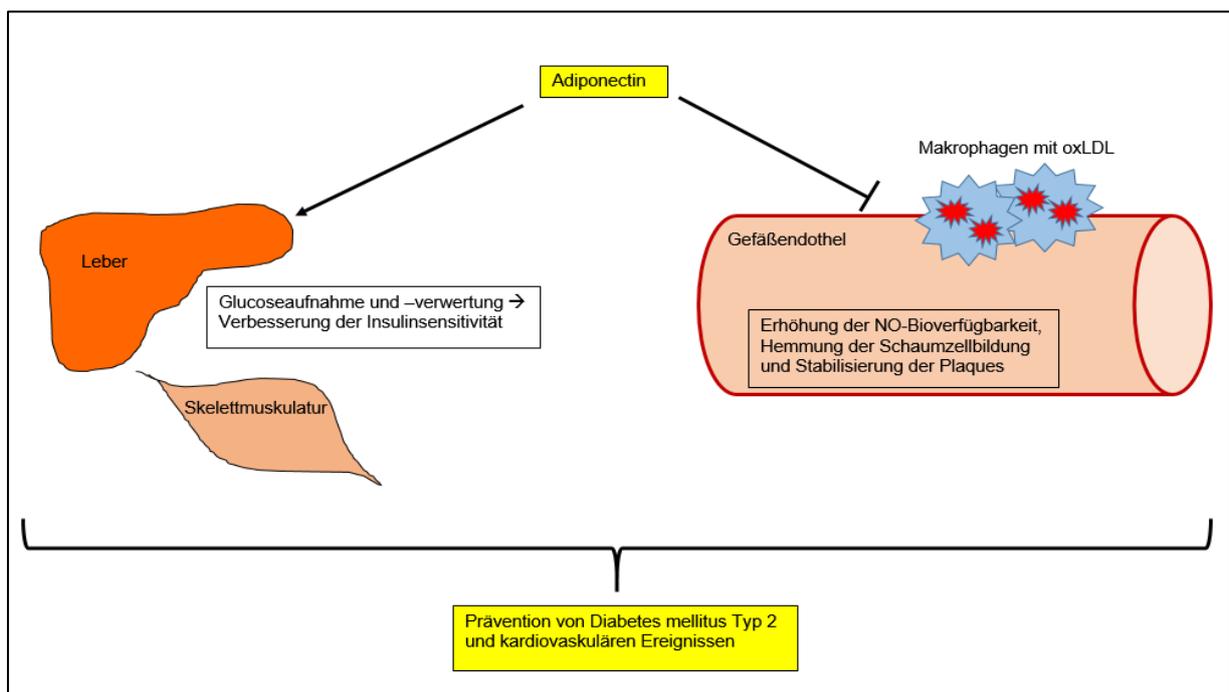
### 1.2.5 Übergewicht, Körperfett und Inaktivität

Als Hauptursache für Übergewicht und Adipositas wird, neben hyperkalorischer Ernährung und übermäßigem Alkoholkonsum, der zunehmend bewegungsarme Lebensstil der Bevölkerung angesehen (Leyk, Rüther et al. 2008). Bei hoher Energiezufuhr und gleichzeitig niedrigem Verbrauch ergibt sich eine positive Energiebilanz, die zu einer Gewichtszunahme führt (Hauner & Berg 2000). Vor allem ein hoher abdomineller Körperfettanteil begünstigt die Entstehung metabolischer Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck oder Dyslipoproteinämie (Després, Moorjani et al. 1990, Lim & Meigs 2013). Diese Beobachtungen bestätigen die Relevanz von Übergewicht bzw. Adipositas als kardiovaskulären Risikofaktor. Des Weiteren bewiesen einige Studien (Shephard & Balady 1999, Thompson, Buchner et al. 2003), dass Menschen, die sich regelmäßig bewegen, unter deutlich weniger initialen kardiovaskulären Ereignissen leiden. Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass körperliche Inaktivität einen wichtigen Risikofaktor für die Pathogenese der KHK darstellt (Leon, Franklin et al. 2005).

### 1.3 Fettgewebe als endokrines Organ

Abdominelles Fettgewebe induziert über die Produktion und Sekretion inflammatorisch und metabolisch aktiver Mediatoren, sogenannter Adipokine, die Entstehung von Insulinresistenz und Arteriosklerose (Blüher 2014). Im Gegensatz dazu hat Adiponectin aufgrund seiner antiatherogenen, antiinflammatorischen und antidiabetischen Eigenschaften eine protektive

Wirkung auf die Blutgefäße (Spranger, Kroke et al. 2003, Szmitko, Teoh et al. 2007). Übergewicht geht paradoxerweise mit einem niedrigen Adiponectinspiegel einher (Hotta, Funahashi et al. 2000, Spranger, Kroke et al. 2003, Koenig, Khuseyinova et al. 2006), was den engen Zusammenhang zwischen Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und KHK erklärt: Eine geringe Adiponectinkonzentration ist assoziiert mit der Entstehung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus, darüber hinaus werden atherogene Prozesse, wie endotheliale Dysfunktion, Schaumzellbildung und Plaqueinstabilität, begünstigt (Koenig, Khuseyinova et al. 2006, Szmitko, Teoh et al. 2007). Die verschiedenen protektiven Funktionen von Adiponectin sind in Abb. 4 dargestellt.



**Abb. 4: Funktionen des Adiponectins**

Eigene Darstellung, theoretischer Hintergrund aus den Quellen (Hotta, Funahashi et al. 2000, Spranger, Kroke et al. 2003, Koenig, Khuseyinova et al. 2006, Szmitko, Teoh et al. 2007, Blüher 2014)

#### 1.4 Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch körperliche Aktivität

Erkrankungen des Kreislaufsystems sind mit 38,5 % die häufigste Todesursache in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2017b) und verursachen gemeinsam mit der Gruppe der endokrinen, Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen 18,3 % der Krankheitskosten, was in etwa 62 Milliarden Euro pro Jahr entspricht (Statistisches Bundesamt 2017a). Oben beschriebene Risikofaktoren, die für über 90 % der kardiovaskulären Krankheiten verantwortlich sind (Yusuf, Hawken et al. 2004), stellen einen Ansatzpunkt für die Primär- und Sekundärprävention dar, die angesichts der aktuellen Entwicklungen zunehmend an

Bedeutung gewinnt (Bjarnason-Wehrens, Schulz et al. 2009). Dabei stellt körperliche Inaktivität einen weit verbreiteten und leicht modifizierbaren Risikofaktor dar. 45 % der deutschen Bevölkerung treiben keinen Sport (Mensink 2003), in den USA sind es 60 %, die sich nicht regelmäßig bewegen (Sesso, Paffenbarger et al. 2000). Viele Studien haben bereits belegt, dass körperliche Aktivität sowohl bei der Prävention als auch Therapie von Herz-Kreislaufkrankungen und deren Risikofaktoren eine wesentliche Rolle spielt. Sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität konnte bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren deutlich gesenkt werden (Mensink, Deketh et al. 1996, Ades 2001, Bjarnason-Wehrens, Schulz et al. 2009, Perk, De Backer et al. 2012). Sogar bei bereits bestehender KHK konnte die Sterblichkeitsrate um über 30 % im Rahmen der Sekundärprävention durch regelmäßiges Training gesenkt werden (Taylor, Brown et al. 2004, Iestra, Kromhout et al. 2005). Als besonders wirksam hinsichtlich der Reduktion des kardiovaskulären Risikos hat sich aerobes Ausdauertraining mit längerer Belastungsdauer erwiesen, wie viele Studien belegen (Boulé, Haddad et al. 2001, Whelton, Chin et al. 2002, Linke, Erbs et al. 2006).

## 1.5 Physiologische Wirkmechanismen körperlicher Aktivität

### 1.5.1 Energiebilanz, Körpergewicht, BMI, Taillenumfang, Körperfett

Regelmäßige Bewegung eignet sich besonders zur Prävention von Adipositas (Berg 2003) und zur Gewichtsstabilisierung (Pavlou, Krey et al. 1989). Erklärt werden kann der Gewichtsverlust und die Veränderung der Körperkomposition durch die Verbesserung der Energiebilanz, die sich aus Grundumsatz und bewegungs- und aktivitätsbedingter Thermogenese zusammensetzt. Unter dem Grundumsatz versteht man den Energieverbrauch in Ruhe bzw. der „fettfreien Körpermasse“ (Muskulatur, Herz, Leber, Niere,...) (Hauner & Berg 2000). Durch körperliche Aktivität erhöht sich nicht nur der akute Energieverbrauch, sondern auch der Grundumsatz durch eine Vergrößerung der fettfreien Körpermasse, die vor allem durch eine Hypertrophie der Muskulatur zustande kommt (Hauner & Berg 2000).

### 1.5.2 Endothelfunktion und Cholesterinstoffwechsel

Eine im Jahr 2006 veröffentlichte Metaanalyse zeigte, dass regelmäßiges körperliches Training schon nach vier Wochen zu einer partiellen Korrektur der endothelialen Dysfunktion führt. Es wurde nachgewiesen, dass die eNOS-Expression und –Aktivität durch die Bewegung verstärkt werden, wohingegen die Superoxidbildung gehemmt wird (Linke, Erbs et al. 2006). Diese Prozesse verbessern die NO-Bioverfügbarkeit und unterstützen somit die vasoprotektive Wirkung von NO (s. Kap.1.2.2) (Pilz 2004). Des Weiteren hat arbeitende

Muskulatur, zum Beispiel während des Ausdauertrainings, einen entscheidenden Einfluss auf den Lipidstoffwechsel: Körperliches Training induziert lipolytische Vorgänge und wirkt dem schädigenden Einfluss von TG und LDL entgegen (Berg, Frey et al. 1994). Neben gezielten Trainingseinheiten spielt auch Aktivität im Alltag, zum Beispiel Fahrrad fahren, Haus- und Gartenarbeit, eine bedeutende Rolle bezüglich der Senkung des kardiovaskulären Risikos (Folsom, Caspersen et al. 1985, Hauner & Berg 2000, Berg 2003).

### 1.5.3 Glucosestoffwechsel und Insulinsensitivität

Der Einfluss körperlichen Trainings auf den Glucosestoffwechsel der Skelettmuskulatur lässt sich folgendermaßen erklären: Das zirkulierende Blut transportiert mehr Zuckermoleküle zur arbeitenden Muskulatur, wo diese nicht nur insulinabhängig, sondern auch durch insulinunabhängig exprimierte Glucose-Transporter vom GLUT4-Typ in die Zellen aufgenommen werden. Durch Aktivierung der entsprechenden Enzyme erfolgt die Metabolisierung der Glucose zu seiner Speicherform, dem Glykogen (Mensink, Blaak et al. 2003, Halle, Kemmer et al. 2008). Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz des Faktors körperliche Aktivität in der Prävention und Therapie des Diabetes mellitus (s. Leitlinien (Bjarnason-Wehrens, Schulz et al. 2009, Abholz, Egidi et al. 2013, Rydén, Grant et al. 2013)). Zu klären ist die Frage, ob Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ 2 mithilfe von körperlicher Aktivität und ggf. ergänzender Ernährungsumstellung die tägliche Insulinzufuhr langfristig reduzieren oder im Optimalfall vollständig auf eine Insulintherapie verzichten können. Wissenschaftlich erwiesen und in den Leitlinien beschrieben ist die kurzfristige Dosisreduktion des Insulins insbesondere vor und nach langen Trainingseinheiten im aeroben Bereich (Halle, Kemmer et al. 2008, Lohr, Hauke et al. 2012).

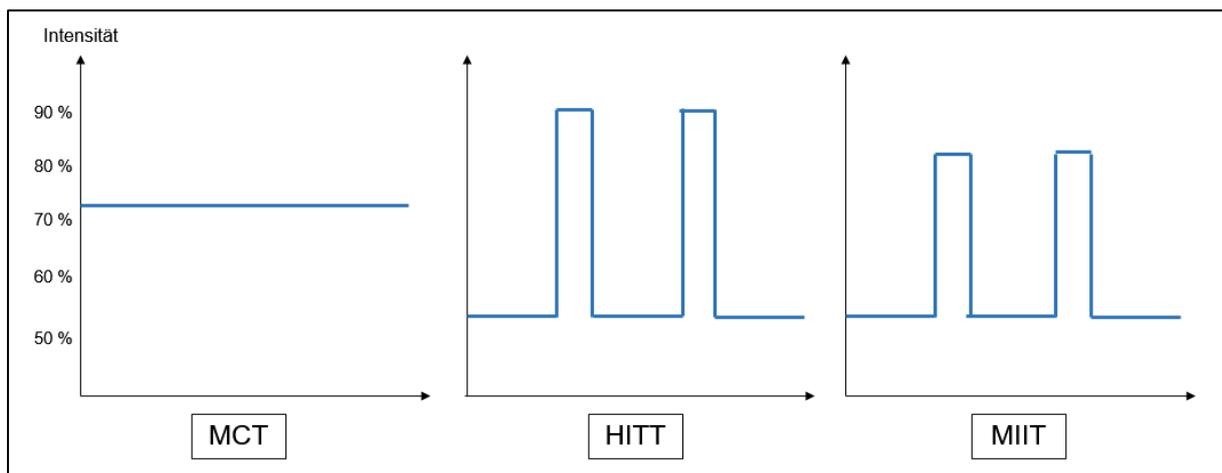
### 1.6 Intervalltraining moderater Intensität (MIIT) in der Sekundärprävention

In Studien zur Sekundärprävention und Rehabilitation von kardiovaskulären Krankheiten wird mittlerweile neben aerobem Ausdauertraining mit konstanter Intensität (MCT) auch Intervalltraining mit hoher Intensität (HIIT) durchgeführt (Keteyian, Hibner et al. 2014, Conraads, Pattyn et al. 2015). Beim HIIT wechseln sich Phasen niedriger Intensität mit kurzen Phasen sehr hoher Intensität bis zu 100 % der maximalen Leistungsfähigkeit ab (Weston, Wisloff et al. 2014). Kleinere Studien, waren bisher zu dem Ergebnis gekommen, dass HIIT dem MCT bezüglich Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sogar überlegen sei (Keteyian, Hibner et al. 2014, Pattyn, Coeckelberghs et al. 2014). Daraufhin schlossen Conraads et al. 200 Patienten in die SAINTEX-CAD-Studie ein, um die Effektivität von HIIT (maximale Intensität von 90 - 95 % der

maximalen Leistungsfähigkeit) und MCT (Intensität von 70 - 75 % der maximalen Leistungsfähigkeit) bezüglich Verbesserung von kardiorespiratorischer Fitness, Endothelfunktion, kardiovaskulärer Risikofaktoren, Lebensqualität und Sicherheit miteinander zu vergleichen. Die Teilnehmer trainierten dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Hierbei wurden durch HIIT und MCT vergleichbare Effekte erreicht, eine Überlegenheit des HIIT bezüglich der oben genannten Endpunkte konnte nicht festgestellt werden (Conraads, Pattyn et al. 2015). Nichtsdestotrotz scheint das HIIT aufgrund der aktuellen Studienergebnisse eine effektive Alternative zum MCT zu sein.

Für Patienten mit KHK hat sich das HIIT zwar als sicher erwiesen, dennoch haben viele Ärzte und Therapeuten Hemmungen, einen vorerkrankten Patienten mit maximaler Intensität trainieren zu lassen. Außerdem muss bedacht werden, dass ältere Patienten eine längere Regenerationszeit benötigen. Ähnliches gilt für Personen mit schlechter Fitness und überwiegend sedentärem Lebensstil. Somit scheint das HIIT nicht die geeignete Trainingsform für Jedermann zu sein (Herbert, Grace et al. 2015). Daher wurde ein Intervalltraining moderater Intensität (kurz: MIIT) mit bis zu 80 % der maximalen Leistungsfähigkeit im Vergleich zum HIIT an kleineren Studienpopulationen bezüglich Effektivität und Umsetzbarkeit getestet. Aufgrund der positiven Ergebnisse wird MIIT als sichere und wirkungsvolle Alternative zum HIIT für körperlich inaktive Personen und Risikopatienten empfohlen (Alkahtani, King et al. 2013, Racil, Ben Ounis et al. 2013). Jiménez-Pavón und Lavie argumentierten in ihrem Artikel, dass die positiven Effekte des Intervalltrainings weniger auf die Intensität zurückzuführen sein könnten, sondern vielmehr der Wechsel zwischen unterschiedlichen Intensitäten ausschlaggebend ist. Größere, randomisiert-kontrollierte Studien fehlen derzeit noch (Jiménez-Pavón & Lavie 2017).

Zum besseren Verständnis der verschiedenen Trainingsmodalitäten soll Abb. 5 beitragen:



**Abb. 5: Trainingsmodalitäten (MCT, HIIT, MIIT)**

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund aktueller Studienergebnisse (s. Kap. 1.6) wurden im Rahmen des TK-Projekts als Versorgungsforschungs-Projekt die Effekte von Intervalltraining moderater Intensität (MIIT) über einen längeren Zeitraum untersucht. Ziele des körperlichen Trainings waren die Verbesserung der maximalen Leistungsfähigkeit ( $VO_{2peak}$ ) und Reduktion der kardiometabolischen Risikofaktoren.

Im Zeitraum vom Einschluss der Patienten bis zur Abschlussuntersuchung nach sechs Monaten wurden folgende Veränderungen angenommen:

- Primärer Endpunkt: Verbesserung der  $VO_{2peak}$  gemessen als  $\frac{ml}{min \times kg}$  mittels Spiroergometrie.
- Sekundäre Endpunkte:
  - Verbesserung der anthropometrischen Parameter (BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil) bei übergewichtigen Teilnehmern ( $BMI \geq 25,0 \frac{kg}{m^2}$ )
  - Korrelation zwischen der täglichen körperlichen Aktivität und der Verbesserung der  $VO_{2peak}$ .
  - Veränderungen folgender Laborwerte aus nüchternem Plasma-Blut:
    - Anstieg des Adiponectinspiegels.
    - Senkung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyzeride, Erhöhung des HDL-Cholesterins.
    - Reduktion des hsCRPs.
    - Senkung des HbA<sub>1c</sub>, Verbesserung der Insulinsensitivität (HOMA-Score) und Reduktion der Insulindosierung bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz ( $HbA_{1c} \geq 5,7 \%$ ).

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studienpopulation

„Sport als Therapie“ wurde als ein Projekt mit dem Ziel der Sekundärprävention von Koronarer Herzkrankheit (KHK) und Diabetes mellitus von der Techniker Krankenkasse (TK) in Kooperation mit der Technischen Universität München im März 2011 gestartet. Teilnehmen konnten TK-Versicherte, die an mindestens einer der folgenden chronischen Erkrankungen litten:

- Ischämische Herzerkrankungen (ICD I20-I25),
- Herzinsuffizienz (ICD I50),
- Arteriosklerose (ICD I70),
- Diabetes mellitus Typ II (ICD E11-E14),
- Hypertonie (ICD I10 - I13) und/ oder
- Metabolisches Syndrom.

TK-Versicherte, die mindestens eines der aufgelisteten Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nicht in das Programm aufgenommen:

- Versicherte mit Pflegestufe,
- Versicherte, die älter als 80 Jahre waren,
- Auslandsversicherte,
- Versicherte mit gesetzlichem Vertreter oder
- Versicherte, die aus medizinischer Hinsicht nicht für die Sporttherapie geeignet waren.

Zur Zielsetzung des Projekts gehörten unter anderem die Steigerung der Alltagsaktivität, Verbesserung der maximalen Leistungsfähigkeit und des kardiovaskulären Risikoprofils.

### 3.2 Ablauf und Zeitplan

Einen Überblick über den zeitlichen Ablauf und Inhalt des Projekts gibt folgende Tabelle:

**Tab. 3: Zeitlicher Ablauf und Inhalt des Projekts**

|  |  |
|--|--|
| <b>Modul 1:<br/>Eingangsuntersuchung<br/>(V1)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnese und körperliche Untersuchung</li> <li>- Labor</li> <li>- Ggf. oraler Glucose-Toleranztest (oGTT)</li> <li>- Anthropometrie</li> <li>- Ruhe-EKG</li> <li>- Echokardiographie, Ultraschall der Karotiden</li> <li>- Spiroergometrie (inklusive Lungenfunktionstest) mit Laktatdiagnostik</li> <li>- Ausgabe von Informationsmaterial, Fragebögen und Aktivitätsmesser</li> </ul> |
| <b>Modul 2: Training</b>                           | Woche 1 - 6: Supervidiertes Training dreimal pro Woche im Reha-Zentrum   |
| <b>Modul 3: Training</b>                           | Woche 7 - 12: Supervidiertes Training zweimal pro Woche im Reha-Zentrum  |
| <b>Modul 4:<br/>Zwischenuntersuchung<br/>(V2)</b>  | Nach 12 Wochen: Vgl. V1, ohne oGTT, Echokardiographie und Ultraschall der Karotiden  |
| <b>Modul 5: Training</b>                           | Woche 13 - 24: Supervidiertes Training einmal pro Woche im Reha-Zentrum, zusätzlich viermal pro Woche eigenständig   |
| <b>Modul 6:<br/>Abschlussuntersuchung<br/>(V3)</b> | Nach 24 Wochen: Vgl. V1, ohne oGTT und Ultraschall der Karotiden   |

### 3.3 Untersuchungsinhalte und Methoden

Zu Beginn der Eingangsuntersuchung bestätigte der Patient schriftlich seine Teilnahme am Projekt. Der untersuchende Arzt überprüfte, ob die Einschlusskriterien erfüllt wurden bzw. keine Kontraindikationen vorlagen. Eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung stellten die Basis für die Teilnahme dar. Die Blutentnahme erfolgte am

nüchternen Patienten, wobei drei verschiedene Blutentnahmeröhrchen verwendet wurden: Die Serum-Monovette zur Messung der Konzentration von LDL, HDL, TG, hs-CRP, Adiponectin und Insulin, die EDTA-Monovette zur Bestimmung des HbA1c-Anteils und die NaF-Monovette zur Glucosemessung. Bei Patienten mit noch nicht diagnostiziertem Diabetes mellitus bzw. zum Ausschluss eines Diabetes mellitus wurde der orale Glucose-Toleranztest (oGTT) durchgeführt. Wichtige anthropometrische Parameter waren Größe, Gewicht, Bauchumfang und Körperfett. Wenn das Ruhe-EKG, die Echokardiographie und der Lungenfunktionstest keine Pathologien aufwiesen, erfolgte die spiroergometrische Belastungsuntersuchung inklusive Laktatdiagnostik. Diese wurde bei jedem Patienten nach demselben Schema durchgeführt: Die Eingangsbelastung betrug 25 Watt, die nach jeweils drei Minuten um weitere 25 Watt gesteigert wurde. Die Ergometrie wurde beendet, wenn entweder subjektive (periphere Ermüdung, Dyspnoe, Schmerzen etc.) oder objektive Abbruchkriterien (Blutdruck >250/100 mmHg, höhergradige Arrhythmien, Hinweise auf kardiale Ischämie etc.) erfüllt waren. Der Erfassung der Ventilationsparameter diente das Analysegerät „MetaLyzer“ der Firma Cortex, zur Auswertung und Befundung wurde die Software „MetaSoft Studio“ (Cortex) verwendet. Die Trainingsempfehlung bezüglich Umfang und Intensität ergab sich aus den dabei gewonnenen Untersuchungsergebnissen, wobei stets auf eine optimale medikamentöse Begleittherapie geachtet wurde. Der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit ist die  $VO_{2peak}$  (Sauerstoffaufnahme während der höchsten Belastungsstufe) (Beaver, Wasserman et al. 1986). Um die Aktivität im Alltag zu messen, erhielt jeder Teilnehmer sowohl nach der Eingangs- als auch nach der Abschlussuntersuchung einen Akzelerometer der Firma AiperMotion, der an zehn aufeinander folgenden Tagen getragen wurde.

