Aus dem Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibnitz-Zentrum für Diabetes-Forschung
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für klinische Diabetologie
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Michael Roden

Hochintensives Intervalltraining bei Typ 2 Diabetes mellitus

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Lukas Bierwagen

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. Szendrödi, PhD

Zweitgutachter: Prof. Dr. Jung

Zusammenfassung

Hochintensives Intervalltraining ist als Lebensstilintervention bei T2D geeignet. Die Effizienz dieser Therapieform lässt sich in einer Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme und der maximalen Leistung nachweisen, welche bei Probanden mit T2D und glukosetoleranten Kontrollen vergleichbar ist. Verglichen mit Studien, die konventionelles Ausdauertraining einsetzten, ist HII-Training bei besserer Steigerung der kardiovaskulären Fitness weniger zeitaufwändig. Wir konnten nachweisen, dass diese Aussage auch auf Patienten mit T2D übertragbar ist. Eine Verbesserung der metabolischen Flexibilität nach einer HII-Trainingseinheit ließ sich nicht nachweisen. Von besonderer klinischer Relevanz ist die Beobachtung, dass sich durch HII-Training die Insulinsensitivität um mehr als 40% verbessern lässt und damit einem konventionellen Ausdauertraining mit mehr Zeitaufwand zumindest ebenbürtig ist. Zukünftige Trainingskonzepte für Patienten mit T2D sollten daher hochintensives Intervalltraining beinhalten.

Abkürzungsverzeichnis:

BG	-	Blutglukose
BMI	-	Body-Mass-Index
CI	-	Konfidenzintervall (oder „*confidence interval*“)
COPD	-	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ED	-	Effektivdosis
EKG	-	Elektrokardiogramm
FEV1	-	forciertes exspiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde
G_{ges}	-	gesamte Glukosezufuhr in Milligramm
G_{inf}	-	infundierte Glukose in Milligramm
GIR	-	Glukoseinfusionsrate in Milligramm pro Minute
G_{sc}	-	Space correction der Glukose im Blut in Milligramm
Hb	-	Hämoglobin
HbA1c	-	Hämoglobin A1c
HIIT	-	Hochintensives Intervalltraining
HOMA-R	-	Homeostasis Model Assessment
IFG	-	Erhöhte nüchtern Glukosewerte (“*impaired fasting glucose*“)
IGT	-	Eingeschränkte Glukosetoleranz (“*impaired glucose tolerance*“)
KG	-	Körpergewicht in Kilogramm
KHK	-	Koronare Herzkrankheit
LASIK	-	Laser-in-situ-Keratomileusis
MRT	-	Magnetresonanztomographie
OGTT	-	oraler Glukosetoleranztest
PAVK	-	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RQ	-	Respiratorischer Quotient

SC	-	Volumenkorrektur (“*Space Correction*”)
T2D	-	Typ 2 Diabetes
TIA	-	transitorisch ischämische Attacke
$V_{\cdot CO^2}$ / $V_{\cdot O^2}$	-	Volumen Kohlendioxid in Liter / Volumen Sauerstoff in Liter
W	-	Leistung in Watt
ΔRQ	-	metabolische Flexibilität

Inhalt

1 Einleitung 1

1.1 Physiologische Wirkung von Insulin 2

1.2 Pathologische Veränderung der Insulinwirkung 4

1.3 Quantifizierung der Insulinsensitivität 5

1.3.1 Oraler Glukosetoleranztest 5

1.3.2 Hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp 7

1.4 Physiologie der Mitochondrien 8

1.4.1 Messung der Effekte des T2D auf die Mitochondrien 8

1.5 Effekte von körperlichem Training bei T2D 9

1.5.1 Moderates Training versus Hochintensives Intervalltraining 12

2 Hypothesen 13

3 Studiendesign 14

3.1 Probandenauswahl 14

3.1.1 Einschlusskriterien 14

3.1.2 Ausschlusskriterien 15

3.2 Studienablauf 16

3.2.1 Voruntersuchung 16

3.2.2 Erstuntersuchung und Nachuntersuchung 18

3.2.3 Untersuchung am ersten und letzten Trainingstag 19

4 Methoden 20

4.1 Spiroergometrie 20

4.2 Oraler Glukosetoleranztest 21

4.3 Hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp 21

4.4 Indirekte Kalorimetrie 23

4.4.1 Insulinstimulation des Respiratorischen Quotienten 24

4.4.2 Berechnung der Stoffwechselsubstrate 25

4.5 Laboranalytik 27
4.5.1 Laktatwerte 27
4.5.2 Glykohämaglobinanteil im Blut 27
4.5.3 Blutglukose Konzentration 28
4.6 Hochintensives Intervalltraining 28
5 Ergebnisse 30
5.1 Probandencharakteristik zu Studienbeginn 30
5.2 Probandencharakteristik nach 12 Wochen HII-Training 30
5.3 Verhältnis des HbA1c zur initialen metabolischen Flexibilität 31
5.4 Ergebnisse der Untersuchung nach einer HII-Trainingseinheit 32
5.4.1 Veränderung der Metabolischen Flexibilität durch eine HII-Trainingseinheit 32
5.4.2 Veränderung der Insulinsensitivität nach einer Trainingseinheit 35
5.5 Ergebnisse nach 12 Wochen HII-Training 35
5.5.1 Maximale Leistung 36
5.5.2 Maximale Sauerstoffaufnahme 37
5.5.3 Veränderung des HbA1c nach 12 Wochen HII-Training 38
5.5.4 Veränderung der Metabolischen Flexibilität durch 12 Wochen HII-Training 38
5.5.5 Veränderung der Insulinsensitivität durch 12 Wochen HII-Training 39
6 Diskussion 41
6.1.1 Probandencharakteristik zu Studienbeginn 41
6.2 Probandencharakteristik nach 12 Wochen HII-Training 41
6.3 Verhältnis des HbA1c zur initialen metabolischen Flexibilität 42
6.4 Ergebnisse der Untersuchung nach einem Trainingstag 42
6.4.1 Veränderung der Metabolische Flexibilität durch eine Trainingseinheit 42
6.4.2 Berechnung des nichtoxidativen Glukoseverbrauchs 43
6.5 Ergebnisse nach 12 Wochen Hochintensivem Intervalltraining 45
6.5.1 Leistung und Sauerstoffaufnahme 45
6.5.2 HbA1c und Insulinsensitivität 45

7 Abbildungsverzeichnis 47

8 Tabellenverzeichnis 48

9 Quellen 49

1 Einleitung

Die Prävalenz von Adipositas in Europa steigt seit 30 Jahren an und hat inzwischen Werte von bis zu 60% der Männer und 46% der Frauen in Deutschland erreicht [1]. Häufig ist Adipositas mit Typ 2 Diabetes (T2D) assoziiert, sodass auch dessen Prävalenz seit 1998 um zwei Prozent auf 7,2% der 18 bis 79-jährigen angestiegen ist. Ergebnisse der KORA-Studie legen nahe, dass der Prozentsatz an unerkanntem T2D über 10% liegt [2]. Der Prozentsatz derer, die unter einem Prädiabetes leiden, wird auf bis zu 43% geschätzt [3]. Die Zahl der durch Übergewicht und seine Folgeerkrankungen in Deutschland Gestorbenen ist 2008 auf fast 48.000 im Jahr gestiegen [4]. Die Kosten für das Gesundheitswesen lagen 2008 bei 8,6 Mrd. Euro, wobei 44% auf Erkrankungen aus dem endokrinologischen Spektrum entfielen [5]. T2D ist durch einen erhöhten Glukosespiegel im Blut charakterisiert, der aus einer eingeschränkten Insulinwirkung resultiert. Schon bevor dieses dekompensierte Stadium erreicht ist, zeigt sich bei den Betroffenen eine erhöhte Insulinplasmakonzentration, ohne dass sie erhöhte Blutglukosewerte aufweisen. Dieser Zustand, kontinuierlich erhöhter Insulinkonzentration im Blut, geht der eigentlichen Erkrankung um Jahre voraus (Prädiabetes) und besteht auch in frühen Stadien des T2D weiter [6]. Erst im Verlauf erschöpfen sich die Betazellen des Pankreas und die Produktion des körpereigenen Insulins sistiert. Aus dem bis dato relativen Insulinmangel, der auf der reduzierten Insulinsensitivität beruht, entsteht in manchen Fällen ein absoluter Insulinmangel. Bisher konnte keine bedeutende Regeneration von Betazellen nachgewiesen werden, dieses Krankheitsstadium muss also als irreversible vollständige Ausprägung des T2D betrachtet werden.

Adipositas, Steatosis hepatis und die Insulinresistenz sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen [7]. All diese Erkrankungen werden durch zu hohe Kalorienzufuhr im Verhältnis zum Kalorienverbrauch hervorgerufen. Bei der Wertung dieser Risikofaktoren konnte Janssen in seiner Arbeit nachweisen, dass normalgewichtige Probanden mit T2D, die sich nicht sportlich betätigten, ein höheres kardiovaskuläres Risiko hatten als adipöse Sportler mit T2D [8]. Zusätzlich wirken sich die metabolischen Veränderungen durch die kontinuierlich erhöhten Insulinkonzentrationen im Prodromalstadium des T2D auf zellulärer Ebene stark auf den Lipidmetabolismus aus [9]. Der Skelettmuskel, ist nach der Nahrungsaufnahme, das Organ mit dem höchsten Anteil an der Glukoseaufnahme aus dem Blut [10]. Die Glukoseaufnahme in Skelettmuskelzellen beruht auf Glukosetransportern (GLUT4), die erst durch die Wirkung von Insulin an den Zellen aus Vesikeln in die Zellmembran integriert werden. Ist diese Aufnahme von Glukose gestört, steigt der Anteil der Glukoseverwertung, der durch die Leber bewältigt

werden muss. Das übermäßige Substratangebot an der Leber führt durch erhöhten Umsatz zu oxidativem Stress. Die durch oxidativen Stress freigesetzten Radikale begünstigen die Entstehung einer steatosis hepatis [11]. Auf die Aufnahme in die Zelle folgt, sowohl im Skelettmuskel, als auch in der Leber, der nicht oxidative Einbau in Glykogen zur Speicherung. Krebs et al. fassen zusammen, dass die Zufuhr von Proteinen und Fetten sich negativ auf den Transport und die Phosphorylierung von Glukose sowie die Synthese von Glykogen auswirkt [12]. Das Ausmaß dieser Veränderung des Metabolismus zu untersuchen ist Teil der aktuellen Forschung.

1.1 Physiologische Wirkung von Insulin

Will man die Folgen der erhöhten Insulinkonzentration in der Prodromalphase verstehen, muss man sich die Funktion des Insulins vor Auge führen. Der menschliche Körper muss sich ständig an seine sich verändernde Umgebung anpassen. So muss er auch bei inhomogene Zufuhr von Stoffwechselprodukten stets die Konzentration von Glukose im Blut in engen Grenzen halten, da die Erythrozyten und das Gehirn einzig auf Glukose als Energiequelle zurückgreifen. Das System der „schnellen Stoffwechselregulation“ [13] dient dem Erhalt der Homöostase zwischen Überangebot von Metaboliten und dem Unterangebot ebendieser. Bei einem Überangebot reagiert der Organismus mit vermehrt anabolen Reaktionen, während er das Unterangebot mit katabolen Reaktionen begrenzt. Zur Regulation nutzt das System auf der anabolen Seite Insulin, die katabole Seite wird durch Glukagon und Katecholamine gesteuert [13].

Tabelle 1: Stoffwechselwirkung von Insulin

Effekt	Stoffwechselwirkung
Steigerung des Glukosetransports in Skelettmuskel und Adipozyt	Senkung der Blutglukosekonzentration Steigerung der Glykogensynthese und Glykolyse der Skelettmuskulatur Steigerung der Triglyceridsynthese im Fettgewebe
Aktivierung der Glykogensynthase	Steigerung der Glykogensynthese in Leber und Skelettmuskulatur
Aktivierung der cAMP-spezifischen Phosphodiesterase	Im Fettgewebe Hemmung der Lipolyse In Leber und Skelettmuskel Stimulierung der Glykogensynthese

	In der Leber Hemmung der Glukoneogenese
Steigerung des Aminosäure-transports im Skelettmuskel	Steigerung der zellulären Aminosäurekonzentration Stimulierung der Proteinsynthese

nach Löffler et al [13]

Insulin beeinflusst dabei viele Gewebe des Organismus, allerdings sind die Skelettmuskulatur, die Leber und das Fettgewebe ausschlaggebend für die Aufnahme der Glukose aus dem Blut. Zusätzlich zu den Einflüssen auf die oben gelisteten Wirkungen auf Enzyme ermöglicht Insulin, dass Glukosetransporter (GLUT4) in die Membranen der Fett- und Skelettmuskelzellen eingebaut werden. Dies erleichtert die Aufnahme der Glukose in die Zellen. Gleichzeitig aktiviert das Insulin vermehrt die Hexokinase, welche die Glukoseketten intrazellulär durch Phosphorylierung für die Zelle nutzbar macht. Zusätzlich zu diesem ersten Schritt stimuliert Insulin auch die weitere Verwertung der Glukose. Mit der Aktivierung der Glykogensynthase fördert es die Umwandlung in Glykogen im Skelettmuskel und in der Leber, zusätzlich hemmt es die Glykogenolyse durch die Aktivierung der cAMP-spezifischen Phosphodiesterase. Über die Steigerung des Aminosäuretransportes in die Skelettmuskelzelle stimuliert es die Proteinsynthese [13,14]. Obwohl sich die Insulinwirkung nicht allein auf den Glukosestoffwechsel beschränkt, ist seine Ausschüttung fast ausschließlich an die Konzentration von Glukose im Blut gebunden. Die Wirkung dieser Effekte tritt innerhalb von Sekunden oder Minuten ein. Der Zielbereich von Glukose im Plasma liegt bei 80 bis 100mg/dl.

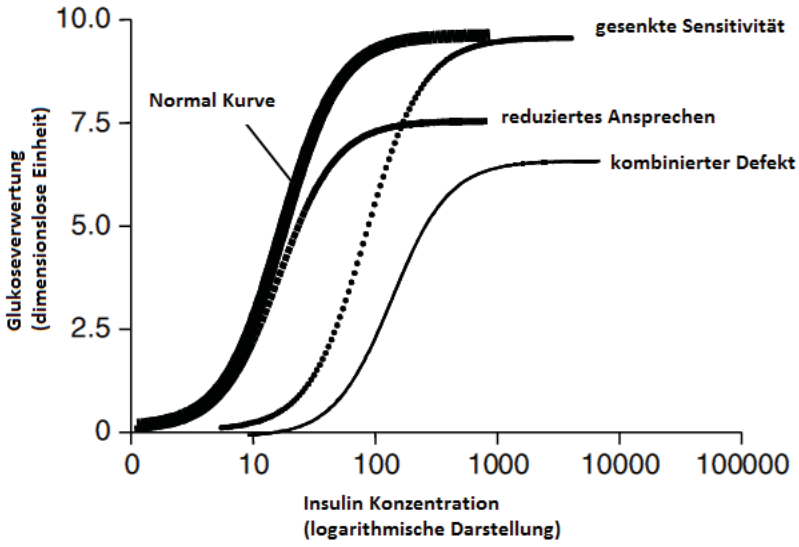
Neben diesem schnellen Effekt hat Insulin auch einen Einfluss auf die Expression von enzymkodierenden Genanteilen. Hier fördert es die Glykolyse durch Induktion von Glukokinase, Phosphofruktokinase und Pyruvatkinase und hemmt gleichzeitig die Induktion von Enzymen der Glukoneogenese (z.B. 1,6-Bisphosphatase, Glukose-6-Phosphatase). Der Effekt der Induktion oder Repression von der Transkription enzymkodierender Gene ist erst nach Stunden oder Tagen nachweisbar [13].

Auf der katabolen Stoffwechselseite wirkt Glukagon dem Abfall der Glukosekonzentration im Blut entgegen. Dementsprechend ist seine Freisetzung reziprok zu der von Insulin an die Konzentration von Glukose im Blut gekoppelt. Glukagon wird ausgeschüttet, wenn der Blutglukosewert niedrig ist. Seine Wirkung erzielt das aus den α-Zellen des Pankreas stammende Peptidhormon besonders in der Leber, wo es durch Stimulation der Adenylatzyklase und der daraus folgenden Erhöhung der cAMP-Konzentration zur Steigerung der Glykogenolyse und Glukoneogenese führt. Die in der Leber entstandene Glukose wird dann in das Blut abgegeben und verhindert ein weiteres Absinken der Glukosekonzentration im Blut.

1.2 Pathologische Veränderung der Insulinwirkung

Die Insulinwirkung kann durch verminderte Insulinsensitivität und dem verminderten Ansprechen auf Insulin, sowie deren Kombination beeinträchtigt sein.