Nach dreimonatigem Training fand das zweite Patientengespräch im Rahmen der Zwischenuntersuchung statt. Diese diente in erster Linie dazu, den bisherigen Trainingserfolg zu dokumentieren und gegebenenfalls Änderungen am Trainingsplan vorzunehmen.

Die Abschlussuntersuchung fand nach weiteren drei Monaten Training statt. Zusätzlich bestand das Angebot einer Ernährungsberatung.

### 3.4 Trainingsablauf

Die vom Arzt gegebene Trainingsempfehlung wurde über einen Sportwissenschaftler der Ambulanz an eines von zehn kooperierenden Reha-Zentren vermittelt. Die Patienten absolvierten ihr Trainingsprogramm, bestehend aus 42 einzelnen Einheiten, entweder auf einem Fahrradergometer, Crosstrainer oder Laufband. Die Trainingssteuerung erfolgte durch die aus der Spiroergometrie ermittelten prozentualen Anteile der  $VO_{2peak}$  und den zu diesen Zeitpunkten gemessenen Herzfrequenzen (s. Beispiel).

Beispiel:

$$VO_{2peak} = 40,0 \frac{ml}{min \times kg}; 50\% \text{ der } VO_{2peak} = 20,0 \frac{ml}{min \times kg} \text{ und } 60\% \text{ der } VO_{2peak} = 24,0 \frac{ml}{min \times kg};$$

Die Herzfrequenz betrug zu dem Zeitpunkt, als der Patient auf dem Ergometer 50% der  $VO_{2peak}$  erreicht hatte 100/min und bei 60% der  $VO_{2peak}$  124/min.

Daraus ergab sich als Empfehlung für die ersten beiden Trainingswochen folgender Herzfrequenzbereich: 100-124/min.

**Tab. 4: Trainingsablauf**

|                | Woche   | Häufigkeit/<br>Woche | Dauer<br>in min. | $VO_{2peak}$ | Beschreibung  |
|----------------|---------|----------------------|------------------|--------------|---|
| <b>Modul 2</b> | 1 - 2   | 3x                   | 30               | 50 - 60 %    | Moderates Ausdauertraining  |
|                | 3 - 4   | 3x                   | 35               | 50 - 70 %    |   |
|                | 5 - 6   | 3x                   | 40               | 60 - 70 %    |   |
| <b>Modul 3</b> | 7 - 12  | 2x                   | 60               | 60 - 80 %    | Kombination von Intervall- und Krafttraining; zusätzlich eigenverantwortliches Training |
| <b>Modul 5</b> | 13 - 24 | 1x                   | 60               | Bis 80 %     | s. Modul 3; vermehrtes eigenverantwortliches Training                                   |

Auf das Ausdauertraining im aeroben Bereich im Modul 2 folgte ab Modul 3 eine Kombination aus Intervall- und dynamischem Krafttraining. Intervalltraining bedeutet in diesem Fall, dass sich kurze Phasen der Belastung im Grundlagenbereich (60 % der  $VO_{2peak}$ ) und moderater Intensität (80 % der  $VO_{2peak}$ ) abwechseln (MIIT). Nicht nur Trainingsumfang und -intensität nahmen im Verlauf zu, sondern auch die Anzahl der eigenverantwortlich durchgeführten Einheiten. Dies hatte zum Ziel, dass neben der Leistungsfähigkeit ebenso die Compliance der Teilnehmer verbessert wird. Dadurch sollten die Patienten nach Beendigung des Programms weiterhin körperlich aktiv bleiben und selbstständig trainieren.

### 3.5 Die maximale Sauerstoffaufnahme $VO_{2peak}$

Die Ausdauerleistungsfähigkeit und kardiovaskuläre Fitness wurden anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme  $VO_{2peak}$  (in  $\frac{ml}{min \times kg}$ ) beurteilt, die bei der spiroergometrischen Belastungsuntersuchung ermittelt wurden. Dieser Parameter ist abhängig von Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Vererbung, Gesundheits- und Trainingszustand (Fletcher, Balady et al. 2001). Ein 25-jähriger, gesunder Mann erreicht beispielsweise eine  $VO_{2peak}$  von über  $40 \frac{ml}{min \times kg}$ , mit zunehmendem Lebensalter nimmt der Wert um ca. 10 % pro Dekade ab (Fletcher, Balady

et al. 2001). Je niedriger die kardiorespiratorische Fitness ist, desto höher ist die Gesamtmortalität sowohl bei KHK-Patienten (Keteyian, Brawner et al. 2008) als auch bei Typ-2-Diabetikern (Wei, Gibbons et al. 2000).

### 3.6 Bedeutung der anthropometrischen und kardiometabolischen Parameter

#### 3.6.1 Körpergröße und –gewicht, BMI, Bauchumfang, Körperfett

Die Messung von Körpergröße und –gewicht erfolgte mithilfe von standardisierten Messmethoden. Aus diesen beiden Parametern lässt sich der Body-Mass-Index (BMI) folgendermaßen berechnen:  $BMI = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$ . Nach der Einteilung der Deutschen Adipositas-Gesellschaft spricht man von Übergewicht ab einem BMI von  $25 \frac{kg}{m^2}$ , von Adipositas ab  $30 \frac{kg}{m^2}$  (Berg, Bischoff et al. 2014).

Der Bauchumfang wurde gemessen, indem am stehenden Probanden ein Maßband in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogen und dem Beckenkamm um den Bauch gelegt wurde. Bei Frauen sollte er maximal 80 cm und bei Männern 94 cm betragen, eine abdominelle Adipositas liegt bei Werten ab 88 cm (Frauen) bzw. 102 cm (Männer) vor (Berg, Bischoff et al. 2014).

Einen Hinweis auf die Verteilung des subkutanen Fettgewebes gibt die Hautfaltendickenmessung mittels Kalipometrie. Die Hautfaltendicke wird an acht definierten Körperstellen gemessen: Trizeps, Bizeps, subskapular, axillär, mammillär, suprailiakkal, abdominal, Quadrizeps. Der Körperfettanteil nimmt mit dem Alter zu und ist bei Frauen deutlich höher als bei Männern (Normwerte s. Tab. 5).

**Tab. 5: Normwerte Körperfettanteil** (Gallagher, Heymsfield et al. 2000)

| Alter \ Geschlecht | Frauen    | Männer    |
|--------------------|-----------|-----------|
| 20 - 39 Jahre      | 21 - 33 % | 8 - 20 %  |
| 40 - 59 Jahre      | 23 - 34 % | 11 - 22 % |
| 60 - 79 Jahre      | 24 - 36 % | 13 - 25 % |

### 3.6.2 Adiponectin

Adiponectin ist ein Gewebshormon, das von Adipozyten (Fettzellen) gebildet wird und gefäßprotektive Eigenschaften besitzt (s. Kap. 1.5). Bei gesunden, normalgewichtigen Personen liegt die Adiponectinkonzentration zwischen 3 - 30  $\mu\text{g/ml}$  (Szmitko, Teoh et al. 2007).

### 3.6.3 Lipidstoffwechsel: HDL, LDL, TG

Aufgrund der atherogenen Wirkung des LDL-Cholesterins ist es wichtig, die LDL-Konzentration im Blut gering zu halten bzw. zu senken (s. Kap. 3.6.3). Insbesondere Patienten mit atherosklerotischen Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren profitieren von einem niedrigen LDL-Wert. Die „European Society of Cardiology“ (ESC) führte den „ESC-Score“ ein, um das kardiovaskuläre 10-Jahresrisiko abzuschätzen und definierte je nach Höhe des Risikos unterschiedliche LDL-Zielwerte. Der „ESC-Score“ berücksichtigt folgende Faktoren: Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Rauchen und Gesamtcholesterin. Zusätzlich sollte bei Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion eine strengere Einstellung des LDL-Werts angestrebt werden (Catapano, Graham et al. 2016). Als prognostisch günstig gelten im Allgemeinen eine HDL-Konzentration über 40 mg/dl und ein TG-Wert unter 150 mg/dl (Catapano, Graham et al. 2016).

**Tab. 6: Zielwerte für LDL, HDL und TG nach Empfehlungen der ESC (Catapano, Graham et al. 2016)**

| Risikogruppe   | LDL-Zielwerte | HDL-Zielwert | TG-Zielwert |
|--|---------------|--------------|-------------|
| Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko<br>(ESC-Score $\geq 10\%$ , KHK, Diabetes mellitus mit Komplikationen)  | < 70 mg/dl    | > 40 mg/dl   | < 150 mg/dl |
| Hohes kardiovaskuläres Risiko<br>(ESC-Score $\geq 5\%$ und < 10%, mittelgradig eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes mellitus, weitere Risikofaktoren) | < 100 mg/dl   | > 40 mg/dl   | < 150 mg/dl |
| Niedriges bis moderates kardiovaskuläres Risiko<br>(ESC-Score < 5%)  | < 115 mg/dl   | > 40 mg/dl   | < 150 mg/dl |

### 3.6.4 Hs-CRP

Hs-CRP (hochsensitives C-reaktives Protein) „gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, deren Konzentrationen im Serum oder im Plasma beim gesunden Menschen relativ niedrig sind. In der Folge von akuten Verletzungen und infektiösen und nicht-infektiösen entzündlichen

Prozessen steigen die Serum- bzw. Plasmakonzentrationen jedoch schnell an und stellen damit einen hochsensitiven Entzündungsmarker dar. Geringe Erhöhungen des hs-CRP-Spiegels liegen insbesondere dann vor, wenn es sich um einen chronisch entzündlichen Prozess handelt, wie beispielsweise bei rheumatoider Arthritis oder der Atherosklerose“ (Schnell-Inderst, Schwarzer et al. 2009). Hs-CRP ist auch an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt, indem es eine endotheliale Dysfunktion induziert. Patienten mit einem hohen hs-CRP-Wert (> 3 mg/dl) haben ein 1,4 - 4-fach erhöhtes Herzinfarktrisiko im Vergleich zu denjenigen, deren Werte im Normbereich (0 - 3 mg/dl) angesiedelt sind (Gotto Jr 2007, Schnell-Inderst, Schwarzer et al. 2009).

### 3.6.5 Glucosestoffwechsel: HbA<sub>1c</sub> und HOMA-Score

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des Diabetes sind der HbA<sub>1c</sub>-Wert und HOMA-Score wichtige Parameter.

Je mehr Glucose im Blut zirkuliert, desto höher ist der HbA<sub>1c</sub>-Anteil am Gesamthämoglobin. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert (Glykohämoglobin, Blutzuckergedächtnis) erlaubt Rückschlüsse auf die Blutzuckereinstellung der letzten acht bis zwölf Wochen (Rohlfing 2002) und sollte im Normalfall unter 5,7 % liegen. Ab einem Wert von 5,7 % spricht man von Prädiabetes bzw. einer gestörten Glucose-Toleranz, ab 6,5 % kann die Diagnose Diabetes mellitus gestellt werden (Abholz, Egidi et al. 2013, Rydén, Grant et al. 2013).

Ein Faktor zur Quantifizierung der Insulinresistenz ist der HOMA-Score (Homeostasis Model Assessment), der sich folgendermaßen zusammensetzt:

$$\text{HOMA-Score} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)} / 22,5$$

Bei gesunden Personen sollte der HOMA-Score einen Wert von 1 ergeben, höhere Werte können auf eine Insulinresistenz hinweisen (Wallace 2004).

### 3.7 Alltagsaktivität

Um die Alltagsaktivität zu messen, erhielt jeder Patient jeweils am Ende der Eingangs- und Abschlussuntersuchung einen Akzelerometer („Aipermotion500“, kurz „Aipermon“), der für zehn aufeinanderfolgende Tage von morgens bis abends auf Hüfthöhe zu tragen war. Das Gerät erfasste alle Bewegungen mithilfe eines dreidimensionalen Bewegungssensors. Es konnten fünf verschiedene Bewegungsformen unterschieden werden:

- Passiv (in Ruhe),
- Aktiv (körperliche Aktivität ohne Schritte),
- Langsames Gehen (Bewegung mit einer Geschwindigkeit  $\leq 5$  km/h),

- Schnelles Gehen (Bewegung mit einer Geschwindigkeit von 5 - 7 km/h) und
- Joggen (Bewegung mit einer Geschwindigkeit  $\geq 7$  km/h).<sup>1</sup>

Mithilfe der zugehörigen Software „Aiperview500“ konnten außerdem folgende Parameter ausgewertet werden:

- Gesamtstundenzahl, an denen der Aipermon getragen wurde,
- Anzahl der Stunden, an denen sich der Proband bewegt hat (während das Gerät getragen wurde),
- Zurückgelegte Strecke über den gesamten Zeitraum und pro Tag sowie
- PAL (Physical Activity Level).

Das PAL beschreibt diejenige Energiemenge pro Tag, die der Organismus zusätzlich zum Grundumsatz (Energieverbrauch in Ruhe) aufwenden muss (Food and Agriculture Organization of the United Nations 2004).

**Tab. 7: Klassifizierung des PAL** (Food and Agriculture Organization of the United Nations 2004)

| PAL         | Beschreibung                                  |
|-------------|---|
| 1,40 - 1,69 | Sitzende bzw. weitgehend inaktive Lebensweise |
| 1,70 - 1,99 | Mäßig aktive Lebensweise                      |
| 2,00 - 2,40 | Sehr aktive Lebensweise                       |

In der Auswertung wurden sieben aufeinanderfolgende Tage berücksichtigt, die so gewählt wurden, dass sich die maximale Gesamtstundenzahl ergab, an denen der „Aipermon“ getragen wurde. Somit bezieht sich das errechnete PAL auf einen möglichst großen Zeitraum und spiegelt am ehesten die tatsächliche Aktivität des Probanden wider. Des Weiteren kann die Gesamtstundenzahl als objektives Kriterium für die Auswahl der Tage gesehen werden und der Einfluss des Untersuchers wird reduziert. Zur Erklärung der Vorgehensweise soll folgendes Beispiel dienen:

*Der Patient hatte den „Aipermon“ vom 30.05. bis einschließlich 07.06.2015 täglich getragen. Da in der Auswertung nur sieben Tage berücksichtigt wurden, ergaben sich drei Möglichkeiten zur Erstellung des Aktivitätsprotokolls:*

- 30.05. - 05.06.
- 31.05. - 06.06. (Abb.6, Aktivitätsprotokoll 1)
- 01.06. - 07.06. (Abb.7, Aktivitätsprotokoll 2).

*Diese Datumsangaben konnten mithilfe der Funktion rechts unten variiert werden (s. Abb. 6 und 7, roter Kreis) und es wurde für jeden Zeitraum die Gesamtstundenanzahl ermittelt (s. Abb. 6 und 7, gelber*

<sup>1</sup> AiperMotion500 Bedienungsanleitung 2011

Kreis). In diesem Beispiel wurde der Aktivitätsmesser in den Tagen vom 31.05. bis zum 06.06. mit 55:10 Stunden (Abb.6) länger getragen als in der Zeit vom 01.06. bis zum 07.06. mit 52:18 Stunden (Abb.7), folglich wurde das Aktivitätsprotokoll 1 aus Abb.6 in der Auswertung berücksichtigt.

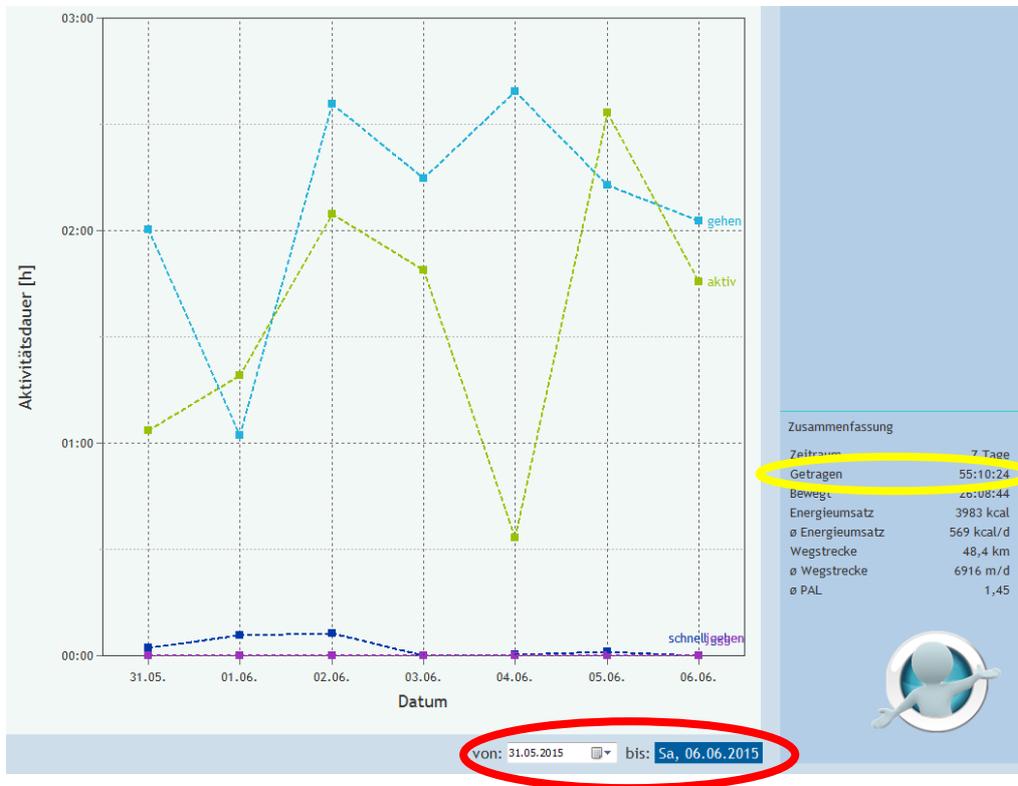


Abb. 6: Aktivitätsprotokoll 1

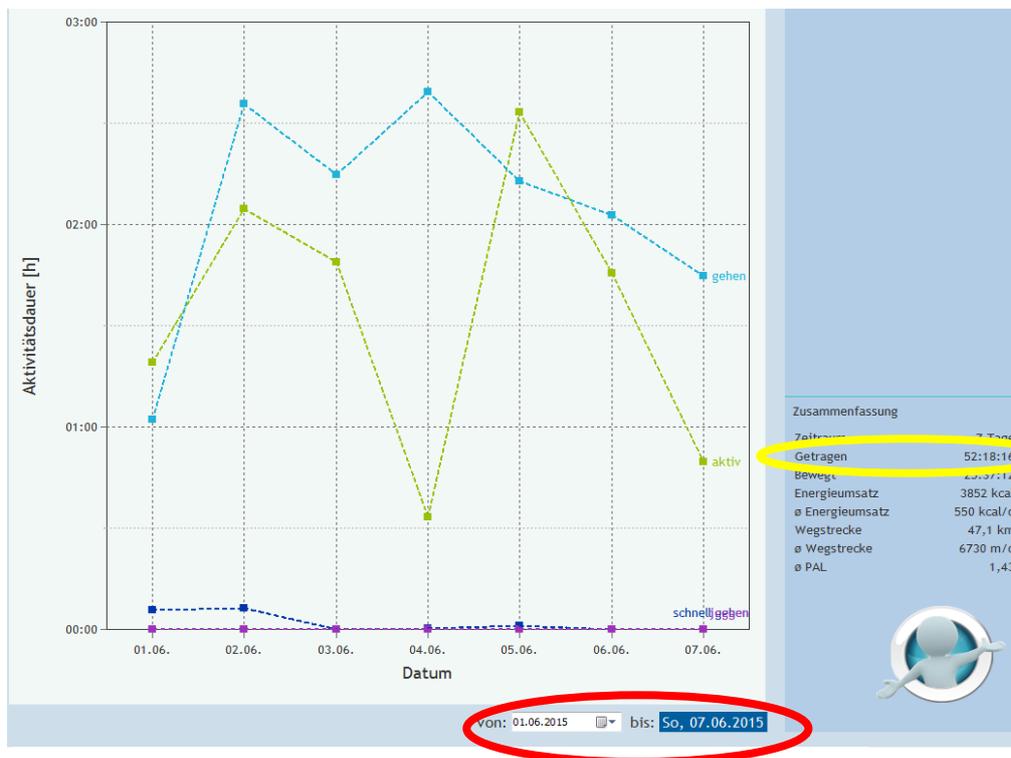


Abb. 7: Aktivitätsprotokoll 2

### 3.8 Statistische Datenanalyse

Alle Werte (anthropometrische und kardiometabolische Parameter sowie die Ergebnisse der Alltagsaktivitätsmessung) wurden zunächst in eine Excel-Tabelle eingetragen, welche anschließend für die Auswertung auf das Statistik-Programm IBM SPSS Statistics (Version 23) übertragen wurde.

Zur Überprüfung der Hypothese, ob sich eine Trainingsintervention auf die Leistungsfähigkeit und die kardiometabolischen Risikofaktoren auswirkt, wurden verschiedene Verfahren angewendet:

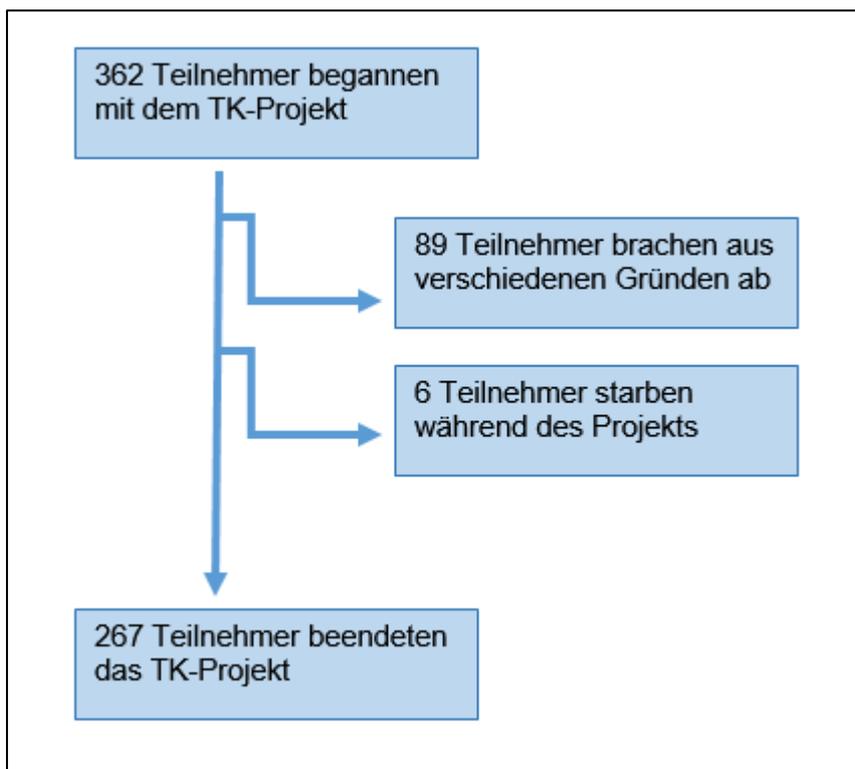
1. Bei Normalverteilung wurde der T-Test für verbundene Stichproben verwendet. Zur Erfassung der Korrelation zweier normalverteilter Parameter diente der Korrelationskoeffizient nach Pearson.
2. Bei Nicht-Normalverteilung musste auf ein nicht-parametrisches Verfahren zurückgegriffen werden: Zum Vergleich der Werte der ersten und letzten Untersuchung wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben herangezogen, zur Berechnung der Korrelation der Koeffizient nach Spearman.