Abbildung 1:Charakteristik der gestörten Insulinwirkung



Adaptierte Abbildung aus „Clinical Diabetes Research“ von Michael Roden [15]

Man kann die Insulinwirkung auf das Gewebe anhand eines Koordinatensystems darstellen. Auf der X-Achse ist die Insulinkonzentration logarithmisch aufgetragen. Die Y-Achse zeigt Werte der Glukoseverwertung. Da die absoluten Werte der Glukoseverwertung von Gewebemenge und -art abhängen, wird in dieser Grafik statt einer absoluten Skala ein dimensionsloser Wert, mit Maximum 10, verwendet (Abbildung 1). Die Darstellung beruht auf Daten einer in vitro-Untersuchung, die durch Kahn, et al. im Jahre 1978 durchgeführt wurde [16]. Seine Ergebnisse konnten später durch Laakso, et al. (1990) [17] zum Teil in vivo reproduziert werden. Der annähernd sigmoidale Verlauf des Graphen deutet auf eine Sättigung hin, die auf einer Enzymkinetik beruht [15]. Bei Funktionen mit asymptotischem Verlauf nutzt man als Orientierungspunkt die „Halbmaximale“ (folgend „Effektivdosis 50“=ED50 genannt). Die Abweichungen können nun in zweierlei Weise das Verhältnis von Insulinkonzentration zu Glukoseverwertung beeinflussen.

1. Wenn zum Erreichen der ED50 eine höhere Konzentration an Insulin notwendig ist, dann ist die Sensitivität des Organismus für Insulin gestört. Die Kurve der „Insulinkonzentration zu Insulinwirkung“ verschiebt sich nach rechts.

2. Wenn die maximale Leistung des Glukoseumsatzes niedriger ist, dann spricht man von verschlechtertem Ansprechen auf Insulin. Die Kurve ist flacher, erreicht allerdings bei gleicher Insulinkonzentration ihre ED50.

1.3 Quantifizierung der Insulinsensitivität

Zur Bestimmung der Insulinsensitivität nutzten wir in dieser Studie zwei Untersuchungsmethoden. Den oralen Glukosetoleranztest (OGTT) als einfache Methode zur Bestimmung der Glukoseverwertung. Dieser wird aufgrund seiner leichten Durchführbarkeit in Studien mit höherer Teilnehmerzahl präferiert, eine Grundvoraussetzung ist jedoch eine Restaktivität der Betazellen. Zur Bestimmung der Insulinsensitivität ist der hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp der Goldstandard [15]. Ein Clamp ist jedoch kostenintensiv, zeitaufwändig und erfordert eine hohe Expertise des durchführenden Studienzentrums und ist damit meist Studien mit geringerer Teilnehmerzahl vorbehalten.

1.3.1 Oraler Glukosetoleranztest

Der OGTT testet die Dynamik der Blutglukosekonzentration nach einer oralen Gabe von 75g Glukose. Die Ergebnisse der Messung der Blutglukosekonzentration zu bestimmten Zeitpunkten werden mit Normtabellen verglichen. Der OGTT testet nur indirekt die Insulinsensitivität des Körpers, durch den dynamischen Vergleich von Insulin- und Blutglukosewerten anhand mathematischer Modelle. Die erzielten Blutglukosewerte können bei kompensatorisch gesteigerter Insulinsekretion (bei prädiabetischer Insulinresistenz) noch im Normbereich liegen, obwohl eine deutliche Insulinresistenz durch hohe Insulinwerte augenscheinlich wird.

Impaired fasting glucose und Impaired glucose tolerance

Die *impaired fasting glucose* (IFG) beschreibt den Zustand erhöhter Nüchtern-Blutglukosewerte, wobei die Werte nicht hoch genug sind, um als Diabetes bezeichnet zu werden. Die Prävalenz ist von 10,5% (N=371.997, Spanien, 2007, Alter 29-44 Jahre) [18] und bis über 25% (N=1202, Deutschland, 2015, Alter 55-74 Jahre) [19,20] beschrieben.

Die i*mpaired glucose tolerance* (IGT) ist mit circa 7% (N=1202, Deutschland, Alter 55-74) [19,20] deutlich seltener. Sie ist mit einem Wert zwischen 7,8 und 11,0 mmol/l (141 – 198 mg/dl) bei der Messung nach zwei Stunden im OGTT definiert.

Tabelle 4 Glukosewerte von Normal, IFG und IGT

Nüchtern Glukosewerte	**Venöses Plasma (mmol/l)/(mg/dl)**	**Kapillarblut (mmol/l)/(mg/dl)**
Normaler Glukosewert	<6,1 / <110	<5,6 / <100
IFG	6,1* bis <7,0 / 110 bis <126	5,6 bis <6,1 / 110 bis <110
Diabetes	>7,0 / >126	>6,1 / >110
2 h Glukosewert**		
Normale Glukosetoleranz	< 7,8 / <140	<7,8 / <140
IGT ***	7,8 bis <11,1 / 140 bis <200	7,8 bis <11,1 / 140 bis <200
Diabetes	>11,1 / >200	>11,1 / >200

IFG: Impaired fasting glucose, *Die WHO gibt 6,1 an, die American Diabetes Association hat 2003 einen Grenzwert von 5,6mmol/l empfohlen, ** Wert der Messung 2 Stunden nach oraler Aufnahme von 75g Glukoselösung (OGTT), ***IGT: Impaired glucose tolerance

Tabelle 5 Relatives Risiko zur Entstehung von T2d aus IFG und IGT

Metaanalyse (Quelle)	**RR von IFG (95% CI)**	**RR von IGT (95% CI)**	**RR von IFG+IGT (95% CI)**
Gerstein et al. (30)	5,52 (3,31-7,91)	4,66 (2,47 – 6,85)	12,13 (4,27 – 20,00)
Santaguida et al (31)	4,70 (2,71 – 6,70)	6,02 (4,66 – 7,38)	12,21 (4,32 – 20,10)

RR: relatives Risiko, CI: Konfidenzintervall oder confidence interval

Angepasst nach der „A European Evidence-Based Guideline for Prevention of Type 2 Diabetes“ [21]

Jede Störung der Glukosetoleranz erhöht additiv das Risiko, im Verlaufe eines Jahres an Diabetes mellitus zu erkranken. Treten beide Störungen kombiniert als IFG+IGT auf, erhöht dies das relative Risiko (RR) an Typ 2 Diabetes zu erkranken auf über 12 [22,23].

1.3.2 Hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp

Die Insulinsensitivität ist als Maß der Glukoseaufnahme bei vorgegebener Insulinkonzentration definiert. Um diese zu bestimmen, werden die Probanden durch gleichzeitige intravenöse Insulin- und Glukosezufuhr in einen *steady state* mit erhöhter Insulinkonzentration gebracht. Die durch Insulinwirkung sinkenden Blutglukosewerte werden mittels Zufuhr ausgeglichen und die Menge an benötigter Glukose pro Minute bestimmt.

Zu Beginn des Untersuchungstages sind die Probanden seit mehr als 12h nüchtern. Sie befinden sich also in einem katabolen Stoffwechselzustand. Das zentrale Nervensystem und die Erythrozyten sind auf ständige Glukosezufuhr aus dem Blut angewiesen, dabei verbrauchen sie circa 180g Glukose in 24h [13]. Diese Glukose wird, sobald die Blutglukosekonzentration nicht mehr durch Resorption aus dem Verdauungstrakt konstant gehalten wird, durch Glukagon aus der Leber mobilisiert. Die Leber stellt die benötigte Glukose aus Glykogenolyse, aber auch durch Glukoneogenese aus den glukogenen Aminosäuren und Glycin zur Verfügung. Der übrige Organismus wird vom Fettgewebe mit Fettsäuren versorgt, die durch Lipolyse freigesetzt werden.

Während der Untersuchung (Clamp) wird dem initial nüchternen Probanden über längere Zeit Insulin zugeführt. Durch die Wirkung des Insulins werden zum Einen die GLUT4-Transporter in der Muskulatur in die Membran eingebaut, zum Anderen auch die Enzymwege aktiviert, die zur Glykogensynthese in Muskulatur und Leber verwendet werden. Dies alleine würde die Konzentration der Glukose im Blut sehr schnell senken, sodass man gleichzeitig Glukose zuführt, um den Blutglukosewert konstant zu halten. Die gleichzeitige Zufuhr von Insulin und Glukose wird so lange betrieben, bis sich ein Gleichgewicht („*steady state*“) zwischen exogener Zufuhr und endogener Resorption aus dem Blut gebildet hat. An diesem Punkt ist die Glukosezufuhrrate ein Maß für die Insulinsensitivität (vgl. „M-Wert“).

Im *steady state* wird dem Organismus die maximale Menge an Glukose geboten. Zusammen mit dem zugeführten Insulin lässt sich dies als anabole Stoffwechsellage beschreiben. Der Blutglukosewert entspricht mit 90mg/dl euglykämischen Werten und durch die 4-stündige Zufuhr von Insulin werden die Aufnahme in die Zelle sowie der Verbrauch stimuliert. Für benötigte Stoffwechselaktivität steht also vorwiegend Glukose zur Verfügung, während die Lipolyse durch die Insulinwirkung gehemmt ist.

1.4 Physiologie der Mitochondrien

Mitochondrien sind Organellen der Zellen, die durch ihre Fähigkeit zur oxidativen Energiegewinnung für die ATP-Syntheseleistung der Zelle von zentraler Bedeutung sind. Gleichzeitig sind sie der Ort an dem der Citrat-Zyklus stattfindet. Der Citrat-Zyklus schleust die Stoffwechselwege der drei Substratgruppen: Kohlenhydrate, Fette und Proteine, auf die gemeinsame Endstrecke der Atmungskette ein.

1.4.1 Messung der Effekte des T2D auf die Mitochondrien

Die in der Zellmatrix ablaufende Glykolyse, bei der Glukose zu Pyruvat umgewandelt wird, liefert nur einen geringen Anteil des in der Zelle verbrauchten Adenosintriphosphates (ATP). Der weitere oxidative Abbau findet bei Eukaryoten in den Mitochondrien statt. Dort wird Pyruvat in den Citrat-Zyklus eingeschleust, der in enger räumlicher und funktioneller Beziehung zur Atmungskette den oxidativen Abbau unter ATP-Synthese gewährleistet. Die Enzymkinetik des Citrat-Zyklus wird gleich an mehreren Stellen durch ATP und NADH gehemmt, oder durch ADP gefördert, sodass der stärkste Stimulus der Enzyme des Citrat-Zyklus der ATP-Verbrauch ist. Nach der Michaelis-Menten-Gleichung hängt die Reaktionsgeschwindigkeit zusätzlich von der Konzentration der Edukte ab. Das Edukt Pyruvat ist das Endprodukt der Glykolyse, die im hohen Maße unter dem Einfluss der Insulinkonzentration steht. Ein hoher Insulinspiegel, wie er bei T2D besteht, führt also durch Aktivierung der Glykolyse zu einem hohen Pyruvatspiegel, diese hohe Metabolitenkonzentration setzt sich in allen Zwischenschritten des weiteren Abbaus fort, bis ein neuer *steady state* erreicht ist [24–26]. Zur Einschätzung der Fähigkeit des Metabolismus, die unterschiedlichen Stoffwechselausgangsstoffe zu verwerten, versetzt man ihn in zwei Stoffwechsellagen, die sich stark unterscheiden:

1. Die katabole Stoffwechsellage nach mehr als 12h Fasten, in der Glykogenolyse und Lipolyse überwiegen [15].
2. Die maximal anabole Stoffwechsellage zum Ende von 4h exogener Insulin- und Glukosezufuhr.

Zu beiden Zeitpunkten wird, mittels indirekter Kalorimetrie, der respiratorische Quotient ermittelt, aus deren Differenz sich die maximale Änderung der Metabolitenwahl durch die Stoffwechseleinflüsse ergibt.

In einer Studie von Stump et al. [27] konnte an jungen, gesunden Probanden mittels Magnet-Resonanz-Spektroskopie nachgewiesen werden, dass während eines verlängerten Clamps die Aktivität der Enzyme der Atemkette und die ATP-Synthese steigen. Auch die Synthese der mitochondrialen Proteine und die Citratsynthase-Aktivität konnten durch Insulin gesteigert werden. Keiner der Effekte konnte bei T2D-Probanden nachgewiesen werden [27]. Daraus folgt, dass T2D eine reduzierte Plastizität der ATP-Synthesesteigerung aufweisen. Zusätzlich konnten eine Reduktion der ADP-stimulierten oxidativen Phosphorylierung und eine geringere Ausstattung der Skelettmuskelzellen mit Mitochondrien nachgewiesen werden. Die erworbene Insulinresistenz ist mit einer reduzierten insulinstimulierten mitochondrialen Aktivität als Folge der eingeschränkten Plastizität verbunden [28]. Lifestyle-Interventionen können in Vorstadien des T2D, die durch erhöhte Insulinresistenz in Erscheinung treten, die Fähigkeit zur oxidativen Phosphorylierung und den mitochondrialen Gehalt der Zellen steigern [29]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist ungeklärt, ob die Veränderungen der Mitochondrien-Ausstattung bei T2D eine Folge oder die Ursache für die Insulinresistenz ist [10].

1.5 Effekte von körperlichem Training bei T2D

Die Empfehlung zu körperlicher Aktivität findet sich unter anderem in den Guidelines der *American Diabetes Association* (ADA) und der *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [21,30]. Die kardiorespiratorische Fitness ist als die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastung (V_{O^2}max) definiert. Eine höhere kardiovaskuläre Fitness senkt bei Patienten mit T2D die Mortalität. Die maximale Sauerstoffaufnahme ist bei T2D im Vergleich zu glukosetoleranten Probanden niedriger (T2D V_{O^2}max =19,3 [16,5-22,9]; Kon V_{O^2}max =25,6 [20,7-29,9] ml/kgKG [31]).

In Studien der letzten Jahre (siehe Tabelle 2) wurde wiederholt nachgewiesen, dass die V_{O^2}max durch ein Training mit hoher Intensität stärker verbessert werden kann als durch ein Training gleichen Ausmaßes mit niedriger Intensität. Helgerud et al. führten dazu eine vierarmige Studie durch, bei der das Training der Gruppen jeweils sowohl in der wöchentlichen Häufigkeit als auch im Arbeitsausmaß übereinstimmten. Sie wies nach, dass ein vier-mal-vierminütiges, hochintensives Training die V_{O^2}max stärker verbessert als 45 Minuten Laufen [32]. Dies wurde durch Hansen et al. auch bei T2D nachgewiesen [33]. Zusätzlich untersuchte Hansen et al. [33] mittels HOMA-R-Index, einem Marker für Insulinsensitivität, der aus Nüchternwerten von Glukose und Insulin berechnet wird, die Insulinresistenz der Probanden, konnte allerdings keine signifikante Verbesserung nachweisen.

In drei weiteren Studien wurde der Effekt von Ausdauertraining auf die Insulinsensitivität mittels Clamp (*insulin-stimulated glucose disposal rates* = GDR) bestimmt. Alle konnten sowohl bei der V_{O^2}max als auch bei der Insulinsensitivität eine Steigerung nachweisen.

Zwei der Studien untersuchten auch die Wirkung auf den HbA1c. Nielsen et al. fand bei 10-wöchigem moderatem 30minütigem Training eine Senkung um 0,3% [34], während Støa, et al in einem 12 wöchigen, hochintensivem Intervalltraining eine Senkung um 0,58% erreichte [35]. Allerdings ist der Trainingsumfang in beiden Studien nicht direkt vergleichbar.

Zum einen nutzen beide Studien unterschiedliche Parameter, um die relative Intensität des Trainings festzulegen. Um der unterschiedlichen Fitness der Probanden gerecht zu werden, standardisiert man die Trainingsintensität am individuellen physiologischen Maximum. Hier hat sich die maximale Sauerstoffaufnahme als Goldstandard etabliert. Allerdings ist die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme während des Trainings durch die Notwendigkeit teurer Ausrüstung limitiert, sodass sich in vielen Studien die maximale Herzfrequenz zur Bestimmung der Intensität als praktikabler erwiesen hat. Ab einer Herzfrequenz >110 Schläge/min verhalten sich Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme bei Ausdauerbelastungen annähernd linear zueinander [36]. Eine Umrechnung von Herzfrequenz in V_{O^2}max setzt allerdings die Kenntnis der jeweiligen maximalen Werte voraus.