Bei allen Verfahren wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  bei zweiseitiger Testung festgelegt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Überblick

Insgesamt nahmen 362 Patienten am TK-Projekt teil, von denen 267 (74 %) das Programm beendeten und in der Auswertung berücksichtigt wurden. 89 (24 %) der eingeschlossenen Patienten nahmen nicht an einer ausreichenden Anzahl an Trainingseinheiten teil oder erschienen nicht zu den Untersuchungsterminen (s. Abb. 8).



**Abb. 8: Flow-Chart zum Studienverlauf (Juni 2016)**

Bei 45 der 89 Studienabbrecher konnte der Grund für den Drop-out telefonisch erfragt werden. Bei nur sieben Patienten waren Motivationsmangel oder Unzufriedenheit die Ursache für das vorzeitige Beenden des Projekts. Die am häufigsten angegebenen Gründe waren persönlicher Natur und waren daher unabhängig von Struktur oder Organisation des Projekts an sich (Tab. 8).

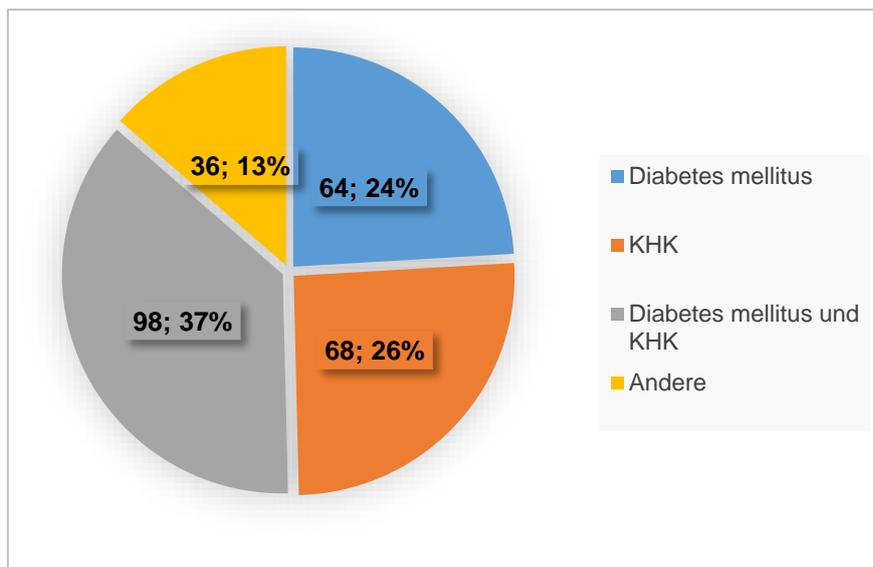
**Tab. 8: Häufigste Gründe für das vorzeitige Beenden des Projekts**

| Abbruchgrund   | Anzahl    | Prozent      |
|--|-----------|--------------|
| Gesundheitliche Probleme, u.a. orthopädischer Natur            | 19        | 42,2         |
| Motivationsmangel, Unzufriedenheit                             | 7         | 15,6         |
| Äußere Einflussfaktoren (Arbeit, Familie, Wohnortswechsel,...) | 19        | 42,2         |
| <b>Gesamt</b>  | <b>45</b> | <b>100,0</b> |

Während der Dauer des Projekts verstarben 6 Patienten, zwei davon aufgrund einer Krebserkrankung, ein Teilnehmer erlitt vermutlich einen Myokardinfarkt. Bei den restlichen Personen ist die Todesursache nicht bekannt.

#### 4.2 Deskriptive Statistik

In der folgenden Auswertung wurden nur die 267 Patienten berücksichtigt, die das Projekt beendet haben, davon sind 51 (19 %) weiblichen und 216 (81 %) männlichen Geschlechts. Einen Überblick über die unterschiedlichen Diagnosen und Krankheitsbilder, die zum Einschluss in das TK-Projekt führten, gibt Abb. 9. Mehr als ein Drittel der Patienten (n = 98; 37 %) war zu Studienbeginn sowohl an KHK als auch Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, jeweils etwa ein Viertel litt entweder an KHK (n = 68; 26 %) oder Diabetes (n = 64; 24 %). Die restlichen Teilnehmer (n = 36; 13 %) wiesen mindestens ein Merkmal des metabolischen Syndroms auf (in Abb. 9 unter der Kategorie „Andere“ zusammengefasst). Alle Personen mit einem  $HbA1c \geq 5,7\%$  sind als Diabetiker geführt, zwischen Prä-Diabetes ( $HbA1c = 5,7 - 6,4\%$ ) und manifestem Diabetes mellitus ( $HbA1c \geq 6,5\%$ ) wurde an dieser Stelle noch nicht unterschieden.



**Abb. 9: Indikationen und Krankheitsbilder**

Anmerkungen:

- Kategorie „Andere“: Erfüllen mind. einen Faktor des metabolischen Syndroms (Übergewicht, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie) oder leiden an einer Form der Arteriosklerose.
- Indikation „Diabetes mellitus“: Alle Personen mit einem HbA1c  $\geq 5,7\%$  bei V1.
- Ein Patient konnte keiner der genannten Kategorien zugeordnet werden.

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung (V1) wurden die anthropometrischen und kardiometabolischen Parameter, wie in Kapitel 3.3 beschrieben, ermittelt und dienten als Ausgangswerte, die nach Abschluss der Studie mit den Endwerten verglichen wurden. Die Messwerte vor Trainingsbeginn sind in Tabelle 9 zusammengefasst, in der die Patienten entsprechend ihrer Diagnosen in vier Kategorien unterteilt sind (Diabetes mellitus, KHK, Diabetes mellitus und KHK, Andere). Im Durchschnitt waren die Teilnehmer zu Studienbeginn  $66 \pm 9$  Jahre alt.

**Tab. 9: Messwerte bei Eingangsuntersuchung**

|  | Diabetes mellitus | KHK            | Diabetes mellitus und KHK | Andere         | Gesamt         |
|--|-------------------|----------------|---------------------------|----------------|----------------|
| <b>Anzahl</b>  | 64                | 68             | 98                        | 36             | 267            |
| <b>Alter in Jahren</b>   | $62 \pm 9$        | $67 \pm 8$     | $68 \pm 7$                | $63 \pm 10$    | $66 \pm 9$     |
| <b>VO<sub>2peak-1</sub> in <math>\frac{ml O_2}{min \times kg}</math></b> | $21,7 \pm 6,2$    | $23,8 \pm 5,6$ | $21,0 \pm 5,6$            | $21,4 \pm 6,3$ | $22,1 \pm 5,9$ |
| <b>BMI.1 in <math>\frac{kg}{m^2}</math></b>                              | $29,8 \pm 4,9$    | $27,5 \pm 3,8$ | $28,4 \pm 4,3$            | $28,9 \pm 5,9$ | $28,6 \pm 4,6$ |
| <b>Bauchumfang.1 in cm</b>   | $104 \pm 13$      | $99 \pm 11$    | $102 \pm 11$              | $100 \pm 13$   | $102 \pm 12$   |

|  |            |            |            |            |            |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Körperfettanteil.1</b> in %         | 25,7 ± 6,0 | 24,1 ± 5,0 | 23,6 ± 5,5 | 24,3 ± 5,7 | 24,3 ± 5,6 |
| <b>Adiponectin.1</b><br>in µg/ml       | 5,7 ± 3,5  | 6,9 ± 3,8  | 4,9 ± 3,2  | 9,0 ± 6,5  | 6,2 ± 4,2  |
| <b>hsCRP.1</b> in mg/dl                | 1,0 ± 2,1  | 0,6 ± 1,5  | 1,2 ± 2,2  | 0,6 ± 1,5  | 0,9 ± 1,9  |
| <b>Gesamtcholesterin.1</b><br>in mg/dl | 202 ± 48   | 181 ± 41   | 178 ± 34   | 213 ± 41   | 189 ± 43   |
| <b>HDL.1</b> in mg/dl                  | 50 ± 14    | 50 ± 11    | 47 ± 9     | 56 ± 14    | 50 ± 12    |
| <b>LDL.1</b> in mg/dl                  | 136 ± 38   | 118 ± 29   | 117 ± 29   | 142 ± 31   | 126 ± 34   |
| <b>TG.1</b> in mg/dl                   | 148 ± 79   | 128 ± 146  | 142 ± 76   | 133 ± 64   | 139 ± 98   |

Anmerkungen: Angabe der Messwerte: Mittelwert ± Standardabweichung; Messwert.1: Messwert bei Eingangsuntersuchung (V1); Kategorie „Andere“: Erfüllen mind. einen Faktor des metabolischen Syndroms (Übergewicht, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie) oder leiden an einer Form der Arteriosklerose

#### 4.3 Primärer Endpunkt: Verbesserung der VO<sub>2peak</sub>

Das primäre Ziel des Projekts war die Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness der Teilnehmer durch das sechsmonatige Training. Dafür wurde die maximale Sauerstoffaufnahme VO<sub>2peak</sub> (in  $\frac{ml}{min \times kg}$ ) jeweils zur Eingangs- und Abschlussuntersuchung gemessen und verglichen. Frauen und Männer verbesserten ihre VO<sub>2peak</sub> im Studienverlauf um  $0,8 \pm 2,4 \frac{ml}{min \times kg}$  bzw.  $0,7 \pm 3,6 \frac{ml}{min \times kg}$ . Betrachtete man die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation, ergab sich nach Anwendung des T-Tests für verbundene Stichproben bei Normalverteilung eine Steigerung der VO<sub>2peak</sub> um  $0,7 \pm 3,4 \frac{ml}{min \times kg}$ . Das Ergebnis war bei einem Signifikanzniveau von p = 0,001 und 95%-Konfidenzintervall von [0,2; 1,2] statistisch signifikant.

**Tab. 10: Maximale Sauerstoffaufnahme VO<sub>2peak</sub>**

|               | n   | VO <sub>2peak.1</sub> in $\frac{ml}{min \times kg}$ | VO <sub>2peak.3</sub> in $\frac{ml}{min \times kg}$ | Δ VO <sub>2peak</sub> in $\frac{ml}{min \times kg}$ | p     |
|---------------|-----|---|---|---|-------|
| <b>Frauen</b> | 45  | 18,4 ± 5,7  | 19,2 ± 5,1  | 0,8 ± 2,4   | 0,018 |
| <b>Männer</b> | 201 | 22,9 ± 5,7  | 23,6 ± 5,7  | 0,7 ± 3,6   | 0,009 |
| <b>Gesamt</b> | 246 | 22,1 ± 5,8  | 22,8 ± 5,8  | 0,7 ± 3,4   | 0,001 |

Anmerkung: n = Anzahl, VO<sub>2peak.1</sub> = VO<sub>2peak</sub> zur Eingangsuntersuchung (V1); VO<sub>2peak.3</sub> = VO<sub>2peak</sub> zur Abschlussuntersuchung (V3); Δ VO<sub>2peak</sub> = VO<sub>2peak.3</sub> - VO<sub>2peak.1</sub> = Differenz aus den Messwerten zur V1 und V3; Signifikanzniveau von p < 0,05. Angabe der Messwerte in Mittelwert ± Standardabweichung

## 4.4 Sekundäre Endpunkte

### 4.4.1 Senkung von BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil bei übergewichtigen Teilnehmern (BMI $\geq 25,0 \frac{kg}{m^2}$ )

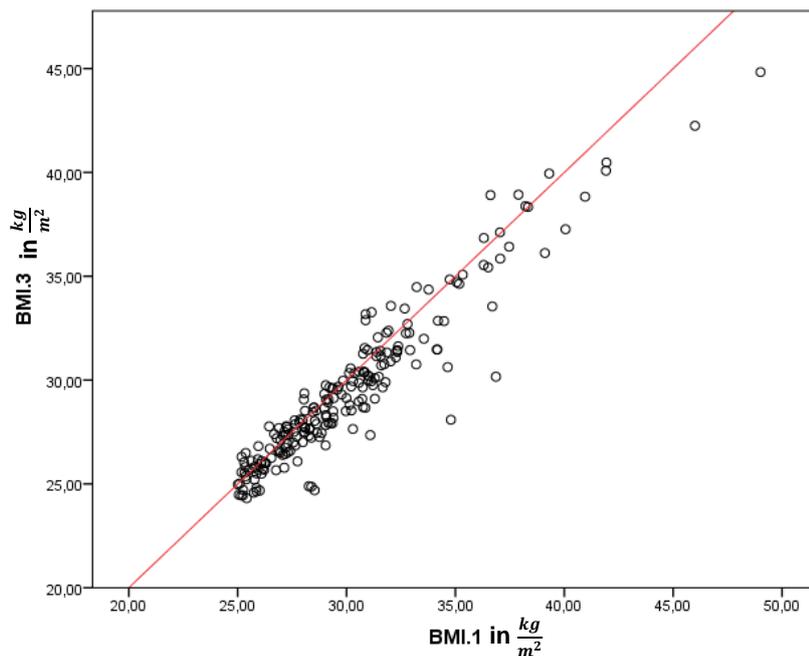
Ein weiteres Ziel neben der Verbesserung der  $VO_{2peak}$  war die Reduktion der anthropometrischen Risikofaktoren, wie BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil bei übergewichtigen Teilnehmern. Als übergewichtig wurden alle Patienten mit einem BMI von mindestens  $25,0 \frac{kg}{m^2}$  bei Projektbeginn eingestuft, was auf 212 Personen zutraf. Bei Normalverteilung fand erneut der T-Test für verbundene Stichproben Anwendung. Auch die übergewichtigen Patienten konnten die  $VO_{2peak}$  statistisch signifikant um  $0,7 \pm 3,3 \frac{ml}{min \times kg}$  steigern ( $p = 0,002$ ). Der BMI der Teilnehmer verminderte sich durchschnittlich um  $0,6 \pm 1,3 \frac{kg}{m^2}$ , der Bauchumfang um  $2 \pm 5$  cm und Körperfettanteil um  $0,5 \pm 3,2$  %. Das Signifikanzniveau  $p$  lag bei allen Parametern unterhalb von 0,05.

**Tab. 11: Veränderung von  $VO_{2peak}$ , BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil bei übergewichtigen Patienten**

|   |         |                | p       | 95%-Konfidenzintervall |
|---|---------|----------------|---------|------------------------|
| <b><math>VO_{2peak}</math><br/>in <math>\frac{ml O_2}{min \times kg}</math></b> | n       | 195            |         |                        |
|   | V1      | $21,5 \pm 5,4$ |         |                        |
|   | V3      | $22,2 \pm 5,7$ |         |                        |
|   | V3-V1   | $0,7 \pm 3,3$  | = 0,002 | [0,2; 1,2]             |
| <b>BMI in <math>\frac{kg}{m^2}</math></b>                                       | n       | 212            |         |                        |
|   | V1      | $30,0 \pm 4,0$ |         |                        |
|   | V3      | $29,4 \pm 3,8$ |         |                        |
|   | V3 – V1 | $-0,6 \pm 1,3$ | < 0,001 | [-0,8; -0,4]           |
| <b>Bauchumfang<br/>in cm</b>  | n       | 209            |         |                        |
|   | V1      | $105 \pm 11$   |         |                        |
|   | V3      | $103 \pm 11$   |         |                        |
|   | V3 – V1 | $-2 \pm 5$     | < 0,001 | [-3; -1]               |
| <b>Körperfettanteil<br/>in %</b>  | n       | 200            |         |                        |
|   | V1      | $25,6 \pm 5,0$ |         |                        |
|   | V3      | $25,2 \pm 5,3$ |         |                        |
|   | V3 – V1 | $-0,5 \pm 3,2$ | = 0,038 | [-1,0; -0,0]           |

Anmerkung: n = Anzahl, V1 = Eingangsuntersuchung, V3 = Abschlussuntersuchung, V3 – V1 = Differenz aus den Messwerten zur V3 und V1; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Angabe der Messwerte in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

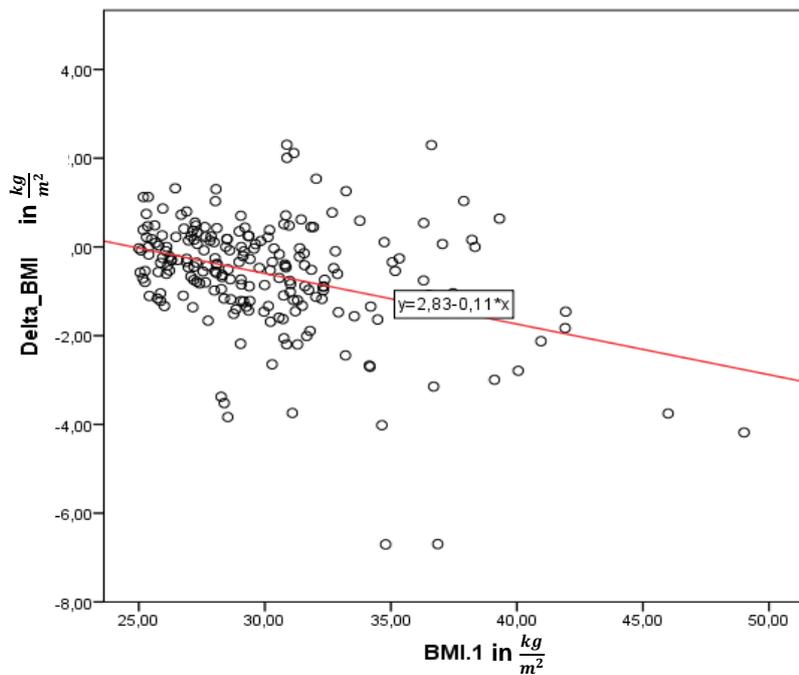
In folgendem Streudiagramm zum BMI-Verlauf (Abb. 10) sind die im Rahmen der V1 und V3 ermittelten BMI-Werte (BMI.1 und BMI.3) eingetragen. Liegt ein Wert auf der Winkelhalbierenden (= rote Gerade) bedeutet das, dass sich der BMI im Studienverlauf nicht änderte (BMI.3 = BMI.1). Nahm der BMI während des Projekts ab, liegen die Punkte unterhalb der Geraden (BMI.3 < BMI.1), Gegenteiliges gilt für die Zunahme des BMI (BMI.3 > BMI.1). Das Diagramm zeigt, dass ein Großteil der Punktwolke unterhalb der Winkelhalbierenden liegt und somit die meisten Patienten ihren BMI verringern konnten.



**Abb. 10: Streudiagramm zum BMI-Verlauf**

Anmerkung: BMI.1 = BMI zur Eingangsuntersuchung (V1); BMI.3 = BMI zur Abschlussuntersuchung (V3)

Darüber hinaus fiel auf, dass eine signifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) zwischen der Höhe des Ausgangs-BMI-Wertes (BMI.1) und der Differenz der zur V1 und V3 ermittelten BMI-Werte ( $\Delta \text{BMI} = \text{BMI.3} - \text{BMI.1}$ ) bestand (s. Abb. 11). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug - 0,36.



**Abb. 11: Veränderung des BMI in Abhängigkeit vom Baseline-BMI**

Anmerkung: BMI.1 = BMI zur Eingangsuntersuchung (V1);  $\Delta$ BMI = BMI.3 - BMI.1 (Differenz aus den zur Eingangs- (V1) und Abschlussuntersuchung (V3) ermittelten Werten)

Um zu ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen der Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness ( $\Delta$  VO<sub>2peak</sub>) und der Reduktion von BMI ( $\Delta$  BMI), Bauchumfang ( $\Delta$  Bauchumfang) und Körperfettanteil ( $\Delta$  Körperfettanteil) bestand, wurden jeweils die Differenzen aus Anfangs- und Endwerten gebildet und der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Es ergaben sich geringfügige Korrelationen, die statistisch signifikant waren (Tab. 12).

**Tab. 12: Veränderung der anthropometrischen Parameter in Abhängigkeit von VO<sub>2peak</sub>**

|                                  |                  | $\Delta$ VO <sub>2peak</sub> in $\frac{ml}{min \times kg}$ |
|----------------------------------|------------------|--|
| $\Delta$ BMI in $\frac{kg}{m^2}$ | n<br>r (Pearson) | 195<br>r = -0,29    p < 0,001                              |
| $\Delta$ Bauchumfang in cm       | n<br>r (Pearson) | 192<br>r = -0,21    p = 0,004                              |
| $\Delta$ Körperfettanteil in %   | n<br>r (Pearson) | 183<br>r = -0,16    p = 0,032                              |

Anmerkungen:  $\Delta$  VO<sub>2peak</sub> = VO<sub>2peak.3</sub> - VO<sub>2peak.1</sub> = Differenz aus den bei der Eingangs- (V1) und Abschlussuntersuchung (V3) ermittelten Werten; Analog dazu:  $\Delta$  BMI = BMI.3 - BMI.1;  $\Delta$  Bauchumfang = Bauchumfang.3 - Bauchumfang.1;  $\Delta$  Körperfettanteil = Körperfettanteil.3 - Körperfettanteil.1; n = Anzahl, r (Pearson) = Korrelationskoeffizient nach Pearson, Signifikanzniveau von p < 0,05.

#### 4.4.2 Verbesserung des Adiponectinspiegels

Die Adiponectinwerte vor und nach der Trainingsintervention wurden mithilfe des T-Tests für verbundene Stichproben miteinander verglichen. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation konnte keine Verbesserung des Adiponectinspiegels ( $\Delta$  Adiponectin =  $-0,0 \mu\text{g/ml}$ ) beobachtet werden. Um eine differenziertere Betrachtung der Entwicklung der Adiponectinwerte zu ermöglichen, wurde die Gesamtpopulation anhand des BMI in drei Kategorien eingeteilt, nämlich Normalgewicht ( $\text{BMI} < 25,0 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ), Übergewicht ( $\text{BMI} = 25,0 - 29,9 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ) und Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30,0 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ). Auch die Diabetiker ( $\text{HbA1c} \geq 5,7 \%$ ) wurden separat in der Auswertung berücksichtigt. Lediglich die Gruppen der Normalgewichtigen, welche verglichen mit den restlichen Subgruppen den höchsten Ausgangswert aufwiesen ( $8,2 \mu\text{g/ml}$ ), und Adipösen steigerten die Adiponectinkonzentration geringfügig (um jeweils  $0,1 \mu\text{g/ml}$ ).