Zweitens muss für das in den einzelnen Trainingseinheiten geleistete Arbeitsausmaß korrigiert werden, damit die Effizienz eines umfangreicheren Trainings nicht überbewertet wird. Ainsworth et al. führten dazu in ihrem „*Compendium of Physical Activities*“ das „metabolic equivalent“ (MET) ein, das als Standard den Ruhezustand mit der MET=1 mit einem Energieverbrauch von ($4{,}184\ \frac{kJ}{kgKG*h} = 1\frac{kcal}{kgKG*h}$) definiert. Sie hat ihrer Veröffentlichung eine Liste von Aktivitäten mit entsprechenden zugeordneten MET beigefügt [37]. Di Loreto et al. wiesen in einer *Post hoc*-Studie nach, dass ab einer MET>10 $\frac{1}{h*Woche}$ über 2 Jahre sowohl BMI als auch Nüchtern-Glukosewerte und Cholesterinwerte signifikant niedriger waren. Der Effekt wurde in den Gruppen mit MET 21-30, MET31-40 und MET>40 stetig größer [38].

Tabelle 2: Studien zum Trainingseffekt bei T2D

Referenz	Intervention	N	V_{O^2}max	Insulin-sensitivität
Menshikova, et al. [39]	16-20 Wochen Gewichtsreduktion	14 Adipöse	21,7%	+59%

	und moderates Training			
Meex, et al. [40]	12 Wochen Ausdauer- und Krafttraining	18 T2D	13%	+63%
Hansen, et al. [33]	6 Monate Low- Intensiv 55min, 50% (V_{O^2}max)	25 T2D	9 ± 2%	Keine Änderung (Berechnung nach HOMA-IR-Index)
	6 Monate High- Intensiv 40min, 75% (V_{O^2}max)	25 T2D	16 ± 2%	
Nielsen, et al. [34]	10 Wochen, 30min Fahrrad, 63-70% (V_{O^2}max)	12 T2D	11 ± 1%	+ 20% HbA1c -0,3%
Helgerud [32]	8 Wochen, 45 min Laufen, 70% HR_{max}	10 Gesunde	0%	
	8 Wochen, 24,25min Laufen 85% HR_{max}	10 Gesunde	0%	
	8Wochen, 47 mal 15 sek bei 90-95% HR_{max}	10 Gesunde	5,5%	
	8 Wochen, 4 mal 4min bei 90-95% HR_{max}	10 Gesunde	7,2%	
Ruffino [41]	8 Wochen, Fahrrad 10min niedrige Intensität + 2mal 20sek „all-out“-Sprint	16 T2D	7%	Keine Änderung (Berechnung nach HOMA-IR-Index)

Støa [35]	12 Wochen, 4 mal 4min Bergsprint 85-95%HR_{max}	38 T2D	21%	HbA1c -0,58%
Murach [42]	12 Wochen, Fahrradtraining moderater Intensität	7 Frauen	16%	
Dias, et al [43]	12 Wochen, HIIT Gehtraining mit Steigung	99 übergewichtige Kinder	14%	

N= Anzahl der Probanden; $\boldsymbol{V_{O^2}}$max = maximaler Sauerstoffverbrauch [ml/min{kgKG}]; T2D= Diabetes mellitus Typ 2; HR_{max}= maximale Herzfrequenz; HOMA = Homeostasis Model Assessment

Adaptierte Tabelle nach Szendroedi, et al [10]

1.5.1 Moderates Training versus Hochintensives Intervalltraining

Jahrzehnte lang galt „moderates Training“ in der Therapie als Goldstandard [44]. Viele Studien zu HII-Training in der Therapie adipöser oder glukoseintoleranter Patienten wurden erst ab dem Jahr 2000 durchgeführt, obwohl diese effektive Trainingsform als „Steigerungsläufe“ oder „Intervallsprints“ im Leistungs- und Breitensport auch vorher schon verbreitet waren. Die hohe Intensität während des HII-Training stellt einen stärkeren Hypertrophiereiz dar, als die moderate Belastung eines Ausdauertrainings. Wenn es wie bei Ruffino, et al. als „20sek *all-out*- Sprint“ kombiniert mit 10 Minuten Fahrradfahren bei niedriger Intensität durchgeführt wird, entspricht das Training eher einem klassischen Kraft- oder Muskelaufbautraining, bei dem der Laktatspiegel, aufgrund der kurzen Intervalle keine dauerhaft hohen Spiegel erreicht [41]. Die von uns durchgeführten 3-minütigen Intervalle führen durch die Länge der anaeroben Belastung eher zu einem kontinuierlich erhöhten Laktatspiegel im Blut. Der Hypertrophiereiz ist größer als bei Ausdauertraining, steht aber nicht im Fokus unserer Intervention.

2 Hypothesen

Aus der hohen gesellschaftlichen Last, die durch den T2D, sowohl finanziell, als auch durch Krankheitsleiden entsteht, leitet sich ein hoher Bedarf an wirksamen Interventionen zur Prävention im Bereich von T2D ab. Diese Prävention sollte nicht nur gegen Folgeerkrankungen des T2D, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, wirksam sein, sondern auch die Frühstadien eines noch nicht manifesten T2D beeinflussen. Hiermit kann eine hohe Zahl an Personen, die einen Prädiabetes entwickelt haben, vor der Progression der Erkrankung geschützt werden. In der aktuellen Leitlinie wird im Bereich *Lifestyle*-Intervention ein wöchentliches moderates körperliches Training über mindestens 150 min empfohlen [45]. Das Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob mit einem Training mit geringerem Zeitaufwand ein gleich guter oder sogar besserer Effekt auf den T2D zu erreichen ist. Dazu werden folgende Hypothesen geprüft:

- Hochintensives Intervalltraining (HIIT) steigert bei Probanden mit T2D innerhalb von 12 Wochen die maximale Sauerstoffaufnahme (V_{O^2}max) um >10% und die Insulinsensitivität um >20%.
- Durch hochintensives Intervalltraining (HIIT) wird die metabolische Flexibilität nach einem Training bei Probanden mit T2D verbessert.

3 Studiendesign

Die am Deutschen Diabetes-Zentrum in Düsseldorf durchgeführte Untersuchung ist eine kontrollierte Interventionsstudie [46]. Die in dieser Arbeit zusammengefassten Daten sind eine Zwischenauswertung, während die Studie noch nicht abgeschlossen ist. Zu der Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Heinrich-Heine Universität eingeholt. Das Ethikvotum trägt die Nummer 3812.

Im Rahmen der kontrollierten Interventionsstudie wurden zwei Gruppen untersucht. Die erste Gruppe beinhaltete Probanden mit T2D, während die zweite Gruppe aus glukosetoleranten Probanden bestand. Die beiden Gruppen waren in Bezug auf Alter und den Body-Mass-Index (BMI) miteinander vergleichbar.

Beide Gruppen wurden nach dem unter Punkt 3.2 beschriebenen Studienablauf trainiert und untersucht.

3.1 Probandenauswahl

Die Rekrutierung der Probanden fand sowohl über die Ambulanz der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Düsseldorf als auch über Zeitungsannoncen und Aushänge in lokalen Geschäften statt [46].

3.1.1 Einschlusskriterien

Zum Einschluss wurden Kriterien gewählt, die eine möglichst homogene und damit vergleichbare Gruppe ergaben. Im Verhältnis zur durchschnittlich von T2D betroffenen Bevölkerung, waren die Probanden jünger und weniger übergewichtig.

- Männer
- Alter: 50 – 65 Jahre
- Typ-2-Diabetes
- BMI > 25 kg/m^2

3.1.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien lassen sich in 4 Kategorien einteilen.

1. Einfluss auf den Metabolismus
   - Nachtschichtarbeit oder Umstände, die keinen normalen Tag-Nacht Rhythmus erlauben

2. Gesundheitliche Veränderungen, die Einfluss auf untersuchte Parameter des Stoffwechsels haben
   - Akute Erkrankungen innerhalb der letzten 2 Wochen vor der Untersuchung
   - Autoimmunerkrankungen und immunkompromittierende Erkrankungen (Leukozyten < 5000/µl)
   - Einnahme von immunomodulatorischen Medikamenten (Glukokortikoide, Antihistaminika, ASS)
   - Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5 mg/dl)
   - Kardiovaskuläre Erkrankungen: KHK, PAVK, Insult, TIA, Aortenaneurysma, Herzinsuffizienz, chronisch-venöse Insuffizienz
   - Schilddrüsenerkrankungen
   - Einnahme von Glitazonen, Insulintherapie und Beta-Blocker Therapie
   - Krebserkrankung
   - Nachtschichtarbeit oder Umstände, die keinen normalen Tag-Nacht Rhythmus erlauben
   - COPD, Lungenerkrankungen (obstruktiv wie restriktiv; FEV1 = 70), Verletzung des Thorax oder Trommelfells, Krampfleiden (WP3)
   - V_{O^2} peak <20ml/min/kg
   - Entzündung oder Infektion des vorderen Augenabschnitts, z. B. Herpes Zoster, Bindehautentzündung
   - Vorangegangene Operationen am Auge, insbesondere der Hornhaut, z. B. LASIK oder Hornhauttransplantation

3. Kontraindikationen für die geplanten Untersuchungen
   - Kardiovaskuläre Erkrankungen: KHK, PAVK, Insult, TIA, Aortenaneurysma, Herzinsuffizienz, chronisch-venöse Insuffizienz
   - Anämie (Hb < 12g/l), Störungen der Blutgerinnung oder Wundheilung

- Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb von 2 Monaten vor der Untersuchung
- Zigarettenrauchen (Nichtraucher seit > 1 Jahr), Einnahme von Alkohol (Männer > 30 g/d) oder Drogen, psychiatrische Erkrankungen
- Risiko für/oder manifest AIDS (HIV) oder Hepatitis B oder C, Alkoholismus
- Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika

4. Faktoren, die die Wirksamkeit des Trainings beeinflussen
   - Orthopädische Einschränkungen
   - systematisches Ausdauertraining bisher (>1x/Woche >60min.)
   - Muskuloskeletale Erkrankungen

3.2 Studienablauf

Die Studie hat ein 16-wöchiges Protokoll umfasst, das vier Visits, mit jeweils zwei Untersuchungstagen und das 12-wöchige Training beinhaltete (siehe Abbildung 2). Vor dem Einschluss in die Studie wurden die Probanden in einer Voruntersuchung auf ihre Tauglichkeit getestet und danach in das weitere Studienprotokoll aufgenommen.

3.2.1 Voruntersuchung

Während der vorgeschalteten medizinischen Untersuchung wurde zweierlei sichergestellt. Zum einen, ob die Probanden glukosetolerant waren. Zum anderen, dass durch die körperlichen Belastungen während des Trainings keine gesundheitlichen Risiken für die Probanden bestanden.

Um das Vorliegen einer Glukoseintoleranz bei bisher als gesund geltenden Probanden festzustellen, wurde im Screening ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT; Weiteres unter 4.2) durchgeführt. Dieser erlaubt zwar nicht so präzise Aussagen über die Insulinsensitivität wie ein Clamp, dient hier aber auch nur dem Ausschluss einer bis dato nicht bekannten, gestörten Glukosetoleranz (*impaired fasting Glucose* [IFG], *impaired Glucose-Tolerance* [IGT]).

Zum Ausschluss von Kontraindikationen für das Training wurde der Proband von der Klink für Kardiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf untersucht. Diese Untersuchung umfasste eine Herzechokardiographie zum Ausschluss von Herzinsuffizienzen, Klappenvitien und sonstigen, die kardiale Belastbarkeit kompromittierenden Veränderungen. Anschließend wurde

ein Lungenfunktionstest durchgeführt, um obstruktive und restriktive Beeinträchtigungen zu erfassen, welche als Ausschlusskriterien gewertet wurden (Siehe 3.1.2). Erst nachdem diese Tests unauffällig waren, wurde eine Spiroergometrie (Siehe 4.1) durchgeführt, bei der der maximale Sauerstoffumsatz ($_{rel}V_{O^2}$Peak) und die maximale Wattleistung bestimmt wurden. Die Ergebnisinterpretation übernahm ein Facharzt für Kardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Im Anschluss an dessen positives Votum wurde der Proband in die Studie eingeschlossen [47].

Im Rahmen der Studie wurden zusätzlich zu den hier verwendeten Ergebnissen der Untersuchung MRT-Untersuchungen, Biopsien und kognitive Testungen durchgeführt, deren Ergebnisse in dieser Arbeit nicht weiter besprochen werden.

Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Studie

Visit	V	A	B										C1	C2				D
Woche	-X	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

	Training	3 mal pro Woche HI-Trainging 35 min
	Detraining	Keine sportliche Aktivität über mehr als 1h pro Woche

Angepasst nach Studienprotokoll HIIT 2014 (6); HIIT= Hochintensives Intervalltraining; V=Voruntersuchung; A,B,C1,C2 und D = Untersuchungszeitpunkte

Tabelle 3: Ablauf der Untersuchungstage

Visit	Untersuchungstag 1	Untersuchungstag 2
Visit A Erstuntersuchung	10:00 OGTT Start 15:00 Spiroergometrie	7:00 Venenverweilkanüle wird gelegt 9:00 indirekte Kalorimetrie 10:00 Start Clamp Untersuchung Im Anschluss indirekte Kalorimetrie
Visit B Untersuchung am ersten Trainingstag	10:15-11:15 HII-Training 13:00-15:00 Blutabnahmen	7:00 Venenverweilkanüle wird gelegt 9:00 indirekte Kalorimetrie 10:00 Start Clamp Untersuchung Im Anschluss indirekte Kalorimetrie
Visit C1 Untersuchung am letzten Trainingstag	10:15-11:15 HII-Training 13:00-15:00 Blutabnahmen	7:00 Venenverweilkanüle wird gelegt 9:00 indirekte Kalorimetrie 10:00 Start Clamp Untersuchung Im Anschluss indirekte Kalorimetrie
Visit C2 Nachuntersuchung	10:00 OGTT Start 15:00 Spiroergometrie	7:00 Venenverweilkanüle wird gelegt 9:00 indirekte Kalorimetrie 10:00 Start Clamp Untersuchung Im Anschluss indirekte Kalorimetrie

Angepasst nach Patienteninformation zur HIT-Studie Version 01/2014[46]; OGTT= oraler Glukosetoleranztest; HIIT=Hochintensives Intervalltraining

3.2.2 Erstuntersuchung und Nachuntersuchung

Die Erstuntersuchung fand vor dem ersten Training (Visit A) statt. Die Abschlussuntersuchung wurde im Anschluss an das 12-wöchige Training (Visit C2) durchgeführt. Beide Untersuchungen liefen identisch ab. Vor den Untersuchungen hielten die Probanden 3 Tage Sportkarenz und kamen morgens nüchtern.

Das Alter und die Körpergröße wurden zum Zeitpunkt A erhoben und im Verlauf beibehalten. Das Körpergewicht wurde gemessen, um als Ausgangs- und Vergleichswert zu dienen, eine Gewichtsänderung im Laufe der Intervention war unerwünscht. Das Körpergewicht hat Einfluss auf diverse Messparameter der Studie, es ist Teil der Formel zur Berechnung der maximalen Leistung. Zusätzlich steigert geringeres Gewicht und daraus resultierender, niedrigerer BMI die Insulinsensitivität (M-Wert) nachweislich [48]. Um diese Effekte als

Confounder in der Auswertung nicht korrigieren zu müssen, wurden die Probanden im Falle einer Gewichtsreduktion zu ihrer Ernährung beraten.

Am ersten Tag folgte eine Spiroergometrie nach dem Protokoll, das in Kapitel 4.1 beschrieben ist. Mithilfe der in der Spiroergometrie ermittelten physiologischen Maximalwerte von Leistung (Watt), Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme wurde die geforderte Leistung für das erste Training festgelegt. Am zweiten Tag folgten ein Clamp und zwei indirekte Kalorimetrien. Die Erste fand morgens vor dem Clamp und die Zweite nach dem Clamp statt.

3.2.3 Untersuchung am ersten und letzten Trainingstag

In Rahmen des Visit B fand das erste Training statt. Die darauffolgenden Messungen dienten der Untersuchung der Auswirkungen eines einzelnen Trainings. Das erste HII-Training wurde nüchtern durchgeführt. Die Submaximalleistung in den Intervallen errechnete sich aus den Ergebnissen der Spiroergometrie, die zum Zeitpunkt A durchgeführt worden war. Die Leistung für das letzte Training wurde wie auch im Verlauf der Trainings durch die im Zwei-Wochen-Rhythmus durchgeführten Spiroergometrien bestimmt.

4 Methoden

4.1 Spiroergometrie

Um das Training an der maximalen Herzfrequenz ausrichten zu können, war es nötig, diese möglichst genau zu bestimmen. In dieser Studie wurde dazu regelmäßig eine Spiroergometrie durchgeführt. In der initialen Messung wurde die maximale Leistung ermittelt, aus der sich die im ersten Training geforderten 90% der Maximalleistung errechnen. Im Folgenden wurde im vierwöchigen Zyklus während des Trainings die Messung wiederholt, um die Steigerung der Leistung zu dokumentieren und das Training an die aktuelle Maximalleistung anzupassen.

Die Spiroergometrie wurde an dem Fahrradergometer „Ergoselect 200P“ der Firma Ergoline durchgeführt. Die Leistung wurde so gesteigert, dass die Maximalbelastung spätestens nach 15 Minuten erreicht wurde, um frühzeitige Erschöpfung zu vermeiden. Die ungefähre Maximalleistung wurde mit der Formel nach Jones [49] anhand Alter, Gewicht und Größe berechnet.

Formel nach Jones für Männer:

$$W_{max} = (2169 * Größe[m] - 9{,}63 * Alter[J] + 4 * Gewicht[kg] - 2413) * 0{,}163$$

Die Spiroergometrie wurde mit einer Aufwärmphase von 5 min bei 20Watt gestartet. Danach wurde die Leistung alle 15 Sekunden um einen festen Betrag (X [W]) erhöht. Der Betrag „X“ ist wie folgt berechnet worden [50].

$$X = \frac{Wmax - 20Watt}{(4*15)}$$

Anhand von EKG (12 Channel ECG Panel Firma: Viasys Health), der Atemgasanalyse (Axycon Mobile, Firma: Jäger) und dem Blutdruck wurde die durch die Leistung hervorgerufene Belastung auf den Probanden ermittelt. Die Untersuchung endete entsprechend der Leitlinien entweder durch das Auftreten von Abbruchkriterien, Ausbelastungskriterien oder durch die subjektive Ausbelastung des Probanden [51].

Abbruchkriterien:

- ST-Strecken-Senkung ≥ 3mm
- ST-Strecken-Hebung ≥ 1mm
- Blutdruckabfall >10mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck)

- Mäßig-schwere Angina-pectoris-Symptomatik
- Anhaltende (>30s) ventrikuläre Tachykardie
- Technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitoring-Ausfall)

Ausbelastungskriterien:

- Sauerstoffminutenvolumen (V_{O^2}) erreicht ein Plateau, welches als maximales Minutenaustauschvolumen (V_{O^2}max) definiert wird.
- Respiratorische Quotient (RQ) wird größer als 1,1
- Atemfrequenz höher 50/min

Subjektive Ausbelastung:

Zur standardisierten Erfassung der subjektiven Ausbelastung wird die Borg-Skala verwendet [52].

4.2 Oraler Glukosetoleranztest

Um sicherzustellen, dass die eingeschlossenen Teilnehmer der Kontrollgruppe keinen unerkannten T2D, IFG oder IGF haben, wurde dies vor Einschluss in die Studie getestet. Dazu wurden drei Untersuchungen angewandt: Nüchternglukosemessung, HbA1c und der orale Glukosetoleranztest (OGTT) [53]. Im Testprotokoll waren zum Screening-Zeitpunkt, sowohl eine Nüchternglukosemessung, als auch im Verlauf des OGTT in 30-minütigen Abständen Glukosemessungen, geplant. Bei den Blutabnahmen wurden neben der Blutglukose auch die C-Peptidkonzentration und die Insulinkonzentration bestimmt. Die so ermittelte endogene Insulinproduktion lässt die Einteilung in absoluten und relativen Insulinmangel zu.

4.3 Hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp

Initial, aber auch im Rahmen der Verlaufskontrollen wurde jeweils sowohl ein zweistündiger niedriginsulinerger (2,7 $\frac{ml}{h}$), als auch anschließend ein zweistündiger, hochinsulinerger euglykämischer Clamp (5,4 $\frac{ml}{h}$) durchgeführt. Die Untersuchung ermittelte die Insulinsensitivität, indem durch die kontinuierliche Zufuhr von Insulin (Actrapid; Novo

Nordisk, Bagsvaerd, Dänemark) ein annähernd gleichbleibender Insulinplasmaspiegel geschaffen wurde. Anhand von gleichzeitig in kurzen Abständen bestimmten (mindestens alle 5min) Blutglukosekonzentrationen wurde adaptiert intravenös Glukose zugeführt, um den Blutglukosewert bei 90 $\frac{mg}{dl}$ (euglykämisch) zu halten. Die Menge der dazu notwendigen Glukose sollte nach 60-100 Minuten einen konstanten Wert erreichen, den man als s*teady state* zwischen dem durch Insulin induzierten Glukoseverbrauch der Zellen und der Zufuhr beschreiben kann. Da die endogene Glukose-Produktion der Leber durch das zugeführte Insulin gehemmt wurde und somit vernachlässigt werden kann, entspricht die Glukoseinfusionsrate dem Gesamtglukosebedarf des Körpers [54]. DeFronzo et al. etablierten 1979 den M-Wert als numerische Äquivalenz des individuellen Glukosemetabolismus unter Insulineinfluss. Je höher der M-Wert ist, desto größer ist die Insulinwirkung auf den Körper. Der M-Wert kann deshalb auch als Wert für die Insulinsensitivität des Organismus bezeichnet werden [54]. Dieser wird über eine 30-minütige Periode des s*teady state* gemessen.

$$M = GIR - SC - UC$$

GIR ist die Glukoseinfusionsrate, deren Mittelwert bei konstant gehaltenem Blutglukosewert, dem Verbrauch von Glukose im gesamten Körper entspricht. Sie wird in Milligramm pro Minute angegeben. Da die Glukosekonzentration im Blut auch im *steady state* meist nicht vollständig konstant bleibt, muss für diese Abweichung korrigiert werden. In die Formel wird eine Kompartimentkorrektur (Space correction= SC) eingeführt. Das Verteilungsvolumen dieses Kompartiments auf den Körper entspricht 0,19 Liter pro Kilogramm Körpergewicht [$\frac{L}{kgKG}$][54].

$$SC\ \frac{mg}{kg * min} = \frac{\left(G_{180} - G_{150}\left[\frac{mg}{dl}\right]\right) * 10 * \left(0{,}19\ \frac{L}{kg} * KG\ [kg]\right)}{30\ min * KG[kg]}$$

$$SC\ \frac{mg}{kg * min} = (\mathrm{G}_{180}\ - G_{150}) * 0{,}063$$

Gemessen wurden die Glukosekonzentrationen zu Beginn der 30-minütigen *steady state* Phase und am Ende (G_{150} und G_{180}) in Milligramm pro Deziliter [$\frac{mg}{dl}$]. Im Zähler wird der Überschuss (bzw. das Defizit) des Körpers an Glukose über den Zeitraum in Milligramm [mg] berechnet. Der Nenner ist notwendig, um die *space correction* direkt von der Glukoseinfusionsrate in $\frac{mg}{kg*min}$ abziehen zu können.

Die Korrektur für den Glukoseverlust im Urin (*urin concentration*= UC) kann bei einem euglykämischen Clamp [$90\frac{mg}{dl}$] unter der Annahme nierengesunder Probanden (Nierenschwelle für Glukose circa $180\frac{mg}{dl}$ [55]) und der daraus resultierenden niedrigen Uringlukosekonzentration (<$30\frac{mg}{dl}$), vernachlässigt werden [15].

Der M-Wert [$\frac{mg}{kg*min}$]gibt an, wie viel Milligramm Glukose pro Kilogramm Körpergewicht in einer Minute verarbeitet wird. Er unterscheidet dabei nicht zwischen oxidativem Verbrauch und nicht oxidativer Umwandlung.

4.4 Indirekte Kalorimetrie

Um die Fähigkeit des Körpers, sich an unterschiedliche Stoffwechsellagen anzupassen, zu messen, bedarf es eines aufwändigen Versuchsaufbaus. Einerseits muss die Stoffwechsellage des Organismus bestimmt werden – dies erreicht man mit der Messung der Atemgase (indirekte Kalorimetrie); andererseits benötigt man zum Vergleich die Messungen bei zwei unterschiedlichen Stoffwechsellagen, die möglichst reproduzierbar sein sollten.

Um zwei bestmöglich reproduzierbare Stoffwechsellagen zu erlangen, wurde der erste Wert nüchtern und der zweite am Ende eines Clamp erhoben. Zur Bestimmung der Stoffwechsellage wurde auf die indirekte Kalorimetrie zurückgegriffen. Die Differenz der beiden Werte wird als metabolische Flexibilität (ΔRQ) bezeichnet und charakterisiert den Umfang der möglichen Anpassung des Energiestoffwechsels eines Organismus.

Zur nichtinvasiven Ermittlung der Stoffwechsellage wurden die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe bestimmt. In der indirekten Kalorimetrie ermittelten wir die Konzentrationen der beiden Gase über 30 Minuten, sowohl in der Umgebungsluft, als auch in der Exspiration, kontinuierlich und quantitativ. Die Gaskonzentrationen der Inspiration wurden mit der der Umgebungsluft gleichgesetzt, sodass nur eine quantitative Bestimmung des Atemzeitvolumens stattfand und auf die Einzelvolumina der Gase umgerechnet wurde. Die gasspezifische Volumendifferenz aus Inspiration und Exspiration definierten wir als das (momentan) verbrauchte Volumen (V_{CO^2};V_{O^2}). Diese beiden Volumina wurden zum respiratorischen Quotienten (RQ)[13,56] zusammengefasst.

$$RQ = \frac{V_{CO^2}}{V_{O^2}}$$

Die indirekte Kalorimetrie ist mit einem „Vmax Encore 29n“ durchgeführt worden. Dieses wurde vor jeder Messung 30 Minuten aufgewärmt und dann mittels Kalibrierungsgasen geeicht [50].

4.4.1 Insulinstimulation des Respiratorischen Quotienten

Die oben beschriebene indirekte Kalorimetrie wurde zu zwei Zeitpunkten durchgeführt. Die erste Messung (im Folgenden RQ_{basal} genannt) erfolgte morgens um circa 9 Uhr, nüchtern, vor dem *Clamp,* und entspricht der katabolen Stoffwechsellage. Während des *steady state* des „*High*“-Clamp erfolgte die zweite Messung (RQ_{clamp}) um circa 13 Uhr, dann unter euglykämisch-hyperinsulinämischen, somit stark anabolen Stoffwechselbedingungen. Zur Bestimmung der metabolischen Flexibilität wird der RQ_{basal} vom RQ_{clamp} subtrahiert.

$\Delta RQ = RQ_{clamp} - RQ_{basal}$

Den drei, dem Körper zugänglichen Substraten der Energiegewinnung kann ein individuelles Verhältnis von verbrauchtem Sauerstoff zu entstandenem Kohlendioxid zugeordnet werden [13]. Folgend werden diese substratspezifischen respiratorischen Quotienten für Glukose mit RQ[G], für Proteine mit RQ[P] und für Fette mit RQ[F] bezeichnet.

Glukose: $C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \rightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O$ $\quad RQ[G] = \frac{6}{6} = 1$

Fett: $C_{57}H_{104}O_6 + 80\,O_2 \rightarrow 57\,CO_2 + 52\,H_2O$ $\quad RQ[F] = \frac{57}{80} = 0{,}71$

Protein: $2\,C_3H_7O_2N + 6\,O_2 \rightarrow (NH_2)_2CO + 5\,CO_2 + 5\,H_2O$ $\quad RQ[P] = \frac{5}{6} = 0{,}83$

Der Respiratorische Quotient setzt sich aus den Anteilen, die diese drei Substrate am Stoffwechsel haben, zusammen.

$$RQ[ges] = 1 - (1 - RQ[P] * P) - (1 - RQ[F] * F)$$

P = Anteil der Energiegewinnung aus Proteinen

F = Anteil der Energiegewinnung aus Fetten

Nach dieser Maßgabe kann der respiratorische Quotient nur Werte zwischen 0,71 und 1 annehmen. Es gibt Ausnahmen von dieser Regel. Eine häufige Abweichung wurde in der Literatur bei sportlicher Ausbelastung beschrieben. Dabei fällt vermehrt Laktat an, sodass der

pH-Wert im Blut sinken würde, um dies zu vermeiden, wird Kohlensäure in Form von Kohlendioxid abgeatmet (respiratorisch kompensierte metabolische Azidose) [57]. Der erhöhte Kohlendioxidanteil ohne Sauerstoffverbrauch erhöht den respiratorischen Quotienten über 1. Eine andere Ausnahme ist bei Fettsynthese zu beobachten.

$16 \times C_6H_{12}O_6 \rightarrow 6\ C_{16}H_{30}O_2 + 39\ O_2 + 6\ H_2O$

Exemplarisch wird die Summenformel der Synthese von Palmitat aus Glukose ohne Zwischenschritte dargestellt. Palmitat wird als erste Fettsäure im Rahmen der Lipogenese gebildet [13]. Zum Ende des Clamp ist unter der Insulinwirkung und dem hohen Glukoseangebot davon auszugehen, dass ein Großteil des Kohlenstoffs des Palmitats aus eben dieser Glukose gewonnen wird. Aus der Summenformel ist zu schließen, dass Fettsynthese endogen Sauerstoff zur Verfügung stellt, der dann dem Stoffwechsel zur Verfügung steht und somit nicht über die Atmung aufgenommen werden muss. Der niedrigere Sauerstoffbedarf bei anhaltender Kohlendioxidproduktion könnte den respiratorischen Quotienten über 1 erhöhen.

4.4.2 Berechnung der Stoffwechselsubstrate

Die aus den verwerteten Substraten entstandene Energie lässt sich mit der Formel von Weir [58] aus dem Sauerstoffverbrauch und dem angefallenen Kohlendioxid errechnen. Sie beruht auf in vitro-Messungen der Energiedichte von Fett, Kohlenhydraten und Proteinen im Bombenkalorimeter, sowie der Annahme von Atwater [59], dass die in vitro-Messungen mit der Energiegewinnung des Körpers übereinstimmen.

Es lassen sich sowohl für den RQ als auch für die Energieentstehung pro Liter Sauerstoff

Tabelle 4: Kennwerte der Stoffwechselsubstrate

	Kohlenhydrate	Proteine	Fette
RQ	1	0,802	0,718
K[$kCal/L\ [O_2]$]	5,047	4,463	4,735
Volumen des O_2	x	y	z

K: Brennwert in Kilokalorien pro Liter Sauerstoff

[$K=\frac{kcal}{l}$] Formeln mit 2 Variablen aufstellen. Die Differenz des RQ bei Protein- und Fettverwertung vom RQ der Kohlenhydrate wird dazu mit deren Anteil am Stoffwechsel multipliziert und vom RQ der Kohlenhydrate subtrahiert. Auf gleiche Weise wird auch bei der Energiegewinnung pro Liter Sauerstoff verfahren.

$$RQ[ges] = 1 - 0{,}198 * \mathrm{y} - 0{,}282 * \mathrm{z}$$

$$K = 5{,}047 - 0{,}584 * y - 0{,}312 * z$$

Die beiden Formeln können ineinander eingesetzt werden. Im gleichen Schritt kann durch ersetzen des RQ durch die Rohwerte, des Sauerstoffverbrauchs [V_{O^2}] und der Kohlendioxidproduktion [V_{CO^2}] direkt in die Einheit, Kilojoule pro Tag, umgerechnet werden.

$$REE\ \left[\frac{kJ}{d}\right] = (3{,}941 * \mathrm{VO}^2 + 1{,}106 * \mathrm{VCO}^2) * 6{,}028$$

Der Proteinanteil wird als 15% angenommen und zusammen mit Umrechnungsfaktoren für die Einheit $\frac{kJ}{d}$, die in die Konstante „6,028“ einfließen, zur oben aufgeführten Formel komplettiert [60,61]. Das Ergebnis ist der hypothetische Energieverbrauch eines ganzen Tages, wenn die Stoffwechsellage die ganze Zeit konstant bliebe.

Berechnung des nichtoxidativen Kohlenhydratverbrauchs

Mittels Multiplikation der Glukoseinfusionsrate [GIR] mit der Zeit in Minuten lässt sich die infundierte Menge an Glukose (G_{inf}) errechnen.

$$G_{inf}\ [mg] = GIR\ \left[\frac{mg}{min}\right] * t[min]$$

Von der GIR muss, wie im Abschnitt „Hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp“ (1.3.2) beschrieben, der Überschuss/das Defizit an Glukose (G_{SC}) abgezogen werden, um die auch im steady state nicht vermeidbare Schwankung der Blutglukosekonzentration auszugleichen. Die Menge an Glukose die sich aufgrund Konzentrationsschwankungen zusätzlich im Blut befindet, kann mit Hilfe der *space correction* (SC), der Blutglukosekonzentrationen zu den Zeitpunkten des Beginns und des Endes der Messung, wie folgt berechnet werden.

$$G_{sc}\ [mg] = \left(G_{180} - G_{150}\left[\frac{mg}{dl}\right]\right) * 10 * \left(0{,}19\ \frac{L}{kg} * KG\ [kg]\right)$$

Man bestimmt den absoluten Wert der verstoffwechselten Glukosemenge (G [mg], indem von der zugeführten Glukosemenge der Anteil abgezogen wird, der im Interstitium, gemessen im Blutplasma, keinem zellulären Stoffwechsel zugeführt wurde.

$$G_{ges} = G_{inf} - G_{sc}$$

4.5 Laboranalytik

Sämtliche Laboranalysen wurden am Deutschen Diabetes-Zentrum durchgeführt.