**Tab. 13: Veränderung des Adiponectinspiegels**

|                                | <b>Adiponectin.1</b><br><i>In <math>\mu\text{g/ml}</math></i> | <b>Adiponectin.3</b><br><i>In <math>\mu\text{g/ml}</math></i> | <b><math>\Delta</math> Adiponectin</b><br><i>In <math>\mu\text{g/ml}</math></i> | <b>p</b> | <b>95 % - KI</b> |
|--------------------------------|---|---|---|----------|------------------|
| <b>Normalgewicht</b><br>n = 50 | $8,3 \pm 5,1$   | $8,4 \pm 7,0$   | $0,1 \pm 3,6$   | 0,838    | [-1,0; 1,2]      |
| <b>Übergewicht</b><br>n = 104  | $5,5 \pm 3,7$   | $5,3 \pm 3,5$   | $-0,2 \pm 2,3$  | 0,354    | [-0,7; 0,3]      |
| <b>Adipositas</b><br>n = 74    | $5,6 \pm 4,0$   | $5,7 \pm 4,2$   | $0,1 \pm 2,1$   | 0,745    | [-0,4; 0,6]      |
| <b>Diabetes</b><br>n = 132     | $5,2 \pm 3,4$   | $5,1 \pm 3,3$   | $-0,1 \pm 1,9$  | 0,474    | [-0,5; 0,2]      |
| <b>Gesamt</b><br>n = 228       | $6,2 \pm 4,3$   | $6,1 \pm 4,8$   | $-0,0 \pm 2,6$  | 0,786    | [-0,4; 0,3]      |

Anmerkungen: Adiponectin.1 = Messwert zur Eingangsuntersuchung (V1); Adiponectin.3 = Messwert zur Abschlussuntersuchung (V3);  $\Delta$  Adiponectin = Adiponectin.3 – Adiponectin.1 = Differenz aus den zur V1 und V3 ermittelten Werte; n = Anzahl, Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ ; 95 % - KI = 95 % - Konfidenzintervall. Angabe der Messwerte in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

Im Anschluss sollte getestet werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Veränderung des Adiponectinspiegels ( $\Delta$  Adiponectin) und der Verbesserung der Fitness ( $\Delta$   $\text{VO}_{2\text{peak}}$ ) bzw. Reduktion der anthropometrischen Parameter ( $\Delta$  BMI,  $\Delta$  Bauchumfang und  $\Delta$  Körperfettanteil) gefunden werden kann. Es stellte sich heraus, dass die stärkste Korrelation zwischen  $\Delta$  Adiponectin und  $\Delta$  BMI sowie  $\Delta$  Bauchumfang bei Diabetikern und in der Gruppe der

adipösen Patienten bestand (s. gelb hervorgehobene Werte in Tab. 14).  $\Delta$  Adiponectin und  $\Delta$  VO<sub>2peak</sub> korrelierten dagegen nur bei den Diabetikern mit  $r = 0,24$  geringfügig miteinander.

**Tab. 14: Veränderung des Adiponectinspiegels in Abhängigkeit von VO<sub>2peak</sub>, BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil**

| <b><math>\Delta</math> Adiponectin</b><br><i>In <math>\mu\text{g/ml}</math></i> | <b><math>\Delta</math> VO<sub>2peak</sub></b><br><i>in <math>\frac{\text{ml}}{\text{min} \times \text{kg}}</math></i> | <b><math>\Delta</math> BMI</b><br><i>In <math>\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}</math></i> | <b><math>\Delta</math> Bauchumfang</b><br><i>In cm</i> | <b><math>\Delta</math> Körperfettanteil</b><br><i>In %</i> |
|---|---|---|--|--|
| <b>Normalgewicht</b><br>n<br>r (Pearson)  | 50<br>r = -0,01<br>p = 0,952  | 48<br>r = 0,11<br>p = 0,441   | 50<br>r = 0,27<br>p = 0,056                            | 50<br>r = 0,00<br>p = 0,997                                |
| <b>Übergewicht</b><br>n<br>r (Pearson)  | 99<br>r = 0,16<br>p = 0,123   | 103<br>r = -0,28<br>p = 0,004   | 101<br>r = -0,18<br>p = 0,065                          | 102<br>r = -0,16<br>p = 0,121                              |
| <b>Adipositas</b><br>n<br>r (Pearson)   | 68<br>r = 0,02<br>p = 0,876   | 74<br>r = -0,27<br>p = 0,020  | 50<br>r = -0,34<br>p = 0,005                           | 64<br>r = 0,06<br>p = 0,652                                |
| <b>Diabetes</b><br>n<br>r (Pearson)   | 123<br>r = 0,24<br>p = 0,008  | 132<br>r = -0,23<br>p = 0,008   | 129<br>r = -0,23<br>p = 0,008                          | 124<br>r = -0,13<br>p = 0,148                              |
| <b>Gesamt</b><br>n<br>r (Pearson)   | 216<br>r = 0,07<br>p = 0,318  | 228<br>r = -0,16<br>p = 0,018   | 225<br>r = -0,08<br>p = 0,234                          | 217<br>r = -0,08<br>p = 0,252                              |

Anmerkungen:  $\Delta$  Adiponectin = Adiponectin.3 – Adiponectin.1 = Differenz aus den zur Eingangs- (V1) und Abschlussuntersuchung (V3) ermittelten Werten; Analog dazu:  $\Delta$  VO<sub>2peak</sub> = VO<sub>2peak</sub>.3 – VO<sub>2peak</sub>.1;  $\Delta$  BMI = BMI.3 – BMI.1;  $\Delta$  Bauchumfang = Bauchumfang.3 – Bauchumfang.1;  $\Delta$  Körperfettanteil = Körperfettanteil.3 – Körperfettanteil.1; n = Anzahl; r (Pearson) = Korrelationskoeffizient nach Pearson; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$

#### 4.4.3 Senkung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyceride sowie Erhöhung des HDL-Cholesterins

Die gemessenen Konzentrationen für Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyceride waren normalverteilt, daher wurde in der Auswertung auf den T-Test für verbundene Stichproben zurückgegriffen. Sowohl Gesamt- als auch LDL-Cholesterin und TG-Werte waren zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung statistisch signifikant geringer als zu Projektbeginn ( $p < 0,001$ ), kaum verändert haben sich dagegen die HDL-Cholesterinwerte ( $p = 0,707$ ).

**Tab. 15: Entwicklung der Cholesterinwerte**

|   |         |          | p       | 95%-Konfidenzintervall |
|---|---------|----------|---------|------------------------|
| <b>Gesamtcholesterin</b><br><i>in mg/dl</i> | n       | 262      |         |                        |
|   | V1      | 190 ± 43 |         |                        |
|   | V3      | 182 ± 39 |         |                        |
|   | V3 - V1 | -8 ± 29  | < 0,001 | [-12; -4]              |
| <b>LDL-Cholesterin</b><br><i>in mg/dl</i>   | n       | 263      |         |                        |
|   | V1      | 126 ± 34 |         |                        |
|   | V3      | 119 ± 31 |         |                        |
|   | V3 - V1 | -7 ± 24  | < 0,001 | [-11; -4]              |
| <b>HDL-Cholesterin</b><br><i>in mg/dl</i>   | n       | 263      |         |                        |
|   | V1      | 50 ± 12  |         |                        |
|   | V3      | 50 ± 12  |         |                        |
|   | V3 - V1 | 0 ± 6    | = 0,707 | [-0,9; -0,5]           |
| <b>TG-Konzentration</b><br><i>in mg/dl</i>  | n       | 263      |         |                        |
|   | V1      | 139 ± 98 |         |                        |
|   | V3      | 126 ± 69 |         |                        |
|   | V3 - V1 | -12 ± 62 | = 0,001 | [-20; -4]              |

Anmerkung: n = Anzahl, V1 = Eingangsuntersuchung, V3 = Abschlussuntersuchung, V3 - V1 = Differenz aus den Messwerten zur V1 und V3; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Angabe der Messwerte in Mittelwert ± Standardabweichung

Ermittelte man den Korrelationskoeffizienten nach Pearson, um zu testen, ob die Veränderungen der Cholesterin- und TG-Werte ( $\Delta$  Gesamtcholesterin,  $\Delta$  LDL,  $\Delta$  HDL und  $\Delta$  TG) mit der Verbesserung der  $VO_{2peak}$  ( $\Delta VO_{2peak}$ ) oder des BMI ( $\Delta$  BMI) zusammenhängen, stellte sich heraus, dass lediglich eine signifikante, geringe Korrelation zwischen  $\Delta$  TG und  $\Delta$  BMI bestand (s. gelbe Markierung in Tab. 16).

**Tab. 16: Veränderung der Cholesterin- und Triglyceridwerte in Abhängigkeit von  $VO_{2peak}$  und BMI**

|   | $\Delta VO_{2peak}$ in $\frac{ml}{min \times kg}$ | $\Delta BMI$ in $\frac{kg}{m^2}$ |
|---|---|----------------------------------|
| <b><math>\Delta</math> Gesamtcholesterin in mg/dl</b><br>n<br>r (Pearson) | 242<br>r = -0,01    p = 0,901                     | 262<br>r = 0,10    p = 0,112     |
| <b><math>\Delta</math> LDL-Cholesterin in mg/dl</b><br>n<br>r (Pearson)   | 243<br>r = -0,03    p = 0,635                     | 263<br>r = 0,09    p = 0,167     |
| <b><math>\Delta</math> HDL-Cholesterin in mg/dl</b><br>n<br>r (Pearson)   | 243<br>r = 0,05    p = 0,433                      | 263<br>r = -0,19    p = 0,002    |
| <b><math>\Delta</math> TG in mg/dl</b><br>n<br>r (Pearson)                | 243<br>r = 0,01    p = 0,900                      | 263<br>r = 0,22    p < 0,001     |

Anmerkungen:  $\Delta VO_{2peak} = VO_{2peak.3} - VO_{2peak.1}$  = Differenz aus den zur Eingangs- (V1) und Abschlussuntersuchung (V3) ermittelten Werten; Analog dazu:  $\Delta BMI = BMI.3 - BMI.1$   $\Delta$  Bauchumfang = Bauchumfang.3 - Bauchumfang.1;  $\Delta$  Gesamtcholesterin = Gesamtcholesterin.3 - Gesamtcholesterin.1;  $\Delta$  LDL-Cholesterin = LDL-Cholesterin.3 - LDL-Cholesterin.1;  $\Delta$  HDL-Cholesterin = HDL-Cholesterin.3 - HDL-Cholesterin.1;  $\Delta$  TG = TG.3 - TG.1; n = Anzahl; r (Pearson) = Korrelationskoeffizient nach Pearson; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$

#### 4.4.4 Reduktion des hsCRP

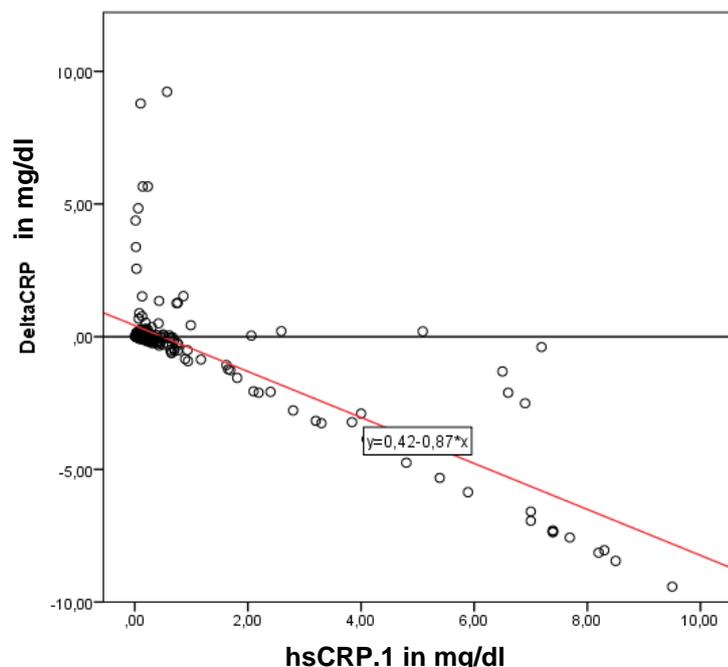
Durch das sechsmonatige Training konnte eine statistisch signifikante Senkung der hsCRP-Konzentration um 0,3 mg/dl erreicht werden ( $p < 0,001$ ; 95%-KI [-0,6; -0,0]. Zum Vergleich der zur V1 und V3 bestimmten Mittelwerte wurde der T-Test für verbundene Stichproben angewendet.

**Tab. 17: Veränderung des hsCRP**

|                         | Wert           |
|-------------------------|----------------|
| hsCRP.1 in mg/dl        | 0,9 $\pm$ 1,9  |
| hsCRP.3 in mg/dl        | 0,5 $\pm$ 1,4  |
| $\Delta$ hsCRP in mg/dl | -0,3 $\pm$ 2,1 |
| n                       | 244            |

Anmerkungen: hsCRP.1 = hsCRP zur Eingangsuntersuchung (V1), hsCRP.3 = hsCRP zur Abschlussuntersuchung (V3),  $\Delta$  hsCRP = hsCRP.3 - hsCRP.1 = Differenz aus den zur V1 und V3 ermittelten Werten; n = Anzahl.

Es fiel eine hohe Korrelation ( $r$  nach Pearson = -0,78;  $p < 0,001$ ) zwischen Baseline-hsCRP (hsCRP.1) und dem Grad der hsCRP-Reduktion ( $\Delta$  hsCRP) auf (Abb. 12), nur ein sehr geringer Zusammenhang bestand dagegen zwischen  $VO_{2peak}$ -Zunahme ( $\Delta VO_{2peak}$ ) und  $\Delta$  hsCRP ( $r = 0,18$ ). Die Reduktion des hsCRP-Wertes war unabhängig von der Gewichtsabnahme ( $\Delta$  BMI;  $r = 0,03$ ; s. Tab. 18).



**Abb. 12: Veränderung von hsCRP in Abhängigkeit vom Baseline-hsCRP (CRP.1)**

Anmerkungen: hsCRP.1 = CRP zur Eingangsuntersuchung (V1);  $\Delta$  CRP = CRP.3 - CRP.1 = Differenz aus den zur Eingangs- (V1) und Abschlussuntersuchung (V3) ermittelten Werten

**Tab. 18: Veränderung des hsCRP in Abhängigkeit von Baseline-hsCRP,  $VO_{2peak}$  sowie BMI**

|   |             | $\Delta$ hsCRP in mg/dl |             |
|---|-------------|-------------------------|-------------|
| hsCRP.1 in mg/dl                                  | n           | 244                     |             |
|   | r (Pearson) | -0,78                   | $p < 0,001$ |
| $\Delta VO_{2peak}$ in $\frac{ml}{min \times kg}$ | n           | 230                     |             |
|   | r (Pearson) | -0,18                   | $p = 0,005$ |
| $\Delta$ BMI in $\frac{kg}{m^2}$                  | n           | 244                     |             |
|   | r (Pearson) | 0,03                    | $p = 0,684$ |

Anmerkungen: hsCRP.1 = hs-CRP zur Eingangsuntersuchung (V1),  $\Delta$  hsCRP = hsCRP.3 - hsCRP.1 = Differenz aus den zur Eingangs- (V1) und Abschlussuntersuchung (V3) ermittelten Werten; Analog dazu:  $\Delta VO_{2peak} = VO_{2peak.3} - VO_{2peak.1}$ ;  $\Delta$ BMI = BMI.3 - BMI.1; n = Anzahl, r (Pearson) = Korrelationskoeffizient nach Pearson, Signifikanzniveau von  $p < 0,05$

#### 4.4.5 Senkung des HbA1c, Verbesserung der Insulinsensitivität (HOMA-Score) sowie Reduktion der Insulindosierung bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz

Im folgenden Teil der Auswertung wurden nur die Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der V1 eine gestörte Glucosetoleranz aufwiesen (HbA1c  $\geq$  5,7 %). Dieses Kriterium traf auf 162 Patienten zu, davon waren 42 insulinpflichtig und der durchschnittliche HbA1c betrug  $6,6 \pm 0,9$  %. Tab. 19 gibt einen Überblick über die Ausgangswerte und differenziert zwischen Personen mit Prädiabetes (HbA1c = 5,7 - 6,4 %) und manifestem Diabetes mellitus (HbA1c  $\geq$  6,5 %).

**Tab. 19: Ausgangswerte der Patienten mit gestörter Glucosetoleranz**

|   | Prädiabetes    | Diabetes mellitus | Gesamt         |
|---|----------------|-------------------|----------------|
| <b>n</b>  | 96             | 66                | 162            |
| <b>VO<sub>2peak.1</sub></b> in $\frac{ml}{min \times kg}$ | 21,4 $\pm$ 5,9 | 21,0 $\pm$ 5,8    | 21,3 $\pm$ 5,9 |
| <b>HbA1c.1</b> in %                                       | 6,0 $\pm$ 0,2  | 7,4 $\pm$ 0,9     | 6,6 $\pm$ 0,9  |
| <b>HOMA-Score.1</b>                                       | 2,2 $\pm$ 1,5  | 4,5 $\pm$ 3,1     | 6,4 $\pm$ 11,9 |
| <b>Insulinpflichtig (n)</b>                               | 8              | 34                | 42             |

Anmerkung: n = Anzahl, Messwert.1 = Messwert bei Eingangsuntersuchung (V1); Angabe der Messwerte in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; n = Anzahl

Auch bei dieser Subpopulation konnte nach Anwendung des T-Tests für verbundene Stichproben bei Normalverteilung eine statistisch signifikante Steigerung der VO<sub>2peak</sub> um  $0,7 \pm 3,3 \frac{ml}{min \times kg}$  ermittelt werden ( $p = 0,008$ ).

**Tab. 20: Veränderung der VO<sub>2peak</sub> bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz**

|  |         |                | p     | 95%-Konfidenzintervall |
|--|---------|----------------|-------|------------------------|
| <b>VO<sub>2peak</sub></b><br>in $\frac{ml}{min \times kg}$ | n       | 148            |       |                        |
|  | V1      | 21,4 $\pm$ 5,9 |       |                        |
|  | V3      | 22,1 $\pm$ 5,7 |       |                        |
|  | V3 - V1 | 0,7 $\pm$ 3,3  | 0,008 | [0,1; 1,3]             |

Anmerkung: n = Anzahl, V1 = Eingangsuntersuchung, V3 = Abschlussuntersuchung, V3 – V1 = Differenz aus den Werten zur V1 und V3; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ ; Angabe der Messwerte in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

Im Rahmen der Auswertung des HbA1c wurde der T-Test für verbundene Stichproben angewendet. Im Mittel konnten alle Diabetiker den Langzeitblutzuckerwert um 0,1 % signifikant senken ( $p = 0,023$ ). Tab. 21 zeigt, dass Patienten mit manifestem Diabetes den HbA1c um  $0,2 \pm 1,1$  % reduzieren konnten, wohingegen die Prädiabetiker nur eine Verringerung um  $0,1 \pm 0,4$  % aufwiesen. Aufgrund der größeren Anzahl erzielten Prädiabetiker ein signifikantes Ergebnis.

**Tab. 21: Unterschiede der HbA1c-Reduktion bei Prädiabetikern und Diabetikern**

|   | n   | HbA1c.1<br>in % | HbA1c.3<br>in % | $\Delta$ HbA1c<br>in % | p     | 95 % - KI    |
|---|-----|-----------------|-----------------|------------------------|-------|--------------|
| <b>Gesamt</b><br>(HbA1c.1 $\geq$ 5,70 %)            | 156 | 6,6 $\pm$ 1,0   | 6,4 $\pm$ 1,2   | -0,1 $\pm$ 0,8         | 0,023 | [-0,3; -0,0] |
| <b>Prädiabetes</b><br>(HbA1c.1 =<br>5,70 - 6,49 %)  | 91  | 6,0 $\pm$ 0,3   | 5,9 $\pm$ 0,4   | -0,1 $\pm$ 0,4         | 0,015 | [-0,2; -0,0] |
| <b>Diabetes mellitus</b><br>(HbA1c.1 $\geq$ 6,50 %) | 65  | 7,4 $\pm$ 1,0   | 7,2 $\pm$ 1,4   | -0,2 $\pm$ 1,1         | 0,127 | [-0,5; 0,1]  |

Anmerkungen: n = Anzahl; HbA1c.1 = HbA1c zur Eingangsuntersuchung (V1); HbA1c.3 = HbA1c zur Abschlussuntersuchung (V3);  $\Delta$  HbA1c = HbA1c.3 - HbA1c.1 = Differenz aus den bei V3 und V1 ermittelten Werten; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ ; 95% - KI = 95 % - Konfidenzintervall; Angabe der Messwerte in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

Um zu prüfen, ob eine Korrelation zwischen der Reduktion der HbA1c-Werte ( $\Delta$  HbA1c) und Verbesserung der Fitness ( $\Delta$   $VO_{2peak}$ ) bzw. anthropometrischen Parameter ( $\Delta$  BMI,  $\Delta$  Bauchumfang und  $\Delta$  Körperfettanteil) bestand, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman berechnet. Alle signifikanten Ergebnisse sind in Tab. 22 gelb markiert. Der stärkste Zusammenhang ergab sich zwischen  $\Delta$  HbA1c und  $\Delta$  BMI mit  $r$  (Pearson) = 0,23 und  $r$  (Spearman) = 0,36.

**Tab. 22: Veränderung des HbA1c in Abhängigkeit von VO<sub>2peak</sub>, BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil**

|  |                                  | <b>Δ HbA1c in%</b>  |
|--|----------------------------------|---|
| <b>Δ VO<sub>2peak</sub> in <math>\frac{ml}{min \times kg}</math></b> | n<br>r (Pearson)<br>r (Spearman) | 143<br>r = -0,08    p = 0,369<br><b>r = -0,19    p = 0,021</b>      |
| <b>Δ BMI in <math>\frac{kg}{m^2}</math></b>                          | n<br>r (Pearson)<br>r (Spearman) | 156<br><b>r = 0,23    p = 0,003</b><br><b>r = 0,36    p ≤ 0,001</b> |
| <b>Δ Bauchumfang in cm</b>   | n<br>r (Pearson)<br>r (Spearman) | 153<br><b>r = 0,19    p = 0,021</b><br><b>r = 0,21    p = 0,008</b> |
| <b>Δ Körperfettanteil in %</b>                                       | n<br>r (Pearson)<br>r (Spearman) | 147<br><b>r = 0,17    p = 0,037</b><br><b>r = 0,33    p ≤ 0,001</b> |

Anmerkungen: Δ HbA1c = HbA1c.3 - HbA1c.1 = Differenz aus den zur Eingangs- (V1) und Abschlussuntersuchung (V3) ermittelten Werten; Analog dazu: Δ VO<sub>2peak</sub> = VO<sub>2peak</sub>.3 - VO<sub>2peak</sub>.1; Δ BMI = BMI.3 - BMI.1; Δ Bauchumfang = Bauchumfang.3 - Bauchumfang.1; Δ Körperfettanteil = Körperfettanteil.3 - Körperfettanteil.1; n = Anzahl, r (Pearson) = Korrelationskoeffizient nach Pearson, r (Spearman) = Korrelationskoeffizient nach Spearman; Signifikanzniveau von p < 0,05.

#### 4.4.5.1 Insulinpflichtige Patienten mit gestörter Glucosetoleranz

Von den zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung 42 insulinpflichtigen Patienten (26,3 %) benötigten nach Abschluss des Projekts nur noch 31 Personen (19,4 %) Insulin.

**Tab. 23: Insulintherapie**

|           |                       | <b>n</b> | <b>Prozent</b> |
|-----------|-----------------------|----------|----------------|
| <b>V1</b> | Insulintherapie       | 42       | 26,3           |
|           | Keine Insulintherapie | 118      | 73,7           |
|           | Gesamt                | 160      | 100,0          |
| <b>V3</b> | Insulintherapie       | 31       | 19,4           |
|           | Keine Insulintherapie | 129      | 80,6           |
|           | Gesamt                | 160      | 100,0          |

Anmerkungen: V1 = Eingangsuntersuchung, V3 = Abschlussuntersuchung, n = Anzahl

Die exakte Insulindosierung bei V1 und V3 war von 38 Teilnehmern bekannt. Da keine Normalverteilung vorlag, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest zum Vergleich der Anzahl der Insulineinheiten vor und nach der Trainingsintervention angewendet. Es konnten 22 Patienten (57,9 %) ihre tägliche Insulindosis reduzieren, bei elf (28,9 %) blieb die Dosierung unverändert und 5 Personen (13,2 %) mussten nach Beendigung des Projekts mehr Insulineinheiten spritzen ( $p < 0,001$ ). Der Langzeit-Blutzuckerwert konnte trotz Reduktion der Insulineinheiten um 0,1 % gesenkt werden (HbA1c bei V1 = 7,4 % und HbA1c bei V3 = 7,3 %).

**Tab. 24: Veränderung der Insulindosis**

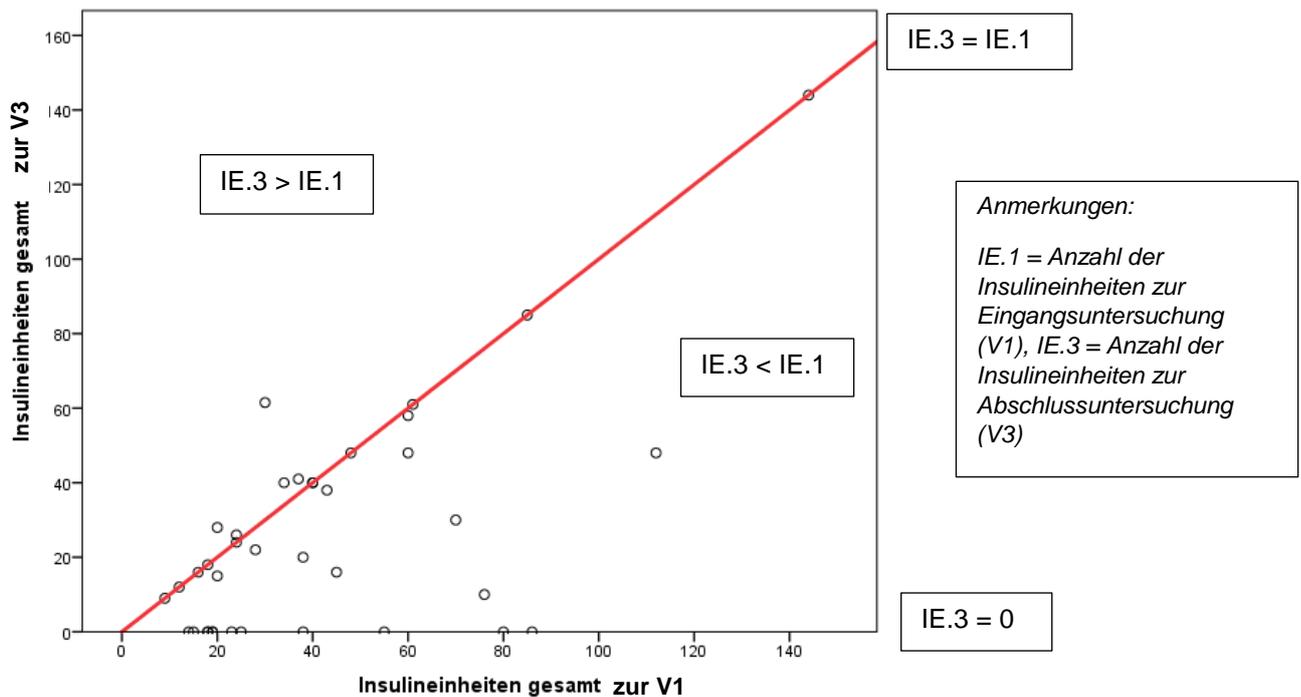
|   | n  | Prozent |
|---|----|---------|
| <b>Reduktion der Insulindosis</b> (IE.3 < IE.1) | 22 | 57,9    |
| <b>Unveränderte Insulindosis</b> (IE.3 = IE.1)  | 11 | 28,9    |
| <b>Erhöhung der Insulindosis</b> (IE.3 > IE.1)  | 5  | 13,2    |
| <b>Gesamt</b>                                   | 38 | 100,0   |

Anmerkung: IE.1 = Anzahl der täglich injizierten Insulineinheiten zur Eingangsuntersuchung (V1), IE.3 = Anzahl der täglich injizierten Insulineinheiten zur Abschlussuntersuchung (V3), n = Anzahl.

Bei 6 Personen wurde im Studienverlauf die Metformindosis erhöht. Sonstige antidiabetische Medikation wurde nicht verändert.

Die Graphik in Abb. 13 fasst die Ergebnisse zusammen. Auf der x-Achse sind die Insulindosierungen zum Zeitpunkt der V1 eingetragen, auf der y-Achse die Anzahl der Gesamtinsulineinheiten bei V3. Den Ursprung des Koordinatensystems schneidet die Winkelhalbierende (rote Gerade). Das Diagramm ist wie folgt zu interpretieren:

- Liegen die eingetragenen Werte oberhalb der Winkelhalbierenden, musste der Patient am Ende des Projekts mehr Insulin spritzen (IE.3 > IE.1, fünf Personen).
- Liegen die Werte auf der Winkelhalbierenden, wurde die Insulindosierung nicht verändert (IE.3 = IE.1; elf Personen).
- Liegen die Werte unterhalb der Winkelhalbierenden, konnte die Anzahl der Insulineinheiten reduziert werden (IE.3 < IE.1), was auf den Großteil der Patienten (22 von 38) zutraf.
- Liegen die Werte auf der x-Achse, wurde zum Zeitpunkt der V3 vollständig auf Insulin verzichtet (IE.3 = 0), was elf Patienten erreichten.



**Abb. 13: Veränderung der Insulindosis**

#### 4.4.5.2 HOMA-Score bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus

Der HOMA-Score, ein Maß für die Insulinsensitivität, ist nur bei Personen ohne Insulintherapie aussagekräftig. Nach Ausschluss aller insulinpflichtigen Patienten mit gestörter Glucosetoleranz wurden die zur V1 und V3 ermittelten HOMA-Scores von 91 Patienten miteinander verglichen. Nach Durchführung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests bei Nicht-Normalverteilung ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse ( $p = 0,647$ ). Bei 45 Personen (49,5 %) verbesserte sich die Insulinsensitivität ( $\text{HOMA-Score.3} < \text{HOMA-Score.1}$ ), bei 41 Patienten (45,0 %) wurde eine Verschlechterung des HOMA-Scores festgestellt ( $\text{HOMA-Score.3} > \text{HOMA-Score.1}$ ) und fünf Probanden zeigten keine Veränderung der Insulinsensitivität durch das sechsmonatige Training (Tab. 25).

**Tab. 25: Veränderung des HOMA-Scores**

|  | n  | Prozent |
|--|----|---------|
| <b>Verbesserung der Insulinsensitivität</b> ( $\text{HOMA-Score.3} < \text{HOMA-Score.1}$ )      | 45 | 49,5    |
| <b>Keine Veränderung der Insulinsensitivität</b> ( $\text{HOMA-Score.3} = \text{HOMA-Score.1}$ ) | 5  | 5,5     |
| <b>Verschlechterung der Insulinsensitivität</b> ( $\text{HOMA-Score.3} > \text{HOMA-Score.1}$ )  | 41 | 45,0    |
| <b>Gesamt</b>  | 91 | 100,0   |

Anmerkungen:  $\text{HOMA-Score.1}$  = HOMA-Score zur Eingangsuntersuchung (V1),  $\text{HOMA-Score.3}$  = HOMA-Score zur Abschlussuntersuchung (V3), n = Anzahl.

Lediglich zwischen der Veränderung des HOMA-Scores ( $\Delta$  HOMA-Score) und Verbesserung der anthropometrischen Parameter ( $\Delta$  BMI und  $\Delta$  Bauchumfang) ergaben sich schwache, aber signifikante Zusammenhänge ( $r = 0,24$  bzw.  $r = 0,22$ ; s. gelb markierte Werte in Tab. 26). Die kardiorespiratorische Fitness und der Adiponectinspiegel veränderten sich unabhängig vom HOMA-Score.

**Tab. 26: Veränderung des HOMA-Scores in Abhängigkeit von  $VO_{2peak}$ , BMI, Bauchumfang und Adiponectin**

|   |                  | $\Delta$ HOMA-Score            |
|---|------------------|--------------------------------|
| $\Delta VO_{2peak}$ in $\frac{ml}{min \times kg}$ | n<br>r (Pearson) | 82<br>r = -0,15      p = 0,171 |
| $\Delta$ BMI in $\frac{kg}{m^2}$                  | n<br>r (Pearson) | 91<br>r = 0,24      p = 0,022  |
| $\Delta$ Bauchumfang in cm                        | n<br>r (Pearson) | 81<br>r = 0,22      p = 0,035  |
| $\Delta$ Adiponectin in $\mu g/ml$                | n<br>r (Pearson) | 89<br>r = -0,16      p = 0,133 |

Anmerkungen:  $\Delta$  HOMA-Score = HOMA-Score.3 - HOMA-Score.1 = Differenz aus den zur Eingangs- (V1) und Abschlussuntersuchung (V3) ermittelten Werten; Analog dazu:  $\Delta VO_{2peak} = VO_{2peak.3} - VO_{2peak.1}$ ;  $\Delta$  BMI = BMI.3 - BMI.1;  $\Delta$  Bauchumfang = Bauchumfang.3 - Bauchumfang.1;  $\Delta$  Adiponectin = Adiponectin.3 - Adiponectin.1; n = Anzahl, r (Pearson) = Korrelationskoeffizient nach Pearson; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

#### 4.4.6 Verbesserung der Alltagsaktivität

Um die Hypothese zu testen, ob die Teilnehmer am TK-Projekt durch das körperliche Training auch im Alltag aktiver wurden, erhielten 71 zufällig ausgewählte Personen jeweils vor Beginn und nach Beendigung des Trainings einen „Aipermon“. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, war eine ausreichende Tragedauer notwendig. 54 der 71 Probanden erfüllten die erforderliche Mindest-Tragedauer von 56 Stunden (acht Stunden pro Tag) sowohl zur V1 als auch V3. Von dieser Gruppe wurden durch Anwendung des T-Tests für verbundene Stichproben bei Normalverteilung die bei V1 und V3 ermittelten Mittelwerte der  $VO_{2peak}$  miteinander verglichen. Die Sauerstoffaufnahme verbesserte sich durchschnittlich um  $0,6 \pm 3,2 \frac{ml}{min \times kg}$ , bei  $p = 0,226$  war die Steigerung aber nicht signifikant.

**Tab. 27: Verbesserung der VO<sub>2peak</sub>**

|   |         |            | p       | 95%-Konfidenzintervall |
|---|---------|------------|---------|------------------------|
| VO <sub>2peak</sub> in $\frac{ml}{min \times kg}$ | n       | 45         |         |                        |
|   | V1      | 23,1 ± 5,9 |         |                        |
|   | V3      | 23,7 ± 5,2 |         |                        |
|   | V3 - V1 | 0,6 ± 3,2  | = 0,226 | [-0,4; 1,6]            |

Anmerkung: Tabelle bezieht sich nur auf Probanden, die im Rahmen der Messung der Alltagsaktivität ausgewählt wurden; n = Anzahl, V1 = Eingangsuntersuchung, V3 = Abschlussuntersuchung, V3 – V1 = Differenz aus den Messwerten zur V3 und V1; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Angabe der Messwerte in Mittelwert ± Standardabweichung

In Tabelle 28 kommen die Alltagsaktivitätsparameter zur Darstellung. Die durchschnittliche Tragedauer zu Beginn der Studie betrug  $90,4 \pm 12,5$  h, davon waren die Teilnehmer insgesamt  $32,9 \pm 9,0$  h in Bewegung und legten  $6.254 \pm 2.454$  m pro Tag zu Fuß zurück. Daraus ergab sich ein mittleres PAL von  $1,48 \pm 0,17$ . Die durchschnittlich zurückgelegte Wegstrecke ( $\Delta$  Wegstrecke =  $-327 \pm 1860$  m) und das PAL ( $\Delta$  PAL =  $-0,01 \pm 0,14$ ) nahmen im Verlauf etwas ab. Die Teilnehmer waren dennoch nach Beendigung des Projekts um  $0,2 \pm 8,3$  h pro Woche mehr in Bewegung als vor der Trainingsintervention. Keines der Ergebnisse war statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

**Tab. 28: Alltagsaktivität nach der Trainingsintervention**

|                         |         |              | p     | 95 % - KI     |
|-------------------------|---------|--------------|-------|---------------|
| Bewegte Zeit in h       | V1      | 32,9 ± 9,0   |       |               |
|                         | V3      | 33,1 ± 9,3   |       |               |
|                         | V3 – V1 | 0,2 ± 8,3    | 0,852 | [-0,1; 0,1]   |
| Wegstrecke pro Tag in m | V1      | 6254 ± 2454  |       |               |
|                         | V3      | 5927 ± 2267  |       |               |
|                         | V3 – V1 | -327 ± 1860  | 0,201 | [-835; 181]   |
| PAL                     | V1      | 1,48 ± 0,17  |       |               |
|                         | V3      | 1,46 ± 1,50  |       |               |
|                         | V3 - V1 | -0,01 ± 0,14 | 0,213 | [-0,05; 0,03] |

Anmerkungen: Anzahl: 54 Personen; V1 = Eingangsuntersuchung, V3 = Abschlussuntersuchung, V3 – V1 = Differenz aus den Messwerten zur V1 und V3; 95% - KI = 95% - Konfidenzintervall; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Angabe der Messwerte in Mittelwert ± Standardabweichung

Um zu ermitteln, ob eine Korrelation zwischen der Verbesserung der Fitness ( $\Delta VO_{2peak}$ ) und Veränderung der Alltagsaktivität ( $\Delta$  BewegteZeit,  $\Delta$  Wegstrecke,  $\Delta$  PAL) bestand, wurde erneut der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson berechnet. Die Werte für  $r$  lagen zwischen 0,15 und 0,18, es bestand also kein nennenswerter Zusammenhang zwischen den Parametern.

**Tab. 29: Veränderung der Alltagsaktivität in Abhängigkeit von  $VO_{2peak}$**

|  | $\Delta VO_{2peak}$     |
|--|-------------------------|
| <b><math>\Delta</math> Bewegte Zeit</b><br>r (Pearson)       | r = 0,18      p = 0,236 |
| <b><math>\Delta</math> Wegstrecke pro Tag</b><br>r (Pearson) | r = 0,17      p = 0,252 |
| <b><math>\Delta</math> PAL</b><br>r (Pearson)                | r = 0,15      p = 0,319 |

Anmerkungen: Anzahl: 45 Personen;  $\Delta VO_{2peak} = VO_{2peak.3} - VO_{2peak.1}$  = Differenz aus den zur Eingangs- (V1) und Abschlussuntersuchung (V3) ermittelten Werten; Analog dazu:  $\Delta$  Bewegte Zeit = BewegteZeit.3 – BewegteZeit.1;  $\Delta$  Wegstrecke pro Tag = Wegstrecke pro Tag.3 – Wegstrecke pro Tag.1;  $\Delta$  PAL = PAL.3 – PAL.1; r (Pearson) = Korrelationskoeffizient nach Pearson; Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit können die Ergebnisse wie folgt zusammengefasst werden: Regelmäßiges, moderates Intervalltraining über einen Zeitraum von sechs Monaten hat auch in einem bevölkerungsbezogenen Setting sowohl die kardiorespiratorische Fitness als auch kardiometabolische Risikofaktoren positiv beeinflusst. Somit verbesserte sich nicht nur die  $VO_{2peak}$  statistisch signifikant, sondern auch die anthropometrischen Parameter, wie BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil, konnten signifikant reduziert werden. Insbesondere die Diabetiker profitierten von dem Trainingsinterventionsprogramm: Der HbA1c-Anteil war nach Abschluss des Projekts deutlich geringer als der Ausgangswert und über die Hälfte der anfangs insulinpflichtigen Diabetiker konnte die tägliche Insulindosis verringern.

### 5.1 Demographische Daten und Baseline-Charakteristika

Bei Betrachtung der demographischen Daten fiel auf, dass deutlich mehr Männer ( $n = 216$ ; 81 %) als Frauen ( $n = 51$ ; 19 %) in das TK-Projekt eingeschlossen wurden. Eine mögliche Erklärung dafür lautet, dass die Zielgruppe der TK vor einigen Dekaden in erster Linie Techniker und Ingenieure waren. Das Durchschnittsalter der Patienten zu Beginn der Studie betrug 66 Jahre, dabei handelt es sich um eine Altersgruppe, in der es wenige Frauen gibt, die technische Berufe ergriffen hatten.

Der Baseline-Wert für die  $VO_{2peak}$  lag vor Trainingsbeginn bei  $22,1 \pm 5,9 \frac{ml}{kg \times min}$ . Der Normwert für diese Altersgruppe liegt bei etwa  $24,0 \frac{ml}{kg \times min}$  (Fletcher, Balady et al. 2001), somit wiesen die Teilnehmer am TK-Projekt eine etwas geringere kardiorespiratorische Fitness auf als die gesunde Referenzgruppe in der Normalbevölkerung. Die durchschnittliche  $VO_{2peak}$  der Diabetiker zu Beginn des Projekts betrug  $21,4 \pm 5,9 \frac{ml}{kg \times min}$ . Einen vergleichbaren Wert ( $22,4 \frac{ml}{kg \times min}$ ) erhielten Boulé et al. in ihrer Meta-Analyse, die den Effekt von strukturiertem Training auf die kardiorespiratorische Fitness von Typ-2-Diabetikern untersuchte (Boulé, Kenny et al. 2003). Mit einem mittleren BMI von  $28,6 \pm 4,6 \frac{kg}{m^2}$  war die Studienpopulation im Durchschnitt deutlich übergewichtig (s. Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ (Berg, Bischoff et al. 2014)). Darüber hinaus lag die LDL-Konzentration mit  $126 \pm 34$  mg/dl über dem empfohlenen Richtwert von 100 bzw. 70 mg/dl für Hochrisikopatienten (s. Leitlinie der ESC (Catapano, Graham et al. 2016)).

## 5.2 Compliance

Insgesamt betrug die Drop-out-Rate 24 %. Vor allem äußere Einflussfaktoren, wie privater bzw. beruflicher Stress und Wohnortswechsel führten häufig zum Abbruch des Projekts. Um die Wege zu den Fitnessstudios möglichst gering zu halten und damit unnötigen zeitlichen und finanziellen Aufwand zu vermeiden, kooperierte das Präventionszentrum mit zehn verschiedenen Reha-Zentren im Großraum München. Es wurde darauf geachtet, den Patienten regelmäßig Rückmeldung über Zwischenerfolge zu geben und telefonisch in Kontakt zu bleiben. Motivationsmangel gaben die Patienten selten als Auslöser für das vorzeitige Beenden an. Gesundheitliche Probleme, insbesondere Einschränkungen der Mobilität aufgrund orthopädischer Verletzungen, verhinderten ebenfalls bei vielen Teilnehmern die Fortsetzung bzw. den Abschluss des Trainingsprogramms. Zu ähnlichen Erkenntnissen kamen Shinji et al., die die Adhärenz von 102 Typ-2-Diabetikern an einem langfristigen häuslichen Trainingsinterventionsprogramm untersuchten. Es wird jedoch eine deutlich höhere Drop-out-Rate von 38 % angegeben. Meist führten nicht-medizinische Gründe wie Zeitmangel zum Studienabbruch, in 42 % der Fälle waren orthopädische Probleme die Ursache für den Studienabbruch. Außerdem traten unter den Drop-outs vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse auf (Shinji, Shigeru et al. 2007). Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung derartiger Interventionsstudien und führt zu dem Schluss, dass Maßnahmen ergriffen werden müssen, um die Adhärenz der Teilnehmer möglichst hoch zu halten.

## 5.3 Effizienz des körperlichen Trainings bezüglich Verbesserung der kardiometabolischen Parameter

Die übergewichtigen Teilnehmer konnten die  $VO_{2peak}$  um  $0,7 \pm 3,3 \frac{ml}{kg \times min}$  durch das sechsmonatige Training steigern, was einer Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness um 3,4 % entspricht. Gleichzeitig wurden eine moderate, aber signifikante Reduktion von BMI ( $-0,6 \pm 1,3 \frac{kg}{m^2}$ ), Bauchumfang ( $-2 \pm 5$  cm) und Körperfett ( $-0,5 \pm 3,2$  %) gemessen. Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Thorogood et al. zum Thema Effektivität von isoliertem aeroben Ausdauertraining bezüglich Gewichtsabnahme und Reduktion des Bauchumfangs. Es wurden 14 randomisiert-kontrollierte Studien berücksichtigt, die sich mit der Veränderung von anthropometrischen Parametern bei übergewichtigen Erwachsenen durch Ausdauertraining befassten. Trainingsprogramme über sechs Monate erreichten durchschnittlich eine Verminderung des Bauchumfangs um 2,2 cm (Thorogood, Mottillo et al. 2011). Ergebnisse ähnlicher Dimension erzielte die Fall-Kontroll-Studie von McTiernan et al. 202 Patienten im Alter von 40 - 75 Jahren führten 60-minütige Trainingseinheiten moderater bis hoher Intensität an sechs Tagen pro Woche über einen

Zeitraum von zwölf Monaten durch. Sowohl BMI (Frauen:  $-0,6 \frac{kg}{m^2}$ , Männer:  $-0,5 \frac{kg}{m^2}$ ) als auch Bauchumfang (Frauen:  $-1,4$  cm, Männer:  $-3,3$  cm) konnten gesenkt werden. McTiernan et al. folgerte daraus, dass diese Ergebnisse ein Erfolg sind und allein eine Verhinderung von Gewichtszunahme im Erwachsenenalter wichtig ist, um damit einhergehende Krankheiten vorzubeugen (McTiernan, Sorensen et al. 2007). Daraus lässt sich ableiten, dass die Wirkung von Bewegung hinsichtlich Gewichtskontrolle sehr gut ist, aber eine Kombination aus einer adäquaten Diät und körperlicher Aktivität notwendig ist, um große und schnelle Erfolge zu erzielen (Berg 2003).