4.5.1 Laktatwerte

Der Laktatwert, oder auch Milchsäurekonzentration, wurde im Rahmen des Trainings sowie bei den Ergometrien erhoben, er diente als objektiver Marker der anaeroben Auslastung. Hierzu wurden Kapillarblutproben aus dem Ohrläppchen entnommen. Als Nebenprodukt des Kohlenstoffstoffwechsels ist die Milchsäure immer im Blut nachweisbar. Der Ruhelaktatwert kann von 0,5-1,5 $\frac{mmol}{l}$ auf Werte bis 15-20 $\frac{mmol}{l}$ [13,62] bei Ausbelastung steigen. Laktat reichert sich bei gesteigerter und im besonderen Maße bei anaerober Stoffwechsellage vermehrt an. Dies beruht auf seiner Entstehung aus Pyruvat, dem Endprodukt der Glykolyse. Bei ausreichender Sauerstoffversorgung wird dieses in den Citrat-Zyklus eingeschleust. Steht nicht genug Sauerstoff zur Verfügung, wird Pyruvat durch die Laktatdehydrogenase in Laktat umgewandelt und ins Blut abgegeben. Dieser Mechanismus verhindert, dass durch Kumulation der Produkte bei fehlendem Sauerstoff, die Energiegewinnung aus Glykolyse gehemmt wird. Die Entstehung des Laktats findet bei Belastung überwiegend im Skelettmuskel statt, es sind aber auch das Hirn, die Erythrozyten, die Haut und der Darm daran beteiligt. Laktat wird in Leber, Niere und Herz abgebaut, wodurch es eine Halbwertszeit im Organismus von circa 15 Minuten hat.

Der Laktatwert wurde während der *Clamps* aus venösem Blut und vor und nach dem Training aus kapillarem Blut gemessen. Zur Messung verwendeten wir ein „Biosen C-line“ der Firma „EKF-Diagnostics“. Die Eichung wurde alle 120 Minuten durch das Gerät automatisch durchgeführt. Der Messbereich des enzymatisch-amperometrischen Chip-Sensors für Laktat liegt bei 0,5-40 $\frac{mmol}{L}$ [63].

4.5.2 Glykohämaglobinanteil im Blut

Der Glykolierungsgrad des Hämoglobins ist eine gängige klinische Größe und gibt einen Anhalt über den Blutglukosewert der vergangenen 12 Wochen. Man macht sich dabei zunutze, dass die Aldehydgruppen von Glukose spontan Schiff-Basen mit Aminogruppen eingehen. Dieser erste Schritt ist reversibel und sein Gleichgewicht hängt von der Eduktkonzentration in der Lösung ab. Erst im zweiten Schritt lagern sich die Bindungen in dem instabilen Molekül so um, sodass ein stabiles Ketoamin entsteht [13]. Diese Glykolierung betrifft alle Moleküle mit

Aminogruppen und damit alle Proteine. Das Ausmaß der Glykolierung hängt von der biologischen Halbwertszeit der Proteine ab. Die Halbwertszeit des Hämoglobins entspricht der Lebensdauer der Erythrozyten und beträgt somit beim Gesunden im Durchschnitt 120 Tage [64]. Diese lange Persistenz im Blut und die gleichzeitig kurze Diffusionsstrecke erlauben den Rückschluss auf den durchschnittlichen Blutglukosewert in den letzten 12 Wochen [64]. Die größte Unterfraktion des Hämoglobins ist das Hämoglobin A1c (HbA1c), weshalb es stellvertretend für den Gesamtanteil gemessen wird. International werden die Werte nach den Vorgaben der *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)* in $\frac{mmol}{mol}$ angegeben. Diese Werte lassen sich in die in der Klinik üblichen Werte des *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)* umrechnen.

$$HbA1c[\%] = 0{,}915 * HbA1c\left[\frac{mmol}{mol}\right] + 2{,}152\% \quad [65]$$

4.5.3 Blutglukose Konzentration

Zur Bestimmung der Blutglukose-Konzentration wurde die Glukose-Oxidationsmethode angewandt. Die Untersuchung ist mit einem Glucose analyzer II der Firma Beckman Instr., Inc., Fullerton, CA durchgeführt worden.

4.6 Hochintensives Intervalltraining

Im Rahmen der Studie wurde ein HII-Training auf dem Fahrrad durchgeführt, bei dem sich Hochbelastungsintervalle mit Intervallen geringerer Belastung abwechselten. Vor dem eigentlichen Training wurde ein 5-minütiges Aufwärmen auf dem Ergometer bei circa 30% des Belastungsmaximums absolviert. Im Folgenden wurden Hochbelastungsintervalle mit einer Leistung durchgeführt, die für den Probanden 90% des Maximums entsprach. Die Maximalleistung wurde im Rahmen einer Spiroergometrie (siehe 4.1) ermittelt. Darauf folgte ein Intervall der 70%igen Ausbelastung in dem die Atemfrequenz und der Puls des Probanden wieder sinken sollte, um auf das nachfolgende Belastungsintervall vorbereitet zu sein (

Abbildung 3: Aufbau eines HII-Trainings).

Abbildung 3: Aufbau eines HII-Trainings

5min	4min	3min	4min	3min	4min	3min	4min	5min
Aufwärmen	90%	70%	90%	70%	90%	70%	90%	Abwärmen

Intensität der Belastung in Prozent der maximalen Herzfrequenz

HII-Training= Hochintensives Intervalltraining

Als Trainingsgeräte standen 4 Ergometer „Bike Excite 700“ Baujahr November 2011 der Firma „Technogym“ zur Verfügung. Die Bremsleistung der Ergometer kann mit einer Genauigkeit von 10% gesteuert werden. Zur Durchführung des Trainings und der simultanen Überwachung durch einen Trainingsleiter stand ein PC mit der Software „Wellness Trainer 7.0“ zur Verfügung. Vor dem Training und in Minute 30 wurden der Blutglukosewert und der Laktatwert mittels kapillarer Blutentnahme (siehe 4.5) erhoben.

5 Ergebnisse

5.1 Probandencharakteristik zu Studienbeginn

Im Rahmen der Rekrutierung wurden 27 Probanden in die Studie eingeschlossen. Ein als Kontrolle eingeschlossener Proband hat sich im Rahmen des Clamps als insulinresistent erwiesen und wurde deshalb aus der Kontrollgruppe genommen. Von den verbleibenden 26 Probanden sind 13 Probanden mit T2D und 13 insulinsensitive Probanden als Kontrollgruppe. Sowohl die Gruppe der Probanden mit T2D (31,4 ± 2,6 kg/m^2) als auch die Gruppe der Insulinsensitiven (30,8 ± 2,7 kg/m^2) waren zu Beginn der Intervention mit einem BMI von größer 25 kg/m^2 adipös [66]. Das Alter der beiden Gruppen lag im Mittelwert bei 58,1 ± 5,7 Jahren (T2D) und 56,6 ± 4,1 Jahre (insulinsensitive Probanden). Der im Rahmen des ersten Untersuchungstages erhobene HbA1c lag bei den Probanden mit T2D bei 53,8 ± 10,5 mmol/mol, und somit über dem von der *American Diabetes Association* (ADA) 2016 als Diabetes-Diagnosekriterium angegebenen Wert von 48 mmol/mol [67]. Der HbA1c der Glukosetoleranten war mit 37,6 ± 3,0 mmol/mol kleiner als bei den Probanden mit T2D (P<0,0001). Die beiden Gruppen unterschieden sich also hinsichtlich des für die Erkrankung typischen HbA1c und waren gleichzeitig in Bezug auf die anthropometrischen Daten ausreichend homogen. Es zeichnete sich eine Tendenz dazu ab, dass sich der maximale Sauerstoffumsatz der beiden Gruppen unterschied (P=0,067). Die maximale Leistung in beiden Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied (P=0,27).

Tabelle 5: Probandencharakteristik vor Trainingsbeginn

Basal	T2D (N=13)	Kon (N=13)	P (T-Test)
Alter [Jahre]	58,1 ± 5,7	56,6 ± 4,1	0,45
BMI [kg/m²]	31,4 ± 2,6	30,8 ± 2,7	0,57
HbA1c [mmol/mol]	53,8 ± 10,5	37,6 ± 3,0	<0,0001
V_{O^2}max [ml/min/kg]	23,6 ± 3,5	26,4 ± 3,5	0,067
Wmax	212,4 ± 32,9	229,9 ± 39,7	0,27

T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden BMI = Body-mass-index; V_{O^2} = Sauerstoffvolumen; W = Leistung [Watt]

5.2 Probandencharakteristik nach 12 Wochen HII-Training

Die Probandenzahl der Teilnehmer, die Visit A und Visit C komplett mit dem 12-wöchigen HII-Training absolviert haben, unterschied sich von der Anzahl derer, die schon zum Zeitpunkt

nach einem Training beobachtet wurden. Ein Proband aus der Gruppe der Probanden mit T2D hat das Training abgebrochen, bei sechs Kontrollprobanden haben sich im Verlaufe der intensiveren Messung und Auswertung der Ergebnisse von Visit A und Visit B gezeigt, dass sie zu niedrige M-Werte aufwiesen, sodass bei ihnen von einer Insulinresistenz auszugehen war und sie aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen wurden. Die neuen Gruppen unterschieden sich in Alter, BMI und Wmax nicht (Alter P=0,86; BMI P=0,35; Wmax P=0,13). Beim V_{O^2}max zeichnete sich wieder ein Trend zu einem höheren Wert bei den Kontrollprobanden ab (V_{O^2}max P=0,01). Der HbA1c lag bei der Gruppe der Probanden mit T2D deutlich höher (HbA1c P<0,001).

Tabelle 6: Probandencharakteristik nach 12 Wochen Training

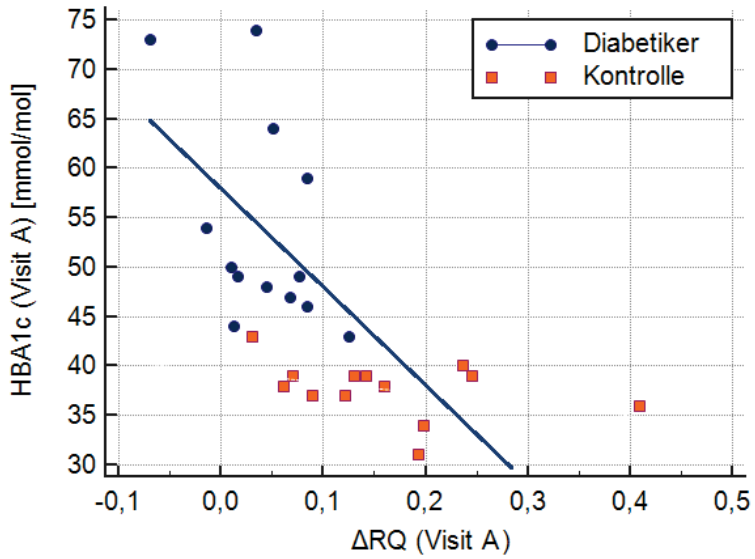
Basal	T2D (N=12)	Kon (N=7)	P (T-Test)
Alter [Jahre]	58,25 ± 4,6	57,9 ± 2,5	0,86
BMI [kg/m²]	31,0 ± 2,4	29,9 ± 2,4	0,35
HbA1c [mmol/mol]	54,5 ± 10,6	36,6 ± 3,1	<0,001
V_{O^2}max [ml/min/kg]	23,9 ± 3,1	27,9 ± 2,9	0,01
Wmax	206,25 ± 23,6	227,7 ± 35,9	0,13

T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden BMI = Body-mass-index; $\boldsymbol{V_{O^2}}$ = Sauerstoffvolumen; W = Leistung [Watt]

5.3 Verhältnis des HbA1c zur initialen metabolischen Flexibilität

Bei Betrachtung aller Probanden ergab sich eine Korrelation zwischen HbA1c und ΔRQ (P=0,0009). Teilt man die beiden Gruppen auf, geht die Signifikanz der Korrelation der beiden Werte in der Kontrollgruppe (P=0,2053) verloren und in der Gruppe der Probanden mit T2D (P=0,099) kann nur noch von einem Trend gesprochen werden. Allerdings ist die Varianz des ΔRQ (Visit A) in der Kontrollgruppe signifikant größer (P=0,0001) als in der Gruppe der Probanden mit T2D.

Abbildung 4: Korrelation zwischen HbA1c und ΔRQ vor Intervention



ΔRQ= respiratorischer Quotient, Visit A= erster Untersuchungstag, vor dem Training

5.4 Ergebnisse der Untersuchung nach einer HII-Trainingseinheit

Vergleich der Messergebnisse der Untersuchung nach dem ersten Training zu den basal erhoben Werten.

5.4.1 Veränderung der Metabolischen Flexibilität durch eine HII-Trainingseinheit

Um die Veränderung der metabolischen Flexibilität zu erfassen, subtrahiert man die metabolische Flexibilität der Messung nach der ersten Trainingseinheit vom Ergebnis der Basismessung. Die Veränderung der metabolischen Flexibilität der Gruppe der T2D beträgt -0,003 ± 0,087 nach dem ersten Training, die Gruppe der glukosetoleranten Probanden haben eine Veränderung von -0,075 ± 0,122. Beim Vergleich der Veränderung in der metabolischen Flexibilität der beiden Gruppen zueinander zeichnet sich ein Trend zu einer stärkeren Abnahme bei den Kontrollprobanden ab (P=0,095).

Tabelle 7: Dynamik der metabolischen Flexibilität bei einer HII-Trainingseinheit

	T2D (N=13)	Kon (N=13)	P (T-Test)
ΔΔRQ (A→B)	-0,003 ± 0,087	-0,075 ± 0,122	0,095

ΔRQ= metabolische Flexibilität; T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden; Visit A= Untersuchung vor dem Training; Visit B= Untersuchung nach einer Trainingseinheit

5.4.1.1 Vergleich der metabolischen Flexibilität bei Kontrollen

Mit einem P=0,046 war das Absinken der metabolischen Flexibilität vor dem Training zur Messung nach dem ersten Training in der Kontrollgruppe signifikant. Beim Vergleich von T2D zu Glukosetoleranten war der ΔRQ der glukosetoleranten Probanden in der ersten Messung signifikant größer als der ΔRQ der T2D (P=0,0004).

Tabelle 8: Metabolische Flexibilität vor und nach einer HII-Trainingseinheit

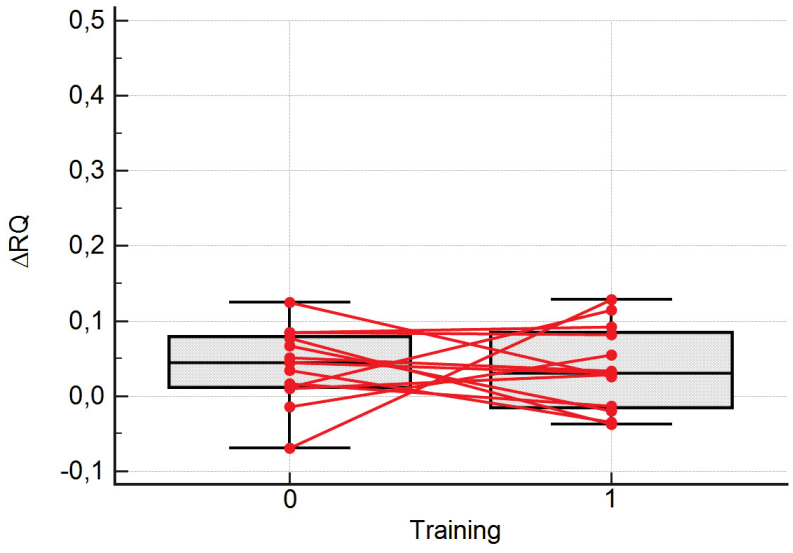
	T2D (N=13)	Kon (N=13)	P (T-Test)
ΔRQ (A)	0,040 ± 0,050	0,140 ± 0,070	0,0004
ΔRQ (B)	0,040 ± 0,060	0,085 ± 0,083	0,1061
P (Paired T-Test)	0,909	0,046	

ΔRQ= metabolische Flexibilität; T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden; Visit A= Untersuchung vor dem Training; Visit B= Untersuchung nach einer Trainingseinheit

5.4.1.2 Vergleich der metabolischen Flexibilität bei Probanden mit T2D

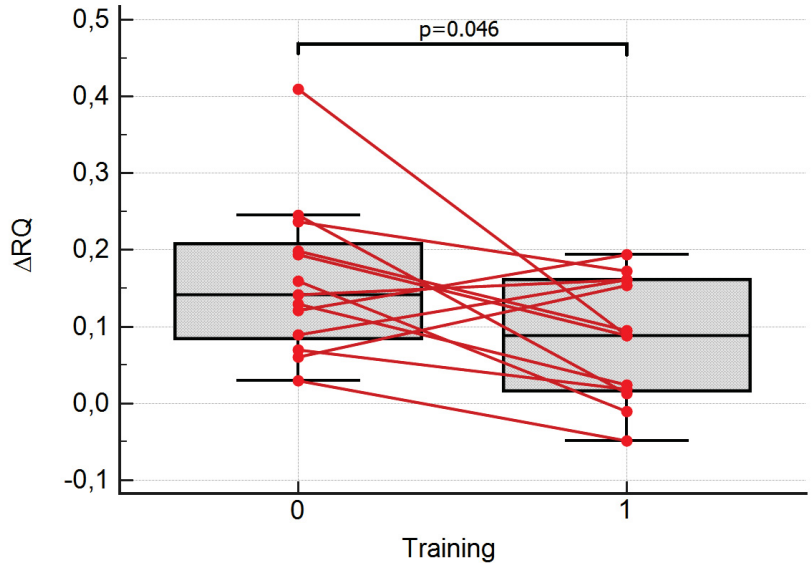
Die basale metabolische Flexibilität der Kontrollprobanden lag bei 0,14 ± 0,07, die Probanden mit T2D bei einer basalen metabolischen Flexibilität von 0,04 ± 0,05. Am Tag nach der

Abbildung 5: Metabolische Flexibilität der T2D-Gruppe nach einem Training



ΔRQ= Metabolische Flexibilität

Abbildung 6: Metabolische Flexibilität der Kontrollen nach einem Training



ΔRQ= Metabolische Flexibilität

Sportintervention lag der ΔRQ der Glukosetoleranten bei 0,09 ± 0,08 und in der Gruppe der Probanden mit T2D bei 0,04 ± 0,06. In der Analyse der Gruppe der Probanden T2D ließ sich keine signifikante Veränderung der metabolischen Flexibilität vom Ausgangswert zur Messung nach dem ersten Training nachweisen.