Es stellte sich eine geringe, aber signifikante Korrelation zwischen der Verbesserung der  $VO_{2peak}$  und insbesondere der BMI-Reduktion heraus ( $r = -0,29$ ). Daraus lässt sich ableiten, dass zwar ein Zusammenhang zwischen Zunahme der kardiorespiratorischen Fitness und Gewichtsreduktion bestand, aber auch das körperliche Training an sich, das mit einer negativen Energiebilanz einhergeht, zur Gewichtsreduktion beigetragen hat.

Alle Personen konnten zusätzlich zum Training das Angebot einer Ernährungsberatung wahrnehmen, die Teilnahme daran war aber nicht verpflichtend. Der Einfluss der Ernährung auf die Veränderung von BMI, Bauchumfang und Körperfett ist unklar, da keine Dokumentationspflicht seitens der Patienten bezüglich ihrer Diät bestand.

#### 5.4 Einflussgrößen auf den Adiponectinspiegel

Beim Vergleich der Baseline-Charakteristika fiel auf, dass die Patienten, die an Diabetes mellitus und KHK erkrankt waren, im Durchschnitt den niedrigsten Adiponectinspiegel ( $4,9 \pm 3,2 \mu g/ml$ ) aufwiesen. Diabetiker ohne KHK zeigten ebenfalls eine deutlich geringere Adiponectinkonzentration ( $5,7 \pm 3,5 \mu g/ml$ ) als die KHK-Patienten ( $6,9 \pm 3,8 \mu g/ml$ ) und die restliche Studienpopulation ( $9,0 \pm 6,5 \mu g/dl$ ). Bereits Hotta et al. konnte den Mangel des Gewebshormons bei Diabetikern nachweisen (Hotta, Funahashi et al. 2000). Darüber hinaus zeigte sich, dass Normalgewichtige ( $8,3 \pm 5,1 \mu g/l$ ) einen deutlich höheren Ausgangswert aufwiesen als übergewichtige ( $5,5 \pm 3,7 \mu g/l$ ) bzw. adipöse Teilnehmer ( $5,6 \pm 4,0 \mu g/l$ ). Im Rahmen des TK-Projekts sollte zunächst die Veränderung des Adiponectinspiegels ( $\Delta$  Adiponectin) aller Studienteilnehmer durch Trainingsintervention untersucht werden und die Frage beantwortet werden, ob diese am ehesten mit der Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness ( $\Delta VO_{2peak}$ ) oder mit Parametern wie Reduktion von BMI ( $\Delta$  BMI) und Bauchumfang ( $\Delta$  Bauchumfang) korreliert. Obwohl sich die Adiponectinwerte im Projektverlauf kaum änderten, lieferte die Betrachtung der Korrelationen der einzelnen Parameter interessante Ergebnisse: Weder bei normalgewichtigen, noch bei übergewichtigen oder adipösen Personen ergaben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Steigerung der  $VO_{2peak}$  und der Adiponectinkonzentration. Betrachtete man die Gruppe der

adipösen Patienten, konnte eine Korrelation zwischen Zunahme des Adiponectins und Reduktion des Bauchumfangs ( $r = -0,34$ ) sowie BMI ( $r = -0,27$ ) festgestellt werden. Eine Veränderung des Adiponectinspiegels bei den adipösen Teilnehmern ist also eher durch Modifikation der anthropometrischen Risikofaktoren bedingt als durch Verbesserung der Fitness. Die Diabetiker zeigten als einzige Subgruppe einen geringfügigen, aber signifikanten Zusammenhang ( $r = 0,24$ ) zwischen Zunahme der  $VO_{2peak}$  und von Adiponectin. Die Korrelation zwischen Steigerung der Adiponectinkonzentration und BMI- bzw. Bauchumfangsreduktion war ähnlich (jeweils  $r = -0,23$ ), somit hatte hier die Verbesserung der Fitness einen vergleichbaren Einfluss auf den gemessenen Laborwert.

Randomisiert-kontrollierte Studien, die sich mit den Auswirkungen von langfristigem körperlichen Training und damit einhergehender Zunahme der  $VO_{2peak}$  auf die Adiponectin-Plasma-Konzentration befassen, fehlen derzeit noch. Bekannt ist bereits, dass Gewichtsreduktion zu höheren Adiponectinwerten führt: In einer Studie von Yang et al., in deren Rahmen sich 22 übergewichtige Patienten einer Magenverkleinerung unterzogen, wurde ebenfalls eine Korrelation zwischen den beschriebenen Parametern gezeigt ( $r = -0,5$  zwischen  $\Delta$  Adiponectin und  $\Delta$  BMI;  $r = -0,4$  zwischen  $\Delta$  Adiponectin und  $\Delta$  Bauchumfang) (Yang, Lee et al. 2001). Welche Effekte die Kombination aus hypokalorischer Diät und körperlicher Aktivität über sechs Monate auf die verschiedenen, vom Fettgewebe sezernierten Hormone haben, untersuchten Monzillo et al. an 24 Testpersonen. Bei dieser Art der Intervention konnte ein signifikanter Anstieg des Adiponectins bei Diabetikern festgestellt werden (Monzillo, Hamdy et al. 2003). Aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen Übergewicht, Diabetes mellitus und KHK stellt die Erhöhung der Adiponectinkonzentration durch Gewichtsabnahme einen wichtigen Ansatzpunkt von Präventionsstrategien dar.

## 5.5 Cholesterinstoffwechsel und körperliche Aktivität

Mit Ausnahme des HDL-Cholesterins verbesserten sich alle Parameter des Lipidstoffwechsels im Verlauf des Projekts. Allerdings ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu beachten, dass studienbegleitend zusätzlich eine medikamentöse Therapie mit Statinen erfolgte. Dieses Vorgehen war jedoch notwendig, da die initial teilweise stark erhöhten LDL-Cholesterin-Werte mit einem hohen Risiko für akute ischämische Ereignisse verbunden gewesen wären und leitliniengerecht behandelt werden mussten (Perk, De Backer et al. 2012, Catapano, Graham et al. 2016). Die große Studie „EUROASPIRE“ der European Society of Cardiology untersuchte das Risikomanagement bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in 14 europäischen Staaten. Es stellte sich heraus, dass ca. ein Drittel der Patienten mit Dyslipoproteinämie trotz medikamentöser Therapie den LDL-Zielwert nicht erreichte. Trotz des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei hohen LDL-Cholesterinwerten finden in der alltäglichen

Praxis nur unzureichende Kontrolluntersuchungen statt und die betroffenen Patienten werden nicht leitliniengerecht therapiert (Kotseva, De Bacquer et al. 2016).

Aufgrund der ergänzenden Therapie mit Statinen, die sowohl zur Senkung der LDL- als auch TG-Konzentration eingesetzt werden (Catapano, Graham et al. 2016), lässt sich die alleinige Wirkung von körperlichem Training im Rahmen des TK-Projekts auf das Lipidprofil nicht exakt quantifizieren. Dazu hätte nach optimaler medikamentöser Kontrolle der Cholesterinwerte eine erneute Blutabnahme erfolgen und die Veränderung der Fettstoffwechselfparameter in Relation zu diesen Ausgangswerten ermittelt werden müssen. Alternativ hätte man untersuchen können, ob durch das sechsmonatige Training eine Reduktion der Statindosis möglich gewesen wäre.

Einige Publikationen über den Einfluss physischer Aktivität auf den Cholesterinstoffwechsel existieren bereits. Kraus et al. untersuchten im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie den Effekt von Umfang und Intensität körperlichen Trainings an 111 inaktiven, übergewichtigen Personen mit milder bis moderater Dyslipoproteinämie. Die größte Wirkung wurde durch einen hohen Trainingsumfang erzielt. Neben Veränderungen im Bereich der LDL-Subfraktionen wurden auch ein Anstieg der HDL- sowie eine Reduktion der TG-Konzentration beobachtet (Kraus, Houmard et al. 2002). Letzteres erreichten auch Durstine et al. durch regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (Durstine, Grandjean et al. 2001). Zu inkonsistenten Ergebnissen kam das Review von Leon et al., welches die Daten von 51 Studien zum Thema Wirksamkeit aeroben Ausdauertrainings auf das Lipidprofil berücksichtigt. Am häufigsten wurde ein Anstieg der HDL-Werte beobachtet, zu einer Reduktion von LDL- und TG-Konzentration kam es deutlich seltener (Leon & Sanchez 2001).

Zum jetzigen Zeitpunkt kann noch keine differenzierte Aussage über die Effekte verschiedener Arten von Trainingsinterventionen auf den Cholesterinstoffwechsel gemacht werden.

Die Effekte des sechsmonatigen Trainings auf das Lipidprofil lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Es zeigte sich keine Veränderung des HDL-Werts.
2. Die LDL- und TG-Konzentration konnten zwar reduziert werden, was aber auch durch die begleitende Statintherapie bedingt ist. Es kann keine Aussage über die Wirksamkeit des Trainings auf die Werte gemacht werden.

## 5.6 Auswirkung des Trainings auf inflammatorische Prozesse

Laut den Ergebnissen einiger Studien in den letzten Jahren scheint körperliche Aktivität chronischen Entzündungsreaktionen, die im Körper ablaufen, entgegenzuwirken (Mattusch, Dufaux et al. 2000, Fedewa, Hathaway et al. 2016). Auch die Teilnehmer am TK-Projekt konnten die hsCRP-Konzentration durchschnittlich von  $0,9 \pm 1,9$  mg/dl auf  $0,5 \pm 1,4$  mg/dl und

somit signifikant reduzieren. Plaisance et al. kamen in ihrem Review zu dem Schluss, dass eine hsCRP-Reduktion um 6 – 35 % allein durch körperliche Aktivität erzielt werden kann, auch unabhängig von Gewichtsabnahme. Damit werden Bewegung und Fitness eine ähnliche Bedeutung beigemessen wie der Wirkung medikamentöser Therapie mit Statinen (Plaisance & Grandjean 2006). Eine Abhängigkeit zwischen BMI- und hsCRP-Reduktion ( $r = 0,026$ ) konnte auch in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Eine etwas größere, aber dennoch geringe Korrelation ergab sich zwischen Verbesserung der Fitness und Abnahme des hsCRP ( $r = -0,18$ ). Das Ausmaß der hsCRP-Reduktion hing eng mit der Höhe des Baseline-hsCRPs zusammen ( $r = -0,78$ ). Zu diesem Ergebnis kamen ebenfalls Swardfanger et al. in ihrer Meta-Analyse über die Effekte von Trainingsinterventionen auf verschiedene Entzündungsparameter bei KHK. Ein weiterer beeinflussender Faktor stellt gemäß deren Beobachtungen die Höhe des Baseline-Gesamtcholesterins dar. Keine Aussage kann derzeit über die effektivste Trainingsmodalität sowie über Umfang und Intensität körperlicher Aktivität getroffen werden (Swardfanger, Herrmann et al. 2012).

Da inflammatorische Prozesse in der Pathogenese der Arteriosklerose und KHK eine bedeutende Rolle spielen (Tsimikas & Miller 2011, Seo, Yang et al. 2015), ist die regelmäßige Kontrolle von Entzündungsparametern wie hsCRP im Rahmen der Beurteilung des individuellen kardiovaskulären Risikos eines Patienten wichtig. In Zusammenschau mit den herkömmlichen Faktoren (Hypercholesterinämie, Rauchen, arterielle Hypertonie etc.) stellt die Höhe des hsCRP-Wertes einen Prädiktor bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse dar (Kaptoge, Di Angelantonio et al. 2012). Das hsCRP ist ein unspezifischer Entzündungsparameter und somit unter anderem auch bei akuten Verletzungen oder Erkrankungen erhöht (Schnell-Inderst, Schwarzer et al. 2009), was den Einsatz von hsCRP als Prognosefaktor wiederum limitiert.

## 5.7 Effekte des Trainings auf Glucosestoffwechsel und Insulintherapie

Neben den Patienten mit KHK erreichten auch die Teilnehmer mit gestörter Glucosetoleranz eine signifikante Steigerung der Fitness um  $0,7 \pm 3,3 \frac{ml}{min \times kg}$  sowie signifikante Reduktion des HbA1c-Werts um  $0,1 \pm 0,8$  %. Zwischen Verbesserung der Fitness und des Langzeit-Blutzucker-Profils ergab sich keine relevante Korrelation, am ehesten bestand ein Zusammenhang mit der positiven Entwicklung der anthropometrischen Parameter im Rahmen des Trainings. Die positiven Effekte körperlichen Trainings auf den Glucosestoffwechsel sind seit Längerem bekannt (Boulé, Haddad et al. 2001, Snowling & Hopkins 2006), weshalb Aktivität und Bewegung fester Bestandteil der Leitlinien zur Prävention und Therapie des Diabetes mellitus sind (Mensink, Blaak et al. 2003, Halle, Kemmer et al. 2008, Rydén, Grant

et al. 2013). Laut Snowling et al. wirkt körperliche Aktivität ähnlich effektiv wie Ernährungsumstellung, Medikamente oder Insulintherapie (Snowling & Hopkins 2006). Folgendes Resultat unterstreicht die Wirksamkeit regelmäßigen Trainings: Von 38 insulinpflichtigen Diabetikern konnte nach Beendigung des Projekts bei elf Personen komplett auf die Insulintherapie verzichtet werden und bei elf weiteren die tägliche Insulindosis reduziert werden. Es wurde darauf geachtet, die sonstige antidiabetische Medikation im Studienverlauf nicht zu verändern. Eine Ausnahme stellen sechs Personen dar, bei denen die Metformindosis erhöht werden musste. Diese Ergebnisse stellen einen beachtlichen Erfolg dar, denn für viele Patienten geht die tägliche Injektion von Insulin mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher (Podbielska, Madziarska et al. 2014, Khalili, Sabouhi et al. 2016). Ein weiterer großer Vorteil ist, dass häufige Nebenwirkungen der Insulintherapie, wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Wright, Cull et al. 1998, Abholz, Egidi et al. 2013), vermieden werden können. Darüber hinaus ist längst bekannt, dass körperliche Aktivität der Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen dient (Mensink, Deketh et al. 1996, Ades 2001, Bjarnason-Wehrens, Schulz et al. 2009), von Insulin dagegen ist noch kein protektiver Effekt bekannt (Turner, Holman et al. 1998).

Es stellt sich nun die Frage, wie das Training eine dauerhafte Insulinreduktion bedingen konnte. Zum einen senkt körperliche Aktivität die Glucosekonzentration im Blut, indem Zuckermoleküle insulinunabhängig von der arbeitenden Muskulatur aufgenommen werden (s. Kap. 1.5.3). Zum anderen nimmt durch regelmäßige Bewegung insbesondere das abdominale Fettgewebe ab (Reduktion des Bauchumfangs, s. Ergebnisse), was mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einhergeht (Boulé, Weisnagel et al. 2005). Somit wird die Insulinresistenz reduziert, was dem Diabetes mellitus Typ 2 als pathophysiologisches Korrelat zugrunde liegt (Stumvoll, Goldstein et al. 2005), und das oft noch in geringer Konzentration vorhandene endogene Insulin wird in seiner Wirkung verstärkt. Studien, die den Effekt körperlichen Trainings bei insulinabhängigem Typ-2-Diabetes untersuchen, gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht. Eine Limitation stellt die geringe Probandenzahl da, somit kann noch kein allgemein gültiges Fazit gezogen werden. Nichtsdestotrotz konnte die hohe Wirksamkeit regelmäßiger körperlicher Aktivität auch bei bereits fortgeschrittenem Diabetes gezeigt werden. Die Beobachtung, dass durch Lebensstilintervention eine Insulindosisreduktion erreicht werden bzw. körperliche Aktivität eine Insulintherapie sogar ersetzen kann, stellt einen vielversprechenden Ansatz für weitere Studien dar.

Der HOMA-Score wurde zur Messung der Insulinsensitivität verwendet. Die Diabetiker wiesen dabei einen deutlich höheren Baseline-Wert ( $4,5 \pm 3,1$ ) auf als die Prädiabetiker ( $2,2 \pm 1,5$ ). In der Auswertung wurden nur die nicht-insulinpflichtigen Patienten mit gestörter Glucosetoleranz berücksichtigt, da die Anwendung des HOMA-Scores bei Diabetikern unter Insulintherapie

nicht verifiziert ist (Wallace 2004). Durch die Trainingsintervention konnte nur bei etwa der Hälfte der Teilnehmer (n = 45; 49,5 %) eine Verbesserung der Insulinsensitivität beobachtet werden. Betrachtete man die Korrelationen zwischen den im Rahmen des TK-Projekts untersuchten Parametern, stellte sich ein schwacher, aber signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung des BMI, Bauchumfangs und HOMA-Scores heraus. Das unterstützt die Annahme, dass die Abnahme des abdominalen Fettgewebes die Insulinempfindlichkeit steigert (Boulé, Weisnagel et al. 2005). Die kardiorespiratorische Fitness schien dagegen keinen Einfluss auf den HOMA-Score zu haben. Nicht zu vergessen ist aber die Tatsache, dass regelmäßiges Training die Gewichtsabnahme erleichtert und auf diesem Wege zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität führen kann. Obwohl in einigen Studien eine signifikante Reduktion des HOMA-Scores erzielt werden konnte, ergaben sich dort ebenfalls keine Hinweise auf eine Korrelation mit der Steigerung der  $VO_{2peak}$  (Bassi, Mendes et al. 2016, Rowan, Riddell et al. 2017). Auch wenn der HOMA-Score im Rahmen des TK-Projekts nicht gesenkt werden konnte, sind die positiven Effekte körperlichen Trainings auf den Glucosestoffwechsel (signifikante Reduktion des HbA1c) und die Insulinwirkung (Einsparung von Insulin bei insulinpflichtigen Diabetikern) deutlich geworden. Es gilt zu beachten, dass der HOMA-Score aus der basalen Insulin- und -glucosekonzentration berechnet wird (s. Formel Kap. 3.6.5), was die Nüchternheit des Patienten zum Zeitpunkt der Blutabnahme voraussetzt. Ist dies nicht der Fall, werden die Messwerte verfälscht. Darüber hinaus ist bekannt, dass der Score einer starken Variation unterliegt (Variationskoeffizient 31 %), was der pulsatilen Ausschüttung des Insulins geschuldet ist. Trotzdem ist der HOMA-Score ein häufig verwendeter Parameter zur Bestimmung der Insulinsensitivität, nicht zuletzt aufgrund seiner einfachen Handhabbarkeit (Knops & Doehner 2012).

## 5.8 Fitness und Alltagsaktivität

Die Personen, bei denen zusätzlich die Alltagsaktivität erfasst wurde, konnten ebenfalls ihre kardiorespiratorische Fitness verbessern, allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant und im Vergleich zur Gesamtpopulation war der Grad der Steigerung geringer ( $0,6 \pm 3,2$  vs.  $0,7 \pm 3,4 \frac{ml}{kg \times min}$ ). Zu Beginn der Trainingsintervention lag das durchschnittliche PAL bei  $1,48 \pm 1,7$ , was einer weitgehend inaktiven Lebensweise entspricht. Bisher gibt es wenige Studien, die das PAL als Maß für die Alltagsaktivität verwenden. Stefani et al. setzten Akzelerometer gemeinsam mit Fragebögen ein, um die körperliche Aktivität vor und nach einer dreimonatigen Trainingsintervention zu erfassen. Zu Beginn der Studie konnte anhand der Akzelerometer-Daten ein weitgehend inaktiver Lebensstil (PAL = 1,57) des übergewichtig-hypertensiven Kollektivs nachgewiesen werden, was nicht den von den Patienten gemachten Angaben in den Fragebögen entsprach (Stefani, Maone et al. 2011). Der von Stefani et al. und

im Rahmen des TK-Projekts verwendete „Aipermon“ kann mithilfe eines dreidimensionalen Bewegungssensors erfassen, wann der Träger inaktiv ist, geht oder läuft. Probleme entstehen allerdings bei der Detektion und Bewertung anderer Aktivitätsformen, wie Fahrradfahren, Schwimmen oder das Heben schwerer Lasten. Dies kann dazu führen, dass die tatsächliche körperliche Aktivität des Patienten unterschätzt wird und die Aussagekraft des PAL sehr limitiert ist. Betrachtet man nämlich die täglich zurückgelegte Wegstrecke und die Anzahl der in Bewegung verbrachten Stunden, zeigten sich zufriedenstellende Ergebnisse. Um eine Distanz von ca. 6000 m zurückzulegen, benötigt ein Erwachsener mit einer Körpergröße von 175 – 185 cm (Schrittlänge ca. 70 cm, Berechnung s. Bedienungsanleitung Aipermotion 500) ca. 8570 Schritte. Die Empfehlung für ältere Erwachsene lautet, im Durchschnitt jeden Tag 7000 – 10.000 Schritte zurückzulegen, diese wurde somit erfüllt (Tudor-Locke, Craig et al. 2011). Insgesamt waren die Teilnehmer an über 30 Stunden pro Woche aktiv, was den WHO-Richtwert von 150 min moderater bis intensiver Aktivität deutlich übertrifft (World Health Organization 2010). Allerdings kann keine Aussage über die Intensität gemacht werden.

Auch wenn sich die gemessenen Parameter im Projektverlauf nicht verbesserten, konnte das hohe Aktivitätsniveau vom Beginn der Studie aufrechterhalten werden. Eine Limitation ist sicherlich die geringe Fallzahl, des Weiteren mussten einige Patienten aufgrund mangelnder Compliance (ungenügende Tragedauer) ausgeschlossen werden.

Es ist wichtig, körperliche Aktivität zu messen, da ein sedentärer Lebensstil einen weit verbreiteten und modifizierbaren Risikofaktor für Morbidität und Mortalität darstellt (Sesso, Paffenbarger et al. 2000, Mensink 2003). Mit ansteigendem Aktivitätslevel können sowohl die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse als auch die Diabetes-Inzidenz wirkungsvoll gesenkt werden (Li & Siegrist 2012, Wahid, Manek et al. 2016). Daher sollte es Ziel jeder Trainingsintervention sein, nicht nur die anthropometrischen und kardiometabolischen Risikofaktoren zu reduzieren, sondern auch die Alltagsaktivität zu verbessern. Die positiven Effekte des sechsmonatigen Trainings können langfristig nur aufrechterhalten werden, wenn sich die Patienten auch im Anschluss an das Projekt regelmäßig bewegen und im Alltag körperlich aktiv sind. Akzelerometer werden derzeit eingesetzt, um eine Verbesserung des Aktivitätsniveaus in der Bevölkerung zu erreichen und Empfehlungen über Ausmaß sowie Intensität gesundheitsfördernder Aktivität zu entwickeln (Tudor-Locke, Craig et al. 2011, Thorup, Grønkjær et al. 2016) .

## 5.9 Limitationen

„Sport als Therapie“ war keine randomisiert-kontrollierte Studie, sondern ein Versorgungsforschungs-Projekt, das in einem bevölkerungsbezogenen Setting stattfand. Das heißt, die Teilnehmer trainierten in einem der zehn kooperierenden Reha-Zentren bzw.

selbstständig Zuhause und nicht unter optimalen Studienbedingungen. Es fanden zwar Anwesenheitskontrollen statt und die Patienten wurden gebeten, sich regelmäßig zur Verlaufskontrolle (Eingangs-, Zwischen- und Abschlussuntersuchungen) im Präventionszentrum des Klinikums rechts der Isar vorzustellen, dennoch beeinflussen viele Faktoren das Outcome der Intervention:

1. Compliance der Teilnehmer, insbesondere bezüglich der selbstständig Zuhause durchgeführten Trainingseinheiten,
2. additiver Einfluss einer eventuellen Ernährungsumstellung auf BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil,
3. ggf. begleitende leitliniengerechte medikamentöse Therapie (z.B. Einfluss der Statintherapie auf Lipidprofil).

Nichtsdestotrotz konnten statistisch signifikante Ergebnisse erzielt werden, wie die Verbesserung der  $VO_{2peak}$ , Reduktion von BMI, Bauchumfang, Körperfett und hsCRP. Die Diabetiker profitierten besonders von der Teilnahme am TK-Projekt: Nicht nur der HbA1c-Anteil konnte signifikant gesenkt werden, sondern die tägliche Insulindosis konnte beim Großteil der zu Projektbeginn insulinpflichtigen Diabetiker deutlich reduziert werden. Um eine allgemeingültige Aussage über den Effekt von langfristigem, regelmäßigem Training auf die Insulindosierung treffen zu können, muss eine derartige Intervention mit einer größeren Anzahl an insulinpflichtigen Teilnehmern durchgeführt werden.

## 5.10 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend war das TK-Projekt ein Erfolg und die Mehrheit der Teilnehmer verbesserte ihr individuelles kardiovaskuläres Risikoprofil deutlich. Auch wenn es sich hierbei nicht um eine randomisiert-kontrollierte Studie handelte und die Trainingsintervention nicht unter standardisierten Studienbedingungen stattfand, konnten viele positive Ergebnisse erzielt werden.

Bei den übergewichtigen Teilnehmern konnten BMI, Bauchumfang und Körperfettanteil durch das sechsmonatige Training signifikant gesenkt werden. Zwar bestand nur eine geringe Korrelation mit der Verbesserung der kardiovaskulären Fitness, aber es scheint naheliegend, dass das körperliche Training an sich und die daraus resultierende negative Energiebilanz maßgeblich zur Reduktion der anthropometrischen Parameter beitragen.

Die Effekte körperlichen Trainings auf den Plasma-Adiponectinspiegel sind noch nicht ausreichend untersucht. Im Rahmen des TK-Projekts veränderte sich der Adiponectinwert im Studienverlauf kaum, ein Anstieg des Fettgewebshormons konnte am ehesten mit der Reduktion des Bauchumfangs in Verbindung gebracht werden. Kein Zusammenhang bestand dagegen mit der Verbesserung der Fitness. Nichtsdestotrotz steht fest, dass körperliche

Aktivität die Gewichtsreduktion erleichtert und auf diesem Wege den Adiponectinspiegel positiv beeinflussen kann. Es sollte Gegenstand zukünftiger Interventionsstudien sein, die Wirkung regelmäßigen Trainings auf die Adiponectinkonzentration zu untersuchen.

Im Rahmen des TK-Projekts konnten Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie Triglyceride signifikant reduziert werden, dennoch kann keine genaue Aussage bezüglich der Wirksamkeit des sechsmonatigen Trainings gemacht werden, da im Studienverlauf die Statintherapie verändert wurde. Zum jetzigen Zeitpunkt kann noch keine differenzierte Aussage über die Effekte verschiedener Arten von Trainingsinterventionen auf den Cholesterinstoffwechsel gemacht werden.

Langfristig gesehen scheint körperliche Aktivität einen antientzündlichen Effekt zu haben, was an der signifikanten Abnahme des CRP im Studienverlauf zu erkennen ist. Entzündungsparameter gelten seit einiger Zeit als Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (s. Kap. 3.6.4), weshalb es zum Ziel von Trainingsinterventionsstudien gehört, diese zu senken. Allerdings ist zu beachten, dass das CRP ein sehr unspezifischer Indikator für im Körper ablaufende Entzündungsreaktionen ist.

Bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz konnte durch das Training der HbA1c signifikant reduziert werden, am meisten profitierten diejenigen Teilnehmer mit manifestem Diabetes mellitus. Eine Korrelation zwischen Verbesserung der Fitness und des HbA1c konnte nicht festgestellt werden. Trotzdem liegt der Schluss nahe, dass das körperliche Training als solches das Blutzuckerprofil positiv beeinflusst. Beim Großteil der zu Studienbeginn insulinpflichtigen Diabetiker konnte die Insulindosis reduziert werden, einige konnten sogar komplett auf die tägliche Insulininjektion verzichten. Dies geht bei vielen Patienten bekanntlich mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, darüber hinaus werden unangenehme Nebenwirkungen des Insulins, wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme, vermieden. Die Fallzahl unserer Studie ist jedoch zu gering, um ein allgemein gültiges Fazit zu ziehen. Dennoch stellt diese Beobachtung einen wichtigen Ansatzpunkt für zukünftige Interventionsstudien dar.

Auch wenn sich die gemessenen Aktivitätsparameter im Projektverlauf nicht verbesserten, waren die Probanden sowohl vor Beginn als auch nach Beendigung der Trainingsintervention sehr aktiv und erfüllten die aktuell gültigen Aktivitätsempfehlungen der WHO.

Die positiven Effekte auf Fitness und kardiometabolische Parameter unterstreichen die Wirksamkeit aeroben Intervalltrainings moderater Intensität (MIIT) als Interventionsform in einem bevölkerungsbezogenen Setting außerhalb von optimalen Studienbedingungen.

## 6 Abstract (deutsch)

**Einleitung:** Die positiven Effekte aeroben Intervalltrainings auf Modifikation und Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Übergewicht und gestörter Glucosetoleranz, sind bereits aus klinischen Studien bekannt. Diese Beobachtungen sind die Grundlage für ein bevölkerungsbezogenes Projekt des Zentrums für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München, das im März 2011 in Kooperation mit der Techniker Krankenkasse gestartet wurde. Zielgruppe sind Patienten mit KHK, Diabetes mellitus und/oder metabolischem Syndrom.

**Material und Methoden:** Über einen Zeitraum von sechs Monaten führten die Teilnehmer des TK-Projekts ein supervidiertes Intervalltraining moderater Intensität durch (MIT, 50 – 80 % der  $VO_{2peak}$ ). Die Einheiten wurden an einem von zehn kooperierenden Rehasentren durchgeführt, zusätzlich wurden die Patienten gebeten, regelmäßig Zuhause zu trainieren, sodass insgesamt drei bis fünf Einheiten wöchentlich absolviert wurden. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness  $VO_{2peak}$  bei allen Teilnehmern. Daneben wurde der Einfluss der Trainingsintervention auf die Adiponectin- und CRP-Konzentration untersucht. Bei den übergewichtigen Personen ( $BMI \geq 25,0 \frac{kg}{m^2}$ ) sollte eine Reduktion von BMI, Bauchumfang und Körperfett erreicht werden. Der Effekt körperlicher Aktivität auf den Glucosestoffwechsel wurde bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz ( $HbA1c \geq 5,7 \%$ ) anhand der Bestimmung von HbA1c und HOMA-Score sowie Dokumentation der Insulindosierung ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics, Version 23. Um die Auswirkungen des Trainings auf oben genannte Parameter bewerten zu können, wurden die Baseline-Charakteristika mit den Werten, die im Rahmen der Abschlussuntersuchung nach sechs Monaten bestimmt wurden, verglichen. Bei Normalverteilung fand der T-Test für verbundene Stichproben Anwendung, bei Nicht-Normalverteilung dagegen der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest. Es wurde bei allen Verfahren ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

**Ergebnisse:** 267 von 362 Teilnehmern (Drop-Out-Rate 24 %) beendeten das Projekt und wurden bei der Auswertung berücksichtigt. Die durchschnittliche  $VO_{2peak}$  betrug zur Eingangsuntersuchung  $22,1 \pm 5,8 \frac{ml}{min \times kg}$  und konnte statistisch signifikant um  $0,7 \pm 3,4 \frac{ml}{min \times kg}$  verbessert werden (95%-KI [0,2; 1,2];  $p = 0,001$ ). Während sich der Adiponectinspiegel nicht signifikant veränderte, sank die CRP-Konzentration von  $0,9 \pm 1,9$  mg/dl auf  $0,5 \pm 1,4$  mg/dl (95%-KI [-0,6; 0,1];  $p = 0,013$ ). Die übergewichtigen Teilnehmer ( $n = 212$ ), deren durchschnittlicher BMI zur V1 bei  $30,0 \pm 4,0 \frac{kg}{m^2}$  lag, konnten sowohl BMI ( $-0,6 \pm 1,3 \frac{kg}{m^2}$ ; 95%-KI [-0,78; -0,43];  $p < 0,001$ ) als auch Bauchumfang ( $-2 \pm 5$  cm; 95%-KI [3; -1];  $p < 0,001$ ) und

Körperfett ( $-0,5 \pm 3,2$  %; 95%-KI [-1,0; -0,0];  $p = 0,038$ ) deutlich reduzieren. Bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz ( $n = 162$ ) konnte der HbA1c um 0,1 % gesenkt werden (95%-KI [-0,3; -0,0];  $p = 0,023$ ), der HOMA-Score veränderte sich bei den nicht-insulinpflichtigen Diabetikern dagegen nicht wesentlich. Von 38 insulinpflichtigen Diabetikern konnten elf nach der Trainingsintervention vollständig auf Insulin verzichten und bei elf weiteren Patienten konnte die tägliche Insulingesamtdosis reduziert werden ( $p < 0,001$ ), der HbA1c blieb trotzdem konstant.

Die Korrelation der Verbesserung der Fitness mit der Modifikation der genannten Parameter war stets gering ( $r < 0,35$ ).

**Zusammenfassung:** Auch außerhalb von optimalen Studienbedingungen kann aerobes Intervalltraining moderater Intensität (MIIT) als Interventionsform in einem bevölkerungsbezogenen Setting angewendet werden. Die positiven Effekte auf Fitness und kardiometabolische Parameter unterstreichen die Wirksamkeit. Ein vielversprechender Erfolg war die Reduktion der Insulindosis bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes, was einen wichtigen Ausgangspunkt für zukünftige Studien und Projekte darstellt.

## Abstract (English)

**Introduction:** Many research studies have already shown the positive effects of aerobic interval training on weight loss and cardiometabolic parameters in patients with CAD and/or type 2 diabetes. The positive results of diverse clinical trials have to be translated in a population based setting. Therefore, the Department of Prevention, Rehabilitation and Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar Munich, started a secondary prevention project in cooperation with Germany's biggest health insurance company, named "Techniker Krankenkasse", in March 2011.

**Materials and methods:** Patients with CAD and/or type 2 diabetes took part on a six month lasting supervised interval training with moderate intensity (MIIT, 50 – 80 % of  $VO_{2peak}$ ). Exercise training was performed in ten different cooperating rehabilitation centers and additionally, patients were asked to do home based training to achieve three to five sessions per week. Primary outcome was to improve cardiorespiratory fitness ( $VO_{2peak}$ ), secondarily, the influence of the exercise trial to adiponectin- and CRP-Level was examined. Reduction of BMI, waist circumference and body fat percentage among the overweight people ( $BMI \geq 25.0 \frac{kg}{m^2}$ ) were further aims of the project. The effect of physical activity to glucose metabolism in patients with impaired glucose tolerance and diabetes ( $HbA1c \geq 5.7 \%$ ) was explored by measuring HbA1c and HOMA-Score as well as documentation of the daily injected insulin dose. Statistical analysis was performed with the programme IBM SPSS Statistics, Version 23. Intra-group differences before and after training intervention were assessed with a t-test for dependent samples if data was normal distributed, if not, Wilcoxon-signed-rank-test was used. As significance level we defined a p-value < 0.05.

**Results:** 267 patients (drop-out rate 24 %) completed the program and were included in data analysis. An average  $VO_{2peak}$  of  $22.1 \pm 5.8 \frac{ml}{min \times kg}$  was measured at the beginning of the trial and a significant improvement of  $0.7 \pm 3.4 \frac{ml}{min \times kg}$  has been detected after training intervention (95%-CI [0.2; 1.2];  $p < 0.001$ ). No major changes could be observed among adiponectin level, whereas CRP-concentration dropped from  $0.9 \pm 1.9$  mg/dl to  $0.5 \pm 0.4$  mg/dl (95%-CI [-0.6; 0.1];  $p = 0.013$ ). The overweight people ( $n = 212$ ) with a mean BMI of  $30.0 \pm 4.0 \frac{kg}{m^2}$  before onset of the study could significantly reduce BMI ( $-0.6 \pm 1.3 \frac{kg}{m^2}$ ; 95%-CI [-0.8; -0.4];  $p < 0,001$ ) and waist circumference ( $-2 \pm 5$  cm; 95%-CI [-3; -1];  $p < 0.001$ ) as well as body fat percentage ( $-0.5 \pm 3.2 \%$ ; 95%-CI [-1.0; -0.0];  $p = 0.038$ ). In patients with impaired glucose tolerance ( $n = 162$ ) HbA1c decreased from a baseline-value of 6.6 % to 6.4 % (95%-CI [-0.3; -0.0];  $p = 0.023$ ), no relevant modification of HOMA-Score in non-insulin dependent diabetics could be found. After six month exercise training eleven of originally 38 insulin-

dependent patients abstained from insulin, other eleven diabetics could reduce their daily injected insulin dose ( $p < 0.001$ ), while HbA1c remained still constant.

Correlation between improvement of cardiorespiratory fitness and modification of the named parameters was always slight ( $r_{\text{Pearson}} < 0.35$ ).

**Conclusion:** Aerobic interval training with moderate intensity (MIIT) is suitable for routine medical counselling with an acceptable drop-out rate. The positive effects of the intervention on fitness and cardiometabolic parameters show that interval training in community-based setting is applicable. A promising success was the reduction of insulin dose in insulin-dependent patients, which is an important starting point for future investigations and randomized trials.

## Literaturverzeichnis

Abholz, H.-H., Egidi, G., Gries, F. A., Haller, N., Landgraf, R., Matthaei, S., Müller, U. A., Spranger, J., Suchowerskyj, A. & Toeller, M. (2013). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Last update: November 2014. Available from: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de). [cited: 10/10/2015]. doi: 10.6101/AZQ/000213

Ades, P. A. (2001). Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*, 345(12), 892 - 902. doi: 10.1056/NEJMra001529.

Alkahtani, S. A., King, N. A., Hills, A. P. & Byrne, N. M. (2013). Effect of interval training intensity on fat oxidation, blood lactate and the rate of perceived exertion in obese men. *SpringerPlus*, 2, 532 - 541. doi: 10.1186/2193-1801-2-532.

Ashen, M. D. & Blumenthal, R. S. (2005). Low HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med*, 353(12), 1252 - 1260. doi: 10.1056/NEJMc044370.

Bassi, D., Mendes, R. G., Arakelian, V. M., Caruso, F. C. R., Cabiddu, R., Júnior, J. C. B., Arena, R. & Borghi-Silva, A. (2016). Potential Effects on Cardiorespiratory and Metabolic Status After a Concurrent Strength and Endurance Training Program in Diabetes Patients — a Randomized Controlled Trial. *Sports Medicine - Open*, 2(1), 31. doi: 10.1186/s40798-016-0052-1.

Beaver, W. L., Wasserman, K. & Whipp, B. J. (1986). A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*, 60(6), 2020 - 2027. doi: 10.1152/jappl.1986.60.6.2020.

Berg, A. (2003). Körperliche Aktivität und Übergewicht - was können Sport und Bewegung leisten? *Aktuel Ernähr Med*, 28(5), 292 - 299. doi: 10.1055/s-2003-42515.

Berg, A., Bischoff, S., Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Hauner, H., Heintze, C., Kanthak, U., Kunze, D., Stefan, N., Teufel, M., Wabitsch, M. & Wirth, A. (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas", 2. Auflage. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) & Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM). Last update: 2011 - 2014. Available from: <http://www.adipositas-gesellschaft.de>. [cited: 01/11/2016].

Berg, A., Frey, I., Baumstark, M., Halle, M. & Keul, J. (1994). Physical Activity and Lipoprotein Lipid Disorders. *Sports Med*, 17(1), 6 - 21. doi: 10.2165/00007256-199417010-00002.

Bjarnason-Wehrens, B., Schulz, O., Gielen, S., Halle, M., Dürsch, M., Hambrecht, R., Lowis, H., Kindermann, W., Schulze, R. & Rauch, B. (2009). Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clin Res Cardiol Suppl*, 4(3), 1 - 44. doi: 10.1007/s11789-009-0078-8.

Blüher, M. (2014). Das Fettgewebe – ein endokrines Organ. *Der Internist*, 55(6), 687 - 698. doi: 10.1007/s00108-014-3456-3.

Boulé, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A. & Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*, 286(10), 1218 - 1227. doi: 10.1001/jama.286.10.1218.

Boulé, N. G., Kenny, G. P., Haddad, E., Wells, G. A. & Sigal, R. J. (2003). Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 46(8), 1071 - 1081. doi: 10.1007/s00125-003-1160-2.

Boulé, N. G., Weisnagel, S. J., Lakka, T. A., Tremblay, A., Bergman, R. N., Rankinen, T., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Rao, D. C. & Bouchard, C. (2005). Effects of Exercise Training on Glucose Homeostasis. The HERITAGE Family Study. *Diabetes Care*, 28(1), 108 - 114. doi: 10.2337/diacare.28.1.108.

Britten, M. & Schächinger, V. (1998). Bedeutung der Endothelfunktion für ischämische Manifestationen der koronaren Atherosklerose. *Herz*, 23(2), 97-105. doi: 10.1007/BF03044540.

Carnagarin, R., Dharmarajan, A. M. & Dass, C. R. (2015). Molecular aspects of glucose homeostasis in skeletal muscle – A focus on the molecular mechanisms of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol*, 417, 52 - 62. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.004.

Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Ž., Riccardi, G., Taskinen, M.-R., Tokgozoglu, L., Verschuren, M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A. & Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 37, 2999 - 3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.

Chan, D. C., Barrett, P. H. R. & Watts, G. F. (2006). Recent studies of lipoprotein kinetics in the metabolic syndrome and related disorders. *Curr Opin Lipidol*, 17, 28 - 36. doi: 10.1097/01.mol.0000199815.46720.ca

Conraads, V. M., Pattyn, N., De Maeyer, C., Beckers, P. J., Coeckelberghs, E., Cornelissen, V. A., Denollet, J., Frederix, G., Goetschalckx, K., Hoymans, V. Y., Possemiers, N., Schepers, D., Shivalkar, B., Voigt, J.-U., Van Craenenbroeck, E. M. & Vanhees, L. (2015). Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol*, 179, 203 - 210. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.155

Després, J. P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A. & Bouchard, C. (1990). Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*, 10(4), 497 - 511. doi: 10.1161/01.atv.10.4.497.

Dietz, R. & Rauch, B. (2003). Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol*, 92(6), 501 - 521. doi: 10.1007/s00392-003-0960-1.

Durstine, J. L., Grandjean, P., Davis, P., Ferguson, M., Alderson, N. & DuBose, K. (2001). Blood Lipid and Lipoprotein Adaptations to Exercise. *Sports Med*, 31(15), 1033 - 1062. doi: 10.2165/00007256-200131150-00002.

Emanuelli, B., Vienberg, S. G., Smyth, G., Cheng, C., Stanford, K. I., Arumugam, M., Michael, M. D., Adams, A. C., Kharitonov, A. & Kahn, C. R. (2014). Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. *J Clin Invest*, 124(2), 515 - 527. doi: 10.1172/JCI67353.

Fedewa, M. V., Hathaway, E. D. & Ward-Ritacco, C. L. (2016). Effect of exercise training on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med*, 51(8), 670 - 676. doi: 10.1136/bjsports-2016-095999.

Fletcher, G. F., Balady, G. J., Amsterdam, E. A., Chaitman, B., Eckel, R., Fleg, J., Froelicher, V. F., Leon, A. S., Piña, I. L., Rodney, R., Simons-Morton, D. A., Williams, M. A. & Bazzarre, T. (2001). Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 104(14), 1694 - 1740. doi: 10.1161/hc3901.095960.

Folsom, A. R., Caspersen, C. J., Taylor, H. L., Jacobs, D. R., Luepker, R. V., Gomez-Marín, O., Gillum, R. F. & Blackburn, H. (1985). Leisure time physical activity and its relationship to coronary risk factors in a population-based sample: The Minnesota Heart Survey. *Am J Epidemiol*, 121(4), 570 - 579. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114035

Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations University, World Health Organization. (2004). Human energy requirements: Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation: Rome, 17 - 24 October 2001. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Available from: <http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/9251052123/en/>. [cited: 10/11/2015].

Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R. & Sakamoto, Y. (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*, 72(3), 694 - 701. doi: 10.1093/ajcn/72.3.694

Gotto Jr, A. M. (2007). Role of C-Reactive Protein in Coronary Risk Reduction: Focus on Primary Prevention. *Am J Cardiol*, 99(5), 718 - 725. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.026.

Halle, M., Kemmer, F.-W., Stumvoll, M., Thurm, U. & Zimmer, P. (2008). Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus - Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. F.-W. Scherbaum, T. Haak. Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Bewegung\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Bewegung_2008.pdf). [cited: 07/06/2016]

Hambrecht, R., Wolf, A., Gielen, S., Linke, A., Hofer, J., Erbs, S., Schoene, N. & Schuler, G. (2000). Effect of Exercise on Coronary Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 342(7), 454 - 460. doi: 10.1056/NEJM200002173420702.

Hauner, H. & Berg, A. (2000). Körperliche Bewegung zur Prävention und Behandlung der Adipositas. *Dtsch Arztebl*, 97(12), 768 - 774. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=22177>.

Hauser, K. (2012). Membranlipide. In: J. Rassow, K. Hauser, R. Netzker & R. Deutzmann. Biochemie - 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG: 329 - 341.

Herbert, P., Grace, F. M. & Sculthorpe, N. F. (2015). Exercising Caution: Prolonged Recovery from a Single Session of High-Intensity Interval Training in Older Men. *J Am Geriatr Soc*, 63(4), 817 - 818. doi: 10.1111/jgs.13365.

Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., Iwahashi, H., Kuriyama, H., Ouchi, N., Maeda, K., Nishida, M., Kihara, S., Sakai, N., Nakajima, T., Hasegawa, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., Hanafusa, T. & Matsuzawa, Y. (2000). Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(6), 1595 - 1599. doi: 10.1161/01.atv.20.6.1595.