5.4.1.3 Vergleich des initialen respiratorischen Quotienten beider Gruppen

Basal haben die Probanden seit 12 Stunden vor dem Clamp gefastet. Weder zwischen den glukosetoleranten Probanden und den T2D, noch zwischen den Testtagen unterschieden sich die Ausgangswerte des respiratorischen Quotienten signifikant.

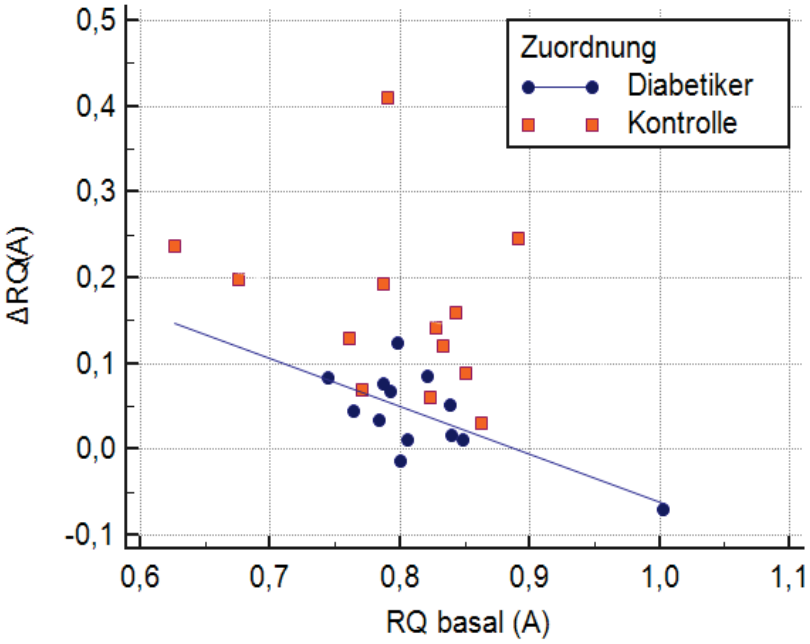
Tabelle 9: Respiratorischer Quotient beider Gruppen Basal

	T2D (N=13)	Kon (N=13)	P (T-Test)
RQ (Basal A)	0,818 ± 0,063	0,796 ±0,078	0,444
RQ (Basal B)	0,795 ± 0,029	0,803 ±0,066	0,806
P (Paired T-Test)	0,33	0,684	

RQ= respiratorischer Quotient; T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden; Visit A= Untersuchung vor dem Training; Visit B= Untersuchung nach einer Trainingseinheit

Sowohl bei Betrachtung aller Probanden (P=0,039, R=-0,41) als auch bei den Probanden mit T2D (P=0,008, R=-0,7) für sich genommen, bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem nüchternen RQ und der Veränderung des RQ (ΔRQ) am ersten Testtag (Visit A) (Abb. 5).

Abbildung 7: Metabolische Flexibilität zum initialen respiratorischen Quotienten



RQ= respiratorischer Quotient, basal: nüchtern, vor dem Clamp

5.4.2 Veränderung der Insulinsensitivität nach einer Trainingseinheit

Bei Betrachtung des M-Wertes war vor dem Training ein Unterschied ($p<0,001$) zwischen den Gruppen zu sehen (Visit A). Dies galt auch für die Messung zum Zeitpunkt nach der ersten Trainingseinheit (Visit B).

Tabelle 10: Insulinsensitivität nach einer HII-Trainingseinheit

	T2D (N=13)	Kon (N=13)	P (T-Test)
M-Wert (Visit A)	2,813 ± 1,518	6,207 ± 2,804	P<0,001
M-Wert (Visit B)	2,798 ± 1,287	6,63 ± 4,557	P<0,01
P (Paired T-Test)	0,97		

M-Wert= Insulinsensitivität; T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden; Visit A= Untersuchung vor dem Training; Visit B= Untersuchung nach einer Trainingseinheit

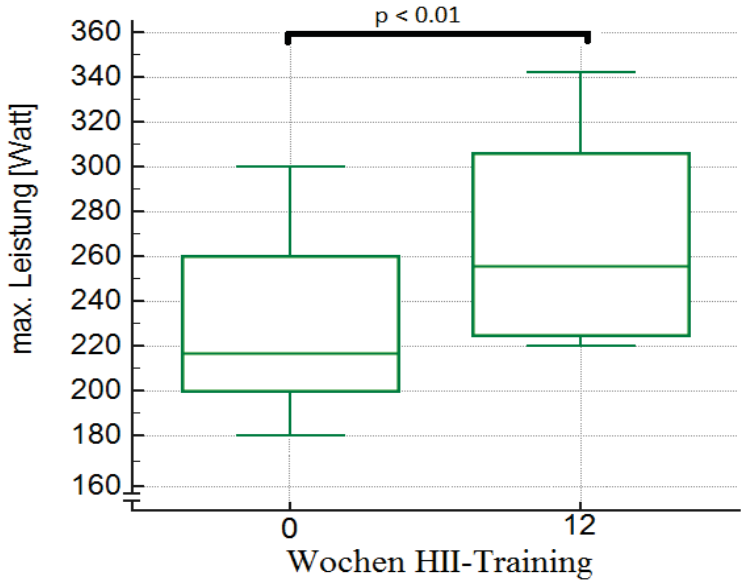
5.5 Ergebnisse nach 12 Wochen HII-Training

Nach Abschluss der Intervention wurde der Effekt des hochintensiven Trainings auf die Leistung, die Sauerstoffaufnahme, auf die Insulinsensitivität und die metabolische Flexibilität untersucht.

5.5.1 Maximale Leistung

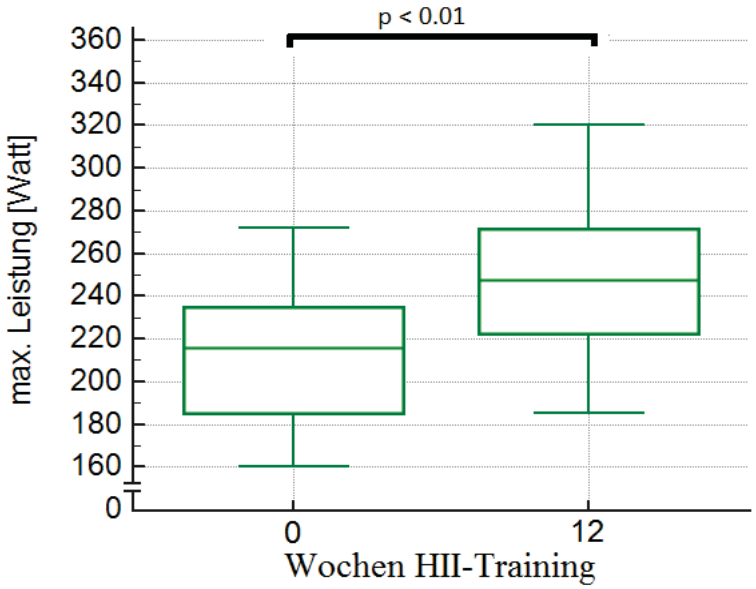
Die maximale Leistung der Probanden nahm über die 12 Wochen bei beiden Gruppen signifikant zu. Die glukosetoleranten Teilnehmer verbesserten sich von 230W auf 268W um 16%, die T2D Gruppe hatte einen Leistungszuwachs von anfangs 220W auf 256W, was ebenfalls 16% entspricht.

Abbildung 8: Maximale Leistung der Kontrollen über 12 Wochen



HII-Training= Hochintensives Intervalltraining

Abbildung 9: Maximale Leistung der Probanden mit T2D über 12 Wochen

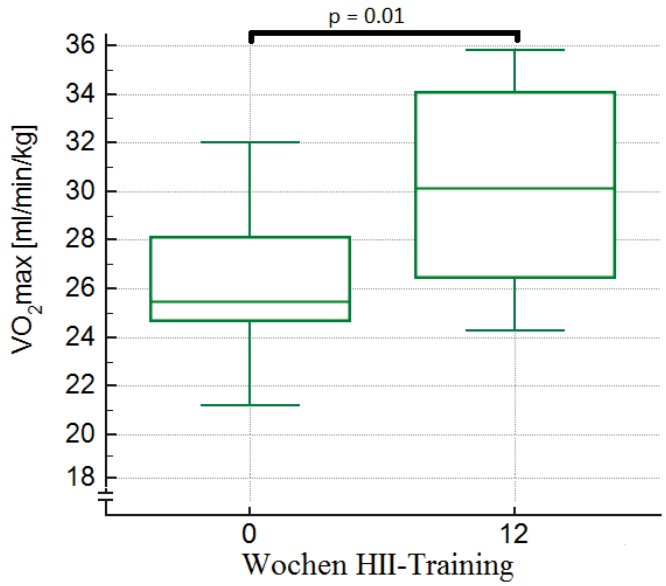


HII-Training= Hochintensives Intervalltraining

5.5.2 Maximale Sauerstoffaufnahme

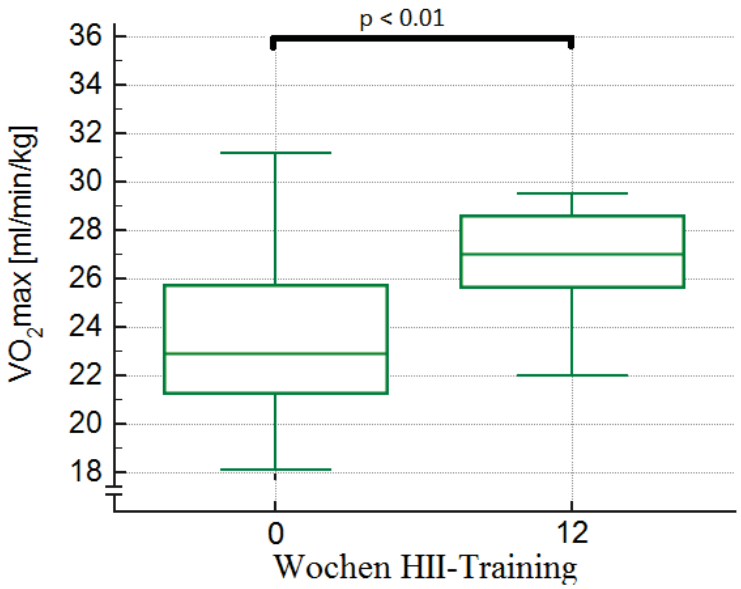
Sowohl bei den Probanden der insulinsensitiven Kontrollgruppe als auch bei der T2D Gruppe verbessert sich die maximale Sauerstoffaufnahme (Kon: P=0,01; T2D:P=0,01). Die Kontrollprobanden steigern ihr V_{O^2}max um 14%, bei den T2D steigt es um 16%.

Abbildung 10: Maximale Sauerstoffaufnahme der Kontrollen über 12 Wochen



V_{O^2}max = maximale Sauerstoffaufnahme [ml/min/kg Körpergewicht]

Abbildung 11: Maximale Sauerstoffaufnahme der Probanden mit T2D über 12 Wochen



V_{O^2}max = maximale Sauerstoffaufnahme [ml/min/kg Körpergewicht]

5.5.3 Veränderung des HbA1c nach 12 Wochen HII-Training

In keiner der Gruppen ist eine Verbesserung des HbA1c nachweisbar.

Tabelle 11: HämoglobinA1c- Werte

	T2D (N=12)	Kon (N=7)	P (T-Test)
HbA1c [mmol/mol] (A)	54,5± 10,6	36,6 ± 3,1	<0,001
HbA1c [mmol/mol] (C)	54,1 ± 9,18	34,7 ± 1,96	<0,0001
P (Paired T-Test)	0,79	0,11	

HbA1c= Anteil an Glykohämoglobin; T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden; Visit A= Untersuchung vor dem Training; Visit C= Untersuchung nach 12 Wochen HII-Training

5.5.4 Veränderung der Metabolischen Flexibilität durch 12 Wochen HII-Training

Weder bei den glukosetoleranten Probanden, noch bei der Gruppe der Probanden mit T2D kann eine Verbesserung der metabolischen Flexibilität nachgewiesen werden.

Tabelle 12: Veränderung der metabolischen Flexibilität durch 12 Wochen HII-Training

	T2D (N=12)	Kon (N=7)	P (T-Test)
ΔΔRQ (A→C)	0,019 ± 0,053	-0,021 ± 0,107	0,3

RQ= respiratorische Quotient; T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden; Visit A= Untersuchung vor dem Training; Visit C= Untersuchung nach 12 Wochen HII-Training

5.5.4.1 Metabolische Flexibilität nach 12-wöchigem HII-Training

Die beiden Gruppen weisen zwar untereinander einen deutlichen Unterschied auf, allerdings lässt sich bei keiner der beiden eine Veränderung durch das Training nachweisen.

Tabelle 13: Metabolische Flexibilität nach 12-wöchigem HII-Training

	T2D (N=12)	Kon (N=7)	P (T-Test)
ΔRQ (A)	0,037 ± 0,050	0,149 ± 0,064	0,002
ΔRQ (C)	0,056 ± 0,045	0,128 ± 0,058	0,007
P (Paired T-Test)	0,23	0,62	

ΔRQ= metabolische Flexibilität; T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden; Visit A= Untersuchung vor dem Training; Visit C= Untersuchung nach 12 Wochen HII-Training

5.5.5 Veränderung der Insulinsensitivität durch 12 Wochen HII-Training

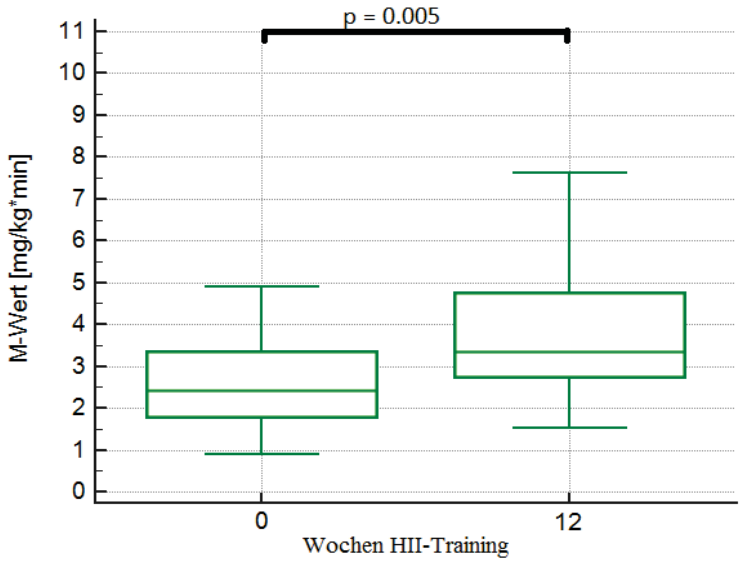
Bei den Kontrollprobanden ist keine Veränderung des M-Wertes nachweisbar (P=0,75), während der M-Wert der Gruppe mit Probanden mit T2D durch das Training über 12 Wochen um 40% steigt (P=0,005).

Tabelle 14 Insulinsensitivität nach 12 Wochen HII-Training

	T2D (N=12)	Kon (N=7)	P (T-Test)
M-Wert (Visit A)	2,813 ± 1,518	6,287 ± 3,027	0,004
M-Wert (Visit C)	3,932 ± 1,897	6,136 ± 2,515	0,04
P (Paired T-Test)	0,005	0,75	

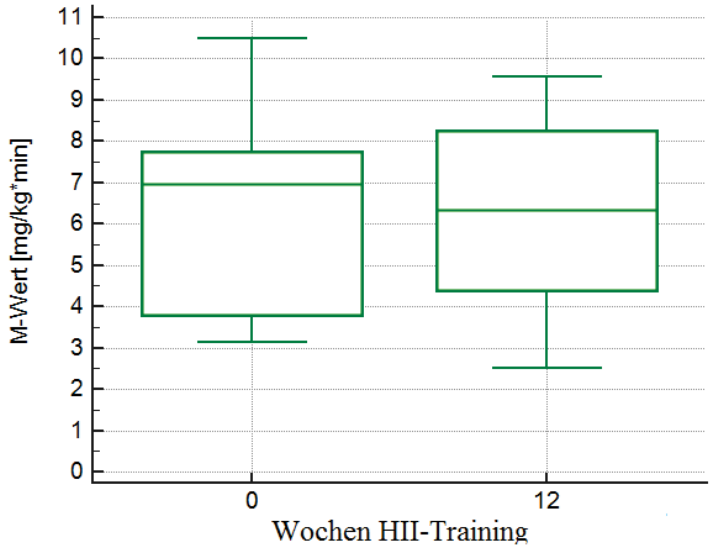
M-Wert = Insulinsensitivität des Körpers [mg/kg*min]; T2D= Probanden mit Typ 2 Diabetes; Kon= Glukosetolerante Probanden; Visit A= Untersuchung vor dem Training; Visit C= Untersuchung nach 12 Wochen HII-Training

Abbildung 12: Insulinsensitivität der Probanden mit T2D über 12 Wochen



HII-Training= Hochintensives Intervalltraining, M-Wert= Insulinsensitivität des Körpers [mg/kg*min]

Abbildung 13: Insulinsensitivität der Kontrollen über 12 Wochen



HII-Training= Hochintensives Intervalltraining, M-Wert= Insulinsensitivität des Körpers [mg/kg*min]

6 Diskussion

In der Studie konnte nachgewiesen werden, dass Hochintensives Intervalltraining die maximale Sauerstoffaufnahme und die maximale Leistung bei Probanden mit T2D ebenso stark verbessert wie bei glukosetoleranten Probanden. Eine Verbesserung der metabolischen Flexibilität ließ sich weder nach der ersten Trainingseinheit, noch nach 12 Wochen, nachweisen. Die Insulinsensitivität verbesserte sich nach 12 Wochen deutlich mit einer Steigerung des M-Wertes um 40%.

6.1.1 Probandencharakteristik zu Studienbeginn

Die Probanden der Gruppe mit T2D stimmten in Bezug auf ihren BMI und den HbA1c mit Ergebnissen der T2D-Gruppe in der KORA FF4 Studie überein. Die KORA FF4 Kohorte umfasst 2.279 Personen, davon 233 (10,7%) schon als T2D diagnostizierte Probanden und 94 (4,9%) nicht diagnostizierte Probanden mit T2D [68]. In Bezug auf das Alter ist der Mittelwert der T2D Gruppe 10 Jahre jünger als der der Kohorte (58,1 ±5,7 Jahre vs. 69,7 ± 10,0 Jahre). Der Vergleich zeigt, dass die von uns ausgewählten Probanden in BMI und HbA1c einen repräsentativen Mittelwert der in Kohorten in Deutschland ermittelten Patienten mit T2D wiederspiegeln.

Allerdings unterscheidet sich die Studiengruppe nicht nur im Alter vom Mittelwert der Patienten mit T2D in Deutschland. Der Bildungsgrad und die soziale Vernetzung der Probanden in der Studie liegt über dem Durchschnitt, beides hat Einfluss auf die Entstehung und die Prognose von T2D [69,70]. Auch die Motivation ist bei Teilnehmern von Studien bei welchen sie intensiv betreut und überwacht werden meist höher als im klinischen Alltag.

6.2 Probandencharakteristik nach 12 Wochen HII-Training

Im Laufe der 12-wöchigen Intervention hat nur ein Proband aus der T2D-Gruppe das Training nicht beendet, dies zeigt die hohe Motivation der Probanden in der Studie.

Sechs der 13 Probanden, die im OGTT noch eine normale Glukosetoleranz gezeigt haben, erwiesen sich im Clamp als insulinresistent. Die hohe Inzidenz von verschlechterter Insulinsensitivität deckt sich zum Teil mit Ergebnissen der SHIP-TREND und KORA Studien [3]. Shalitin et al. konnten bei adipösen Jugendlichen durch einen OGTT in nur 13,5% der Fälle eine IGT nachweisen, konnten aber bei einem Clamp eine Inzidenz der Insulinresistenz bei

81,5% der Probanden feststellen [71]. Dies zeigt, dass die im OGTT ermittelte Glukosetoleranz auch bei Probanden physiologisch sein kann, bei denen Ergebnisse einer Messung der Insulinsensitivität pathologisch ist. Die hohe Inzidenz ist durch die Auswahl von adipösen Kontrollprobanden mit einem Durchschnitts-BMI über 29,9 kg/m^2 zu erklären, da Adipositas mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz verbunden ist [7,72].

6.3 Verhältnis des HbA1c zur initialen metabolischen Flexibilität

Der sich abzeichnende Trend zu einer negativen Korrelation von HbA1c zur metabolischen Flexibilität kann auf zwei Arten interpretiert werden. Zum einen könnte eine schlechtere Einstellung des T2D als Confounder der stärkeren Ausprägung der metabolischen Störung wirken. Zum anderen könnte der über lange Zeit erhöhte Plasmaglukosewert und die daraus folgende monotone Stoffwechsellage unabhängig von der Insulinsensitivität zu Veränderungen der Zelle führen, welche die geringere metabolische Flexibilität bedingen.

6.4 Ergebnisse der Untersuchung nach einem Trainingstag

6.4.1 Veränderung der Metabolische Flexibilität durch eine Trainingseinheit

Reduzierte metabolische Flexibilität wurde wiederholt mit T2D in Verbindung gebracht [73,74]. Die Wirksamkeit einer Intervention auf den T2D kann anhand der Verbesserung der metabolischen Flexibilität belegt werden. Die Hypothese, dass sich die metabolische Flexibilität schon nach einem Training bei Probanden mit Typ 2 Diabetes verbessert, kann anhand der Daten nicht angenommen werden. Der allenfalls geringe Effekt ist möglicherweise erst in einer größeren Studiengruppe nachweisbar. Allerdings ist ein Trend (P=0,0943) zu einer Verschlechterung bei den glukosetoleranten Probanden zu erkennen. Eine Verschlechterung der metabolischen Flexibilität durch eine Sportintervention ist in der Literatur nicht beschrieben. Bei der Analyse des nicht erwarteten Ergebnisses fällt auf, dass die Protokolle der beiden Messzeitpunkte, die verglichen werden, nicht vollständig übereinstimmen.

Die Probanden haben bei Visit A seit 3 Tagen keinen Sport mehr betrieben und sind seit mehr als 8 Stunden nüchtern. Während die 72-stündige Sportkarenz dazu dient, dass die Messung nicht durch Auswirkungen des letzten Sportes beeinflusst wird [75], dienen die mindestens 8 Stunden Nüchternheit messtechnischen Überlegungen [60]. Bei Visit B wird am Vortag der Messung ein Hochintensives Intervalltraining durchgeführt. Also lassen sich diese beiden

Zeitpunkte nicht ohne weiteres miteinander vergleichen. Während zum Visit A der Organismus aus der Homöostase heraus in den Clamp startet, ist der Organismus des Probanden bei Visit B womöglich noch mit dem Ausgleich der Belastung vom Vortag beschäftigt [76]. Es stellt sich also die Frage, welche Bedeutung der ΔRQ bei Visit B hat. Der Basal-Wert des Visit B spiegelt die oxidative Stoffwechsellage 24 Stunden nach dem Training wieder. Dieser unterscheidet sich weder zwischen den beiden Gruppen, noch innerhalb der Gruppen von Visit A zu Visit B und entspricht damit Ergebnissen von Kelly, et al., die schon 1,25h nach einem HII-Training keinen Unterschied mehr für den RQ nachweisen konnten [77]. Die Messung während des Clamps bei Visit B spiegelt die veränderte Sensibilität für Insulin, aber möglicherweise auch die noch anhaltende Regeneration der sportlichen Belastung vom Vortag wieder. Von Wojtaszewski, et al. konnte nachgewiesen werden, dass drei Stunden nach einer one-legged exercise der Glykogengehalt auch 100 min nach Start des Clamps noch nicht den Wert des nicht trainierten Beines erreicht hat [76]. Ein Anhalten des nicht-oxidativen Glukoseverbrauchs im Sinne von Glykogensynthese ist also auch bei der Messung nach 3h Clamp noch denkbar. Allerdings liegen die M-Werte der Visit B-Messung bei beiden Gruppen nicht höher als zu Visit A, es kann also zum Zeitpunkt des *steady state* keine erhöhte Glukoseaufnahme nachgewiesen werden. Dies lässt vermuten, dass sich das Glykogen zu diesem Zeitpunkt größtenteils wieder aufgebaut hat. Diese Vermutung ließe sich durch die Berechnung des nicht-oxidativen Glukoseverbrauchs erhärten, da dieser der Glykogensynthese entspricht.

6.4.2 Berechnung des nichtoxidativen Glukoseverbrauchs

Über den Zeitraum des *steady state* im Clamp wird eine indirekte Kalorimetrie durchgeführt. Auf diese Weise wird gleichzeitig die gesamte über diesen Zeitraum verbrauchte Glukose ermittelt und als M-Wert angegeben. Zum anderen wird durch den respiratorischen Quotienten die Möglichkeit geschaffen, den oxidativen Stoffwechsel zu bestimmen. Die Berechnung des oxidativen Glukoseverbrauchs beruht auf der Annahme, dass für den Stoffwechsel der Substrate Kohlenhydrate, Fette und Proteine definierte RQs gelten. Diese liegen stöchiometrisch zwischen 0,71 und 1. Bei der Messung der respiratorischen Quotienten der Probanden zum Clamp ergeben sich teilweise Werte, die oberhalb von Eins liegen und somit nicht die Kriterien der Berechnung erfüllen. Werte über Eins sind bei vier von 52 Messungen aufgetreten. Bei einem der Probanden ist der Wert in einer zweiten Messung reproduzierbar über Eins gewesen, sodass diese Werte nicht als Ausreißer verworfen werden können. Eher ist von einem weiteren Einfluss, der in der Berechnung nicht berücksichtigt wurde, auszugehen.

Giesen [78] führt in seiner Veröffentlichung Stoffwechselreaktionen auf die ‚durch $NADPH+H^+$ Produktion, CO_2 freisetzten ohne gleichzeitig O_2 zu verbrauchen. Beispiele hierfür sind die Fettsäure- und die Cholesterinsynthese [78]. Durch Insulin wird die Lipidsynthese angeregt und das Auffüllen der Fettspeicher im Körper nach >8 Stunden Fasten und HII-Training am Vortag ist wahrscheinlich. Es könnte also die Ursache für die überhöhten respiratorischen Werte sein. Allerdings ist es auch wahrscheinlich, dass dieser Effekt auch bei den Probanden eine Rolle spielt, bei denen der RQ dadurch nicht über Eins gestiegen ist. Somit wäre davon auszugehen, dass bei allen Probanden der RQ durch diesen Effekt überhöht ist, was die Berechnung der Stoffwechselsubstrate beeinflussen würde. Also müsste man für diese Abweichung korrigieren, bevor man die Formel zur Berechnung der Substrate nutzt.

Bei Betrachtung der metabolischen Flexibilität zu den beiden Visits fällt auf, dass die Gruppe der Probanden mit T2D bei Visit A mit einem Wert von 0,04 ± 0,05 fast keine Anpassung ihres Organismus auf die Hyperinsulinämie zeigen. Bei den Glukosetoleranten ergibt sich eine höhere metabolische Flexibilität zu diesem Zeitpunkt. Diese Beobachtung war erwartet worden und wurde schon wiederholt auch von anderen gezeigt [73,74,79]. Der Unterschied zwischen den Probanden mit T2D und den übergewichtigen Glukosetoleranten fällt nicht so groß aus wie in Studien mit normalgewichtigen Kontrollgruppen (38).

6.5 Ergebnisse nach 12 Wochen Hochintensivem Intervalltraining

6.5.1 Leistung und Sauerstoffaufnahme

Der Effekt des Trainings lässt sich in beiden Gruppen nachweisen. Mit einer Steigerung der maximalen Leistung auf 116% in beiden Gruppen und der Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme auf 114% T2D und 116% bei der Gruppe der Kontrollprobanden, kann von einer gesteigerten kardiorespiratorischen Fitness gesprochen werden. Die Hypothese, dass hochintensives Intervalltraining die Sauerstoffaufnahme um mehr als 10% steigert, konnte in der Studie belegt werden. Die Steigerung ist mit Studien mit ähnlichem Trainingsumfang vergleichbar [35,40], während Interventionen mit geringerem Ausmaß und insbesondere Interventionen mit geringer geforderter Leistung weit weniger Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme zeigten [33,41]. Die Verbesserung der kardiovaskulären Fitness konnte in Metastudien mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos in Verbindung gebracht werden [81,82].

6.5.2 HbA1c und Insulinsensitivität

Der HbA1c, die metabolische Flexibilität und die Insulinsensitivität sind bei T2D typischerweise pathologisch. Trotzdem werden sie durch Training nicht im gleichen Maße beeinflusst. Nur bei der Insulinsensitivität ließ sich eine Steigerung in der T2D-Gruppe durch das Training nachweisen, wohingegen sich die metabolische Flexibilität und der HbA1c durch das Training nicht veränderten. Allerdings ist eine Verbesserung des HbA1c im Sinne eines Absinkens bei T2D durch Sportinterventionsstudien in der Literatur wiederholt belegt, wie Röhling et al. in ihrem Review deutlich darlegen [83], wobei der Effekt auf den HbA1c bei Krafttraining weniger ausgeprägt ist als bei Ausdauer- oder kombiniertem Kraft- und Ausdauertraining. Das von uns durchgeführte Hochintensive Intervalltraining entspricht durch seine Zyklen von hoher Intensität und mit der Belastungsdauer von circa 25 Minuten einem kombinierten Kraft- und Ausdauertraining. Wir sind initial davon ausgegangen, dass der HbA1c durch das Training gesenkt würde. Dies konnte nicht nachgewiesen werden.

Die in der Hypothese angenommene Verbesserung der Insulinsensitivität bei T2D durch Hochintensives Intervalltraining konnte bestätigt werden. Mit einer Steigerung um circa 40% liegt diese auf ähnlichem Niveau wie in Studien, die ein Ausdauertraining mit mehr Zeitaufwand durchgeführt haben [40,84]. Die Steigerung der Insulinsensitivität kann die Insulinabhängigkeit bei Typ 2 Diabetes hinauszögern und so zum Erhalt von Lebensqualität

beitragen. Der Effekt von Intensivtraining ist einem moderaten Training, wie es zum Beispiel von Menshikova et al. durchgeführt worden ist, bei geringerem Zeitaufwand ebenbürtig [39].