Hunter, S. J. & Garvey, W. T. (1998). Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med*, 105(4), 331 - 345. doi: 10.1016/S0002-9343(98)00300-3.

Iestra, J. A. R., Kromhout, D. M. P. H. P., van der Schouw, Y. T. P., Grobbee, D. E. M. D. P., Boshuizen, H. C. P. & van Staveren, W. A. P. (2005). Effect Size Estimates of Lifestyle and Dietary Changes on All-Cause Mortality in Coronary Artery Disease Patients: A Systematic Review. *Circulation*, 112(6), 924 - 934. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503995.

Jiménez-Pavón, D. & Lavie, C. J. (2017). High-intensity intermittent training versus moderate-intensity intermittent training: is it a matter of intensity or intermittent efforts? *Br J Sports Med*, 51(18), 1319 - 1320. doi: 10.1136/bjsports-2016-097015.

Kaptoge, S., Di Angelantonio, E. & Pennells, L. (2012). C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med*, 367(14), 1310 - 1320. doi: 10.1056/NEJMoa1107477.

Keteyian, S. J., Brawner, C. A., Savage, P. D., Ehrman, J. K., Schairer, J., Divine, G., Aldred, H., Ophaug, K. & Ades, P. A. (2008). Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*, 156(2), 292 - 300. doi: 10.1016/j.ahj.2008.03.017.

Keteyian, S. J., Hibner, B. A., Bronsteen, K., Kerrigan, D., Aldred, H. A., Reasons, L. M., Saval, M. A., Brawner, C. A., Schairer, J. R., Thompson, T. M. S., Hill, J., McCulloch, D. & Ehrman, J. K. (2014). Greater Improvement in Cardiorespiratory Fitness Using Higher-Intensity Interval Training in the Standard Cardiac Rehabilitation Setting. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 34(2), 98 - 105. doi: 10.1097/hcr.0000000000000049.

Khalili, M., Sabouhi, F., Abazari, P. & Aminorroaya, A. (2016). Comparing the quality of life in insulin recipient and refusal patients with type 2 diabetes. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 21(4), 351 - 356. doi: 10.4103/1735-9066.185571.

Knops, M. & Doehner, W. (2012). Insulinresistenz bei Herzinsuffizienz: Pathophysiologie, Messmethoden, Therapie. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, 21, 295 - 306.

Koenig, W., Khuseyinova, N., Baumert, J., Meisinger, C. & Löwel, H. (2006). Serum Concentrations of Adiponectin and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease in Apparently Healthy Middle-Aged Men: Results From the 18-Year Follow-Up of a Large Cohort From Southern Germany. *J Am Coll Cardiol*, 48(7), 1369 - 1377. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.053.

Kotseva, K., De Bacquer, D., De Backer, G., Rydén, L., Jennings, C., Gyberg, V. & Abreu, A. (2016). Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*, 23(18), 2007 - 2018. doi: 10.1177/2047487316667784.

Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., Knetzger, K. J., Wharton, M. B., McCartney, J. S., Bales, C. W., Henes, S., Samsa, G. P., Otvos, J. D., Kulkarni, K. R. & Slentz, C. A. (2002). Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. *N Engl J Med*, 347(19), 1483 - 1492. doi: 10.1056/NEJMoa020194.

Leon, A. S., Franklin, B. A., Costa, F., Balady, G. J., Berra, K. A., Stewart, K. J., Thompson, P. D., Williams, M. A. & Lauer, M. S. (2005). Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in Collaboration With the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*, 111(3), 369 - 376. doi: 10.1161/01.cir.0000151788.08740.5c.

Leon, A. S. & Sanchez, O. A. (2001). Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*, 33(6), 502 - 515. doi: [http://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2001/06001/Response\\_of\\_blood\\_lipids\\_to\\_exercise\\_training.21.aspx](http://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2001/06001/Response_of_blood_lipids_to_exercise_training.21.aspx).

Leyk, D., Rüter, T., Wunderlich, M., Heiß, A., Kuchmeister, G., Piekarski, C. & Löllgen, H. (2008). Sportaktivität, Übergewichtsprävalenz und Risikofaktoren. *Dtsch Arztebl*, 105(46), 793 - 800. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=62785>.

Li, J. & Siegrist, J. (2012). Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease - A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health*, 9(2), 391 - 407. doi: 10.3390/ijerph9020391.

Lim, S. & Meigs, J. B. (2013). Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol*, 169(3), 166 - 176. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.077.

Linke, A., Erbs, S. & Hambrecht, R. (2006). Exercise and the Coronary Circulation - Alterations and Adaptations in Coronary Artery Disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 48(4), 270 - 284. doi: 10.1016/j.pcad.2005.10.001

Lohr, R., Hauke, D. & Lechner, A. (2012). Beginn und Dosisanpassung einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) beim Erwachsenen. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, 5(3), 20 - 24. Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/10875.pdf>.

Mattusch, F., Dufaux, B., Heine, O., Mertens, I. & Rost, R. (2000). Reduction of the Plasma Concentration of C-Reactive Protein Following Nine Months of Endurance Training. *Int J Sports Med*, 21(1), 21 - 24. doi: 10.1055/s-2000-8852.

McTiernan, A., Sorensen, B., Irwin, M. L., Morgan, A., Yasui, Y., Rudolph, R. E., Surawicz, C., Lampe, J. W., Lampe, P. D., Ayub, K. & Potter, J. D. (2007). Exercise Effect on Weight and Body Fat in Men and Women. *Obesity*, 15(6), 1496 - 1512. doi: 10.1038/oby.2007.178.

Mensink, G. (2003). Bundes-Gesundheitssurvey: Körperliche Aktivität. Robert-Koch-Institut. Last update: Available from: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?id=239>. [cited: 10/10/2015]. doi: 10.25646/3129

Mensink, G., Deketh, M., Mul, M. D. M., Schuit, A. J. & Hoffmeister, H. (1996). Physical Activity and Its Association with Cardiovascular Risk Factors and Mortality. *Epidemiology*, 7(4), 391 - 397. doi: <https://www-jstor-org.eaccess.ub.tum.de/stable/3702057>

Mensink, M., Blaak, E. E., Corpeleijn, E., Saris, W. H., de Bruin, T. W. & Feskens, E. J. (2003). Lifestyle Intervention According to General Recommendations Improves Glucose Tolerance. *Obes Res*, 11(12), 1588 - 1596. doi: 10.1038/oby.2003.211.

Monzillo, L. U., Hamdy, O., Horton, E. S., Ledbury, S., Mullooly, C., Jarema, C., Porter, S., Ovalle, K., Moussa, A. & Mantzoros, C. S. (2003). Effect of Lifestyle Modification on Adipokine Levels in Obese Subjects with Insulin Resistance. *Obes Res*, 11(9), 1048 - 1054. doi: 10.1038/oby.2003.144.

Nolan, C. J., Damm, P. & Prentki, M. (2011). Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*, 378(9786), 169 - 181. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60614-4.

Pattyn, N., Coeckelberghs, E., Buys, R., Cornelissen, V. A. & Vanhees, L. (2014). Aerobic Interval Training vs. Moderate Continuous Training in Coronary Artery Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*, 44(5), 687 - 700. doi: 10.1007/s40279-014-0158-x.

Pavlou, K. N., Krey, S. & Steffee, W. P. (1989). Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr*, 49(5), 1115 - 1123. doi: 10.1093/ajcn/49.5.1115.

Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Ž., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germano, G., Hobbs, R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., Ryden, L., Scherer, M., Syv anne, M., Scholte Op Reimer, W. J. M., Vrints, C., Wood, D., Zamorano, J. L., Zannad, F., Cooney, M. T., Bax, J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, Ž., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Funck-Brentano, C., Sirnes, P. A., Aboyans, V., Ezquerra, E. A., Baigent, C., Brotons, C., Burell, G., Ceriello, A., De Sutter, J., Deckers, J., Del Prato, S., Diener, H.-C., Fitzsimons, D., Fras, Z., Hambrecht, R., Jankowski, P., Keil, U., Kirby, M., Larsen, M. L., Mancia, G., Manolis, A. J., McMurray, J., Paj ak, A., Parkhomenko, A., Rallidis, L., Rigo, F., Rocha, E., Ruilope, L. M., van der Velde, E., Vanuzzo, D., Viigimaa, M., Volpe, M., Wiklund, O. & Wolpert, C. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 33(13), 1635 - 1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.

Pilz, H. (2004). Endothel- Endotheldysfunktion- Hypertonie. *Journal f ur Hypertonie*, 8(Sonderheft 1), 11 - 15. doi: <https://www.kup.at/kup/pdf/3944.pdf>.

Plaisance, E. P. & Grandjean, P. W. (2006). Physical Activity and High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Sports Med*, 36(5), 443 - 458. doi: 10.2165/00007256-200636050-00006.

Podbielska, H., Madziarska, K. & Demczuk-Włodarczyk, E. (2014). Quality of life of people suffering from the diabetes type 2 – examination of the influence of various factors to prevent complications. *EPMA Journal*, 5(1), 72. doi: 10.1186/1878-5085-5-s1-a72.

Racil, G., Ben Ounis, O., Hammouda, O., Kallel, A., Zouhal, H., Chamari, K. & Amri, M. (2013). Effects of high vs. moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females. *Eur J Appl Physiol*, 113(10), 2531 - 2540. doi: 10.1007/s00421-013-2689-5.

Rassow, J. (2012). Lipoproteine: Transport von Lipiden im Blut. In: J. Rassow, K. H., R. Netzker & R. Deutzmann. *Biochemie - 3. Auflage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG: 243 - 248.

Rohlfing, C. W., Hsiao-Mei; Little, Randie; England, Jack; Tennil, Alethea; Goldstein, David. (2002). Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA1c. *Diabetes Care*, 25(2), 275-278. doi.

Rowan, C. P., Riddell, M. C., Gledhill, N. & Jamnik, V. K. (2017). Aerobic Exercise Training Modalities and Prediabetes Risk Reduction. *Med Sci Sports Exerc*, 49(3), 403 - 412. doi: 10.1249/mss.0000000000001135.

Rydén, L., Grant, P. J., Anker, S. D., Berne, C., Cosentino, F., Danchin, N., Deaton, C., Escaned, J., Hammes, H.-P., Huikuri, H., Marre, M., Marx, N., Mellbin, L., Ostergren, J., Patrono, C., Seferovic, P., Uva, M. S., Taskinen, M.-R., Tendera, M., Tuomilehto, J., Valensi, P., Zamorano, J. L., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, Ç., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., De Backer, G., Sirnes, P. A., Ezquerra, E. A., Avogaro, A., Badimon, L., Baranova, E., Baumgartner, H., Betteridge, J., Ceriello, A., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Gulba, D. C., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kjekshus, J. K., Knuuti, J., Kolh, P., Lev, E., Mueller, C., Neyses, L., Nilsson, P. M., Perk, J., Ponikowski, P., Reiner, Ž., Sattar, N., Schächinger, V., Scheen, A., Schirmer, H., Strömberg, A., Sudzhaeva, S., Tamargo, J. L., Viigimaa, M., Vlachopoulos, C. & Xuereb, R. G. (2013). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 34(39), 3035 - 3087. doi: 10.1093/eurheartj/eh108.

Schauder, P. & Koch, H. (2006). Facetten und Ziele der Prävention. In: P. Schauder, H. Berthold, H. Eckel & G. Ollenschläger. *Zukunft sichern: Senkung der Zahl chronisch Kranker: Verwirklichung einer realistischen Utopie*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag: 30 - 38.

Schnell-Inderst, P., Schwarzer, R., Göhler, A., Grandi, N., Grabein, K., Stollenwerk, B., Klauss, V., Wasem, J. & Siebert, U. (2009). Stellenwert des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP) als Marker für Herzinfarktgefährdung. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Last update: Available from: [https://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta216\\_bericht\\_de.pdf](https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta216_bericht_de.pdf). [cited: 15/10/2015]. doi: 10.3205/hta000068L

Seidel, D. (1993). Risikofaktoren der Arteriosklerose. Unterschiedliche Profile- unterschiedliche Mechanismen? *Zeitschrift für Kardiologie*, 82(5), 33 - 37. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8154160?dopt=Abstract>.

Seo, J.-W., Yang, E.-J., Yoo, K.-H. & Choi, I.-H. (2015). Macrophage Differentiation from Monocytes Is Influenced by the Lipid Oxidation Degree of Low Density Lipoprotein. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1 - 10. doi: 10.1155/2015/235797.

Sesso, H. D., Paffenbarger, R. S. & Lee, I.-M. (2000). Physical Activity and Coronary Heart Disease in Men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*, 102(9), 975 - 980. doi: 10.1161/circ.102.9.975.

Shephard, R. J. & Balady, G. J. (1999). Exercise as Cardiovascular Therapy. *Circulation*, 99(7), 963 - 972. doi: 10.1161/circ.99.7.963.

Shinji, S., Shigeru, M., Ryusei, U., Mitsuru, M. & Shigehiro, K. (2007). Adherence to a Home-Based Exercise Program and Incidence of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Patients. *Int J Sports Med*, 28(10), 877 - 879. doi: 10.1055/s-2007-964967.

Snowling, N. J. & Hopkins, W. G. (2006). Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients - A meta-analysis. *Diabetes Care*, 29(11), 2518 - 2527. doi: 10.2337/dc06-1317.

Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H. & Pfeiffer, A. F. H. (2003). Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 361(9353), 226 - 228. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12255-6.

Strydom, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Rosenfeld, M. E., Schwartz, C. J., Wagner, W. D. & Wissler, R. W. (1995). A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92(5), 1355 - 1374. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355.

Statistisches Bundesamt (2017a). Gesundheit: Krankheitskosten, Fachserie 12 Reihe 7.2 - Ausgabe 2015. Statistisches Bundesamt. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten.html>. [cited: 08/01/2018].

Statistisches Bundesamt (2017b). Gesundheit: Todesursachen in Deutschland, Fachserie 12 Reihe 4 - Ausgabe 2015. Statistisches Bundesamt. Last update: 10/03/2017. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>. [cited: 08/01/2018].

Stefani, L., Maone, A., Mascherini, G., Sacciatì, I., Corsani, I., Gilardetti, A., Ciullini, G. & Galanti, G. (2011). Efficacy and educational role of a daily employment of the accelerometer to improve life style in overweight-hypertensive population. *Health*, 3(3), 141-145. doi: 10.4236/health.2011.33026

Stumvoll, M., Goldstein, B. J. & van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 365(9467), 1333 - 1346. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X.

Swardfager, W., Herrmann, N., Cornish, S., Mazereeuw, G., Marzolini, S., Sham, L. & Lanctôt, K. L. (2012). Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J*, 163(4), 666 - 676. doi: 10.1016/j.ahj.2011.12.017.

Szmitko, P. E., Teoh, H., Stewart, D. J. & Verma, S. (2007). Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(4), 1655 - 1663. doi: 10.1152/ajpheart.01072.2006.

Taylor, A. (2001). Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metabol Clin North Am*, 30(4), 983 - 997. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70223-1.

Taylor, R. S., Brown, A., Ebrahim, S., Jolliffe, J., Noorani, H., Rees, K., Skidmore, B., Stone, J. A., Thompson, D. R. & Oldridge, N. (2004). Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 116(10), 682 - 692. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.01.009.

Thompson, P., Buchner, D., Pina, I., Balady, G., Williams, M. A., Marcus, B. H., Berra, K., Blair, S., Costa, F., Franklin, B., Fletcher, G., Gordon, N., Pate, R., Rodriguez, B., Yancey, A. & Wenger, N. (2003). Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 107(24), 3109 - 3116. doi: 10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77.

Thorogood, A., Mottillo, S., Shimony, A., Filion, K. B., Joseph, L., Genest, J., Pilote, L., Poirier, P., Schiffrin, E. L. & Eisenberg, M. J. (2011). Isolated Aerobic Exercise and Weight Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med*, 124(8), 747 - 755. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.02.037.

Thorup, C. B., Grønkjær, M., Spindler, H., Andreasen, J. J., Hansen, J., Dinesen, B. I., Nielsen, G. & Sørensen, E. E. (2016). Pedometer use and self-determined motivation for walking in a cardiac telerehabilitation program: a qualitative study. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 8(24), 1 - 13. doi: 10.1186/s13102-016-0048-7.

Tsimikas, S. & Miller, Y. I. (2011). Oxidative modification of lipoproteins: mechanisms, role in inflammation and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*, 17(1), 27 - 37. doi: 10.2174/138161211795049831.

Tudor-Locke, C., Craig, C. L., Aoyagi, Y., Bell, R. C., Croteau, K. A., De Bourdeaudhuij, I., Ewald, B., Gardner, A. W., Hatano, Y., Lutes, L. D., Matsudo, S. M., Ramirez-Marrero, F. A., Rogers, L. Q., Rowe, D. A., Schmidt, M. D., Tully, M. A. & Blair, S. N. (2011). How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 8(80), 1 - 19. doi: 10.1186/1479-5868-8-80.

Turner, R. C., Holman, R. R., Cull, C. A., Stratton, I. M., Matthews, D. R., Frighi, V., Manley, S. E., Neil, A., McElroy, H., Wright, D., Kohner, E., Fox, C. & Hadden, D. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131), 837 - 853. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.

Veiraiah, A. (2005). Hyperglycemia, Lipoprotein Glycation, and Vascular Disease. *Angiology*, 56(4), 431 - 438. doi: 10.1177/000331970505600411.

Wahid, A., Manek, N., Nichols, M., Kelly, P., Foster, C., Webster, P., Kaur, A., Friedemann Smith, C., Wilkins, E., Rayner, M., Roberts, N. & Scarborough, P. (2016). Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 5(9), 1 - 12. doi: 10.1161/JAHA.115.002495.

Wallace, T. L., Jonathan; Matthews, David. (2004). Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487-1495. doi.

Wei, M. M., Gibbons, L., Kampert, J., Nichaman, M. & Blair, S. (2000). Low Cardiorespiratory Fitness and Physical Inactivity as Predictors of Mortality in Men with Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*, 132(8), 605 - 611. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10766678>.

Weston, K. S., Wisloff, U. & Coombes, J. S. (2014). High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 48(16), 1227 - 1234. doi: 10.1136/bjsports-2013-092576.

Whelton, S., Chin, A., Xin, X. & He, J. (2002). Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med*, 136(7), 493 - 503. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11926784>.

World Health Organization (2010). Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>. [cited: 22/03/2017].

Wright, A., Cull, C., Holman, R. & Turner, R. (1998). United kingdom prospective diabetes study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*, 128(3), 165 - 175. doi: 10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00001.

Yang, W.-S., Lee, W.-J., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chao, C.-L., Chen, C.-L., Tai, T.-Y. & Chuang, L.-M. (2001). Weight Reduction Increases Plasma Levels of an Adipose-Derived Anti-Inflammatory Protein, Adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(8), 3815 - 3819. doi: 10.1210/jcem.86.8.7741.

Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J. & Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937 - 952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

Zeiger, A. M. (1996). Endothelial vasodilator dysfunction: Pathogenetic link to myocardial ischaemia or epiphenomenon? *Lancet*, 348(Suppl. 1), 10 - 12. doi: 10.1016/S0140-6736(96)98004-6.

# Wissenschaftlicher Beitrag in der internationalen Fachöffentlichkeit

Vortrag auf dem International Student Congress of (bio)Medical Sciences (ISCOMS), June 6<sup>th</sup> – 9<sup>th</sup> 2017

**Title: Transferring a high intensity interval training protocol to a population-based setting for improving glucose control and functional capacity in patients with diabetes**

**Authors:** Marisa Geisberger (1), Katrin Esefeld (1), Martin Halle (1, 2, 3), Sebastian Knapp (1), Jeffrey W Christle (1, 4), Alessandra Boscheri (1)

(1) Department of Preventive and Rehabilitative Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich

(2) DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Munich, Germany

(3) Else-Kröner-Fresenius-Zentrum, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany

(4) Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Stanford University

**Field of research:** Sports Cardiology, Diabetes, Secondary Prevention

**Introduction:** Small randomized controlled trials have observed the positive effects of high intensity interval training (HIIT) on glucose homeostasis and functional capacity in patients with type 2 diabetes (T2D). These have not yet been replicated in larger studies. Among others, secondary prevention programs have shown great interest in HIIT. The current trial examines the transferability of HIIT in a secondary preventive population-based setting for patients with T2D

**Materials and methods:** The intervention consisted of a six-month modified HIIT program, e.g. three sessions per week for 40 minutes, with exercise intensities up to 80% of  $VO_{2peak}$ . Additionally, patients were asked to perform moderate intensity endurance exercise (50-60% of  $VO_{2peak}$ ) for up to 60 minutes at home in order to achieve three to five training sessions per week. Participants were considered to be adherent if they completed 70% of the possible exercise sessions. Main outcomes were change in peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) measured by cardiopulmonary exercise testing and HbA1c measured by routine blood sample analysis. Statistical analyses were performed with SPSS Statistics, Version 23. Differences between baseline and post-intervention were assessed with t-test for dependent samples.

**Results:** 228 patients were included, of which 162 patients (74%) completed the program per-protocol.  $VO_{2peak}$  improved from  $21.4 \pm 5.8$  to  $22.1 \pm 5.6$  ml/kg/min (95%-CI [0.188; 1.254];

p=0.008) and HbA1c dropped from  $6.57 \pm 0.93$  to  $6.43 \pm 1.12\%$  (95%-CI [-0.254; -0.019]; p=0.023). Patients with insulin-dependent diabetes (n=38) reduced daily injected insulin dosage from 42 IU to 26 IU (95%-CI [-24.327; -7.541]; p<0.001) while HbA1c remained constant ( $7.42 \pm 1.14$  vs.  $7.35 \pm 1.60\%$ ).

**Conclusion:** Six months of participation in HIIT at up to 80%  $VO_{2peak}$  is feasible for patients with T2D in a standard secondary preventive therapy setting, with adherence in the current study of 74%. Participants improved  $VO_{2peak}$  and HbA1c significantly, and patients on insulin therapy reduced daily dosage 38% while maintaining HbA1c levels. HIIT was effective for improving glucose homeostasis and functional capacity in patients with T2D.

**Key words:** Type 2 diabetes, interval training, population-based setting, cardiorespiratory fitness

(eingereicht am 25.01.2017, angenommen am 27.02.2017)

## Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle danke ich herzlich für das Thema und seine großzügige fachliche sowie persönliche Förderung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

- Frau Dr. Alessandra Boscheri für ihr stetes Interesse am Fortgang der vorliegenden Arbeit, ihre Unterstützung bei sämtlichen Fragestellungen und großzügige fachliche sowie persönliche Förderung,
- Fr. Dr. med. Katrin Esefeld, meiner Mentorin während der gesamten Dauer meiner Dissertation,
- Allen Mitarbeitern des Zentrums für Prävention und Sportmedizin für das gute Arbeitsklima und stete Hilfsbereitschaft,
- Herrn Dr. Bernhard Haller vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar, für die Hilfe bei statistischen Fragestellungen,
- Meinen Eltern für ihre großartige Unterstützung jeglicher Art während allen Phasen meiner Ausbildung.

## Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die hier vorgelegte Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

München, den 02.03.2018

---

Marisa Geisberger