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:Charakteristik der gestörten Insulinwirkung 4
Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der Studie 17
Abbildung 4: Aufbau eines HII-Trainings 29
Abbildung 5: Korrelation zwischen HbA1c und ΔRQ vor Intervention 32
Abbildung 6: Metabolische Flexibilität der T2D-Gruppe nach einem Training 33
Abbildung 7: Metabolische Flexibilität der Kontrollen nach einem Training 34
Abbildung 8: Metabolische Flexibilität zum initialen respiratorischen Quotienten 35
Abbildung 9: Maximale Leistung der Kontrollen über 12 Wochen 36
Abbildung 10: Maximale Leistung der Probanden mit T2D über 12 Wochen 36
Abbildung 11: Maximale Sauerstoffaufnahme der Kontrollen über 12 Wochen 37
Abbildung 12: Maximale Sauerstoffaufnahme der Probanden mit T2D über 12 Wochen 37
Abbildung 13: Insulinsensitivität der Probanden mit T2D über 12 Wochen 39
Abbildung 14: Insulinsensitivität der Kontrollen über 12 Wochen 40

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stoffwechselwirkung von Insulin 2
Tabelle 2: Studien zum Trainingseffekt bei T2D 10
Tabelle 3: Ablauf der Untersuchungstage 18
Tabelle 4: Kennwerte der Stoffwechselsubstrate 25
Tabelle 5: Probandencharakteristik vor Trainingsbeginn 30
Tabelle 6: Probandencharakteristik nach 12 Wochen Training 31
Tabelle 7: Dynamik der metabolischen Flexibilität bei einer HII-Trainingseinheit 33
Tabelle 8: Metabolische Flexibilität vor und nach einer HII-Trainingseinheit 33
Tabelle 9: Respiratorischer Quotient beider Gruppen Basal 34
Tabelle 10: Insulinsensitivität nach einer HII-Trainingseinheit 35
Tabelle 11: HämoglobinA1c- Werte 38
Tabelle 12: Veränderung der metabolischen Flexibilität durch 12 Wochen HII-Training 38
Tabelle 13: Metabolische Flexibilität nach 12-wöchigem HII-Training 38
Tabelle 14 Insulinsensitivität nach 12 Wochen HII-Training 39

9 Quellen

1. Jens Hoebel, Lange DC, Müters S. Faktenblatt zu GEDA 2012.

2. Bamberg F, Hetterich H, Rospleszcz S, Lorbeer R, Auweter SD, Schlett CL, Schafnitzel A, Bayerl C, Schindler A, Saam T, Müller-Peltzer K, Sommer W, Zitzelsberger T, Machann J, Ingrisch M, Selder S, Rathmann W, Heier M, Linkohr B, Meisinger C, Weber C, Ertl-Wagner B, Massberg S, Reiser MF, Peters A. Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects With Prediabetes, Subjects With Diabetes, and Normal Control Subjects From the General Population: The KORA-MRI Study. Diabetes. 2017 Jan;66(1):158–69.

3. Tamayo T, Schipf S, Meisinger C, Schunk M, Maier W, Herder C, Roden M, Nauck M, Peters A, Völzke H, Rathmann W. Regional differences of undiagnosed type 2 diabetes and prediabetes prevalence are not explained by known risk factors. PloS One. 2014;9(11):e113154.

4. Lehnert T, Streltchenia P, Konnopka A, Riedel-Heller SG, König H-H. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. 2015 Dec;16(9):957–67.

5. Lehnert T, Streltchenia P, Konnopka A, Riedel-Heller SG, König H-H. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. 2015 Dec;16(9):957–67.

6. Szendrödi J. Insulinresistenz des Skelettmuskel und der Leber: die Rolle der Mitochondrienfunktion und der ektopen Lipidspeicherung. Spitzenforschung Diabetol. 2016;Inovationenen und Auszeichnungen 2016:76–86.

7. Wahl S, Drong A, Lehne B, Loh M, Scott WR, Kunze S, Tsai P-C, Ried JS, Zhang W, Yang Y, Tan S, Fiorito G, Franke L, Guarrera S, Kasela S, Kriebel J, Richmond RC, Adamo M, Afzal U, Ala-Korpela M, Albetti B, Ammerpohl O, Apperley JF, Beekman M, Bertazzi PA, Black SL, Blancher C, Bonder M-J, Brosch M, Carstensen-Kirberg M, de Craen AJM, de Lusignan S, Dehghan A, Elkalaawy M, Fischer K, Franco OH, Gaunt TR, Hampe J, Hashemi M, Isaacs A, Jenkinson A, Jha S, Kato N, Krogh V, Laffan M, Meisinger C, Meitinger T, Mok ZY, Motta V, Ng HK, Nikolakopoulou Z, Nteliopoulos G, Panico S, Pervjakova N, Prokisch H, Rathmann W, Roden M, Rota F, Rozario MA, Sandling JK, Schafmayer C, Schramm K, Siebert R, Slagboom PE, Soininen P, Stolk L, Strauch K, Tai E-S, Tarantini L, Thorand B, Tigchelaar EF, Tumino R, Uitterlinden AG, van Duijn C, van Meurs JBJ, Vineis P, Wickremasinghe AR, Wijmenga C, Yang T-P, Yuan W, Zhernakova A, Batterham RL, Smith GD, Deloukas P, Heijmans BT, Herder C, Hofman A, Lindgren CM, Milani L, van der Harst P, Peters A, Illig T, Relton CL, Waldenberger M, Järvelin M-R, Bollati V, Soong R, Spector TD, Scott J, McCarthy MI, Elliott P, Bell JT, Matullo G, Gieger C, Kooner JS, Grallert H, Chambers JC. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. Nature. 2017 Jan 5;541(7635):81–6.

8. Janssen I. Heart disease risk among metabolically healthy obese men and metabolically unhealthy lean men. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2005 May 10;172(10):1315–6.

9. Roden M. Muscle triglycerides and mitochondrial function: possible mechanisms for the development of type 2 diabetes. Int J Obes. 2005;29(S2):S111–5.

10. Szendroedi J, Phielix E, Roden M. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2011 Sep 13;8(2):92–103.

11. Koliaki C, Roden M. Alterations of Mitochondrial Function and Insulin Sensitivity in Human Obesity and Diabetes Mellitus. Annu Rev Nutr. 2016 Jul 17;36:337–67.

12. Krebs M, Roden M. Nutrient-induced insulin resistance in human skeletal muscle. Curr Med Chem. 2004 Apr;11(7):901–8.

13. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Biochemie und Pathobiochemie. 8., völlig neu bearb. Aufl. 2007. Heidelberg: Springer; 2006. 1266 p.

14. Fölsch UR, Kochsiek K, Schmidt RF. Pathophysiologie des Menschen. Springer-Verlag; 2000.

15. Roden M. Clinical Diabetes Research: Methods and Techniques. Wiley-Blackwell; 2007.

16. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. Metabolism. 1978 Dec;27(12 Suppl 2):1893–902.

17. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. JCI - Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. J Clin Invest. 1990 Jun;(Volume 85):1844–52.

18. Reviriego J, Vázquez LA, Goday A, Cabrera M, García-Margallo MT, Calvo E. Prevalence of impaired fasting glucose and type 1 and 2 diabetes mellitus in a large nationwide working population in Spain. Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr. 2016 Apr;63(4):157–63.

19. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A, Perz S, Roden M, Peters A, Meisinger C, KORA Study Group. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. Diabetologia. 2015 May;58(5):1118–28.

20. Tamayo T, Schunk M, Maier W, Schipf S, Völzke H, Meisinger C, Peters A, Rathmann W. Prävalenz des unentdeckten Typ-2-Diabetes, der abnormen Nüchternglukose und der gestörten Glukosetoleranz in zwei Regionen Deutschlands. Diabetol Stoffwechs. 2013 Apr;8(S 01):P112.

21. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, Kissimova-Skarbek K, Liatis S, Cosson E, Szendroedi J, Sheppard KE, Charlesworth K, Felton A-M, Hall M, Rissanen A, Tuomilehto J, Schwarz PE, Roden M, Paulweber M, Stadlmayr A, Kedenko L, Katsilambros N, Makrilakis K, Kamenov Z, Evans P, Gilis-Januszewska A, Lalic K, Jotic A, Djordevic P, Dimitrijevic-Sreckovic V, Hühmer U, Kulzer B, Puhl S, Lee-Barkey YH, AlKerwi A, Abraham C, Hardeman W, Acosta T, Adler M, AlKerwi A, Barengo N, Barengo R, Boavida JM, Charlesworth K, Christov V, Claussen B, Cos X, Cosson E, Deceukelier S, Dimitrijevic-Sreckovic V, Djordjevic P, Evans P, Felton A-M, Fischer M, Gabriel-Sanchez R, Gilis-Januszewska A, Goldfracht M, Gomez JL,

Greaves CJ, Hall M, Handke U, Hauner H, Herbst J, Hermanns N, Herrebrugh L, Huber C, Hühmer U, Huttunen J, Jotic A, Kamenov Z, Karadeniz S, Katsilambros N, Khalangot M, Kissimova-Skarbek K, Köhler D, Kopp V, Kronsbein P, Kulzer B, Kyne-Grzebalski D, Lalic K, Lalic N, Landgraf R, Lee-Barkey YH, Liatis S, Lindström J, Makrilakis K, McIntosh C, McKee M, Mesquita AC, Misina D, Muylle F, Neumann A, Paiva AC, Pajunen P, Paulweber B, Peltonen M, Perrenoud L, Pfeiffer A, Pölönen A, Puhl S, Raposo F, Reinehr T, Rissanen A, Robinson C, Roden M, Rothe U, Saaristo T, Scholl J, Schwarz PE, Sheppard KE, Spiers S, Stemper T, Stratmann B, Szendroedi J, Szybinski Z, Tankova T, Telle-Hjellset V, Terry G, Tolks D, Toti F, Tuomilehto J, Undeutsch A, Valadas C, Valensi P, Velickiene D, Vermunt P, Weiss R, Wens J, Yilmaz T. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab. 2010 Apr;42 Suppl 1:S3-36.

22. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Dec;78(3):305–12.

23. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005.

24. Krebs M, Krssak M, Bernroider E, Anderwald C, Brehm A, Meyerspeer M, Nowotny P, Roth E, Waldhäusl W, Roden M. Mechanism of amino acid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans. Diabetes. 2002 Mar;51(3):599–605.

25. Krebs M, Krssak M, Nowotny P, Weghuber D, Gruber S, Mlynarik V, Bischof M, Stingl H, Fürnsinn C, Waldhäusl W, Roden M. Free fatty acids inhibit the glucose-stimulated increase of intramuscular glucose-6-phosphate concentration in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):2153–60.

26. Laufs A, Livingstone R, Nowotny B, Nowotny P, Wickrath F, Giani G, Bunke J, Roden M, Hwang J-H. Quantitative liver 31P magnetic resonance spectroscopy at 3T on a clinical scanner. Magn Reson Med. 2014 May;71(5):1670–5.

27. Stump CS, Short KR, Bigelow ML, Schimke JM, Nair KS. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jun 24;100(13):7996–8001.

28. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal. 2010 Apr;12(4):537–77.

29. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. J Biol Chem. 1967 May 10;242(9):2278–82.

30. Sr C, Al A, Bj B, B B, L C-T, B F, Jg R, Rr R, Rj S. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc. 2010 Dec;42(12):2282–303.

31. Röhling M, Strom A, Bönhof G, Püttgen S, Bódis K, Müssig K, Szendrödi J, Markgraf D, Lehr S, Roden M, Ziegler D, German Diabetes Study Group. Differential Patterns of Impaired Cardiorespiratory Fitness and Cardiac Autonomic Dysfunction in Recently Diagnosed Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2017 Feb;40(2):246–52.

32. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, Simonsen T, Helgesen C, Hjorth N, Bach R, Hoff J. Aerobic high-intensity intervals improve VO2max more than moderate training. Med Sci Sports Exerc. 2007 Apr;39(4):665–71.

33. Hansen D, Dendale P, Jonkers RAM, Beelen M, Manders RJF, Corluy L, Mullens A, Berger J, Meeusen R, van Loon LJC. Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA1c in obese type 2 diabetes patients. Diabetologia. 2009 Sep;52(9):1789–97.

34. Nielsen J, Mogensen M, Vind BF, Sahlin K, Højlund K, Schrøder HD, Ortenblad N. Increased subsarcolemmal lipids in type 2 diabetes: effect of training on localization of lipids, mitochondria, and glycogen in sedentary human skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010 Mar;298(3):E706-713.

35. Støa EM, Meling S, Nyhus L-K, Glenn Strømstad null, Mangerud KM, Helgerud J, Bratland-Sanda S, Støren Ø. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. Eur J Appl Physiol. 2017 Feb 3;

36. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'Errico V, Fallucca S, Menini S, Pugliese G. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2014 Mar;30 Suppl 1:13–23.

37. Ainsworth BE, Haskell W, Whitt M, Irwin M. Compendium of physical activities. Med Sci Sports Exerc. 2000;32(9):498–516.

38. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Ranchelli A, Fatone C, Taglioni C, Santeusanio F, De Feo P. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005 Jun;28(6):1295–302.

39. Menshikova EV, Ritov VB, Toledo FGS, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Effects of weight loss and physical activity on skeletal muscle mitochondrial function in obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Apr;288(4):E818-825.

40. Meex RCR, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mensink M, Phielix E, van de Weijer T, Sels J-P, Schrauwen P, Hesselink MKC. Restoration of Muscle Mitochondrial Function and Metabolic Flexibility in Type 2 Diabetes by Exercise Training Is Paralleled by Increased Myocellular Fat Storage and Improved Insulin Sensitivity. Diabetes. 2010 Mar;59(3):572–9.

41. Ruffino JS, Songsorn P, Haggett M, Edmonds D, Robinson AM, Thompson D, Vollaard NBJ. A comparison of the health benefits of reduced-exertion high-intensity interval training (REHIT) and moderate-intensity walking in type 2 diabetes patients. Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab. 2017 Feb;42(2):202–8.

42. Murach KA, Walton RG, Fry CS, Michaelis SL, Groshong JS, Finlin BS, Kern PA, Peterson CA. Cycle training modulates satellite cell and transcriptional responses to a bout of resistance exercise. Physiol Rep [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2017 Mar 5];4(18). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037921/

43. Dias KA, Ingul CB, Tjønna AE, Keating SE, Gomersall SR, Follestad T, Hosseini MS, Hollekim-Strand SM, Ro TB, Haram M, Huuse EM, Davies PSW, Cain PA, Leong GM, Coombes JS. Effect of High-Intensity Interval Training on Fitness, Fat Mass and Cardiometabolic Biomarkers in Children with Obesity: A Randomised Controlled Trial. Sports Med Auckl NZ. 2017 Aug 29;

44. Chodzko-Zajko WJ. The World Health Organization Issues Guidelines for Promoting Physical Activity among Older Persons. J Aging Phys Act. 1997 Jan 1;5(1):1–8.

45. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. Diabetes Care. 2003 Apr 1;26(4):1297–303.

46. Szendrödi J. Studienprotokoll HIT_final. 2014.

47. Studienteam am Deutschen Diabetes-Zentrum. Patienteninformation_204_10_10.

48. Phielix E, Jelenik T, Nowotny P, Szendroedi J, Roden M. Reduction of non-esterified fatty acids improves insulin sensitivity and lowers oxidative stress, but fails to restore oxidative capacity in type 2 diabetes: a randomised clinical trial. Diabetologia. 2014 Mar;57(3):572–81.

49. Nijs J, De Meirleir K. Prediction of peak oxygen uptake in patients fulfilling the 1994 CDC criteria for chronic fatigue syndrome. Clin Rehabil. 2004 Nov;18(7):785–92.

50. Zeppetzauer M. SOP zur Durchführung einer Spiroergometrie am Fahrrad (CPET-Cardiopulmonary exercise testing). 2011.

51. Trappe H-J, Löllgen H. Leitlinie zur Ergometrie. Z Kardiol. 2000;89:821–37.

52. Borg G. Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. 2004 Apr; Deutsches Ärzteblatt (Jg.101; Heft 159).

53. Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. 2016.

54. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979 Sep;237(3):E214-223.

55. Hürter P. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen: Klinik, Therapie, Rehabilitation. Springer-Verlag; 2013. 341 p.

56. Frayn KN. Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. J Appl Physiol. 1983 Aug;55(2):628–34.

57. Farinatti P, Castinheiras Neto AG, Amorim PRS. Oxygen Consumption and Substrate Utilization During and After Resistance Exercises Performed with Different Muscle Mass. Int J Exerc Sci. 2016;9(1):77–88.

58. Weir JB de V. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. J Physiol. 1949 Aug 1;109(1–2):1–9.

59. Atwater WO. Principles of nutrition and nutritive value of food. U.S. Dept. of Agriculture; 1910. 48 p.

60. Schadewaldt P, Nowotny B, Strassburger K, Kotzka J, Roden M. Indirect calorimetry in humans: a postcalorimetric evaluation procedure for correction of metabolic monitor variability. Am J Clin Nutr. 2013 Apr;97(4):763–73.

61. Tentolouris N, Pavlatos S, Kokkinos A, Perrea D, Pagoni S, Katsilambros N. Diet-induced thermogenesis and substrate oxidation are not different between lean and obese women after two different isocaloric meals, one rich in protein and one rich in fat. Metabolism. 2008 Mar;57(3):313–20.

62. Marées H de, Heck H, Bartmus U. Sportphysiologie. 9. korr. Nachdr. Köln: Sportverlag Strauß; 2003. 800 p.

63. Product Sheet Biosen C-line. 2013.

64. Herold G. Innere Medizin 2014.

65. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson J-O, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer H-M, Standardization on behalf of the IWG on H. IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in Human Blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan, and Sweden: A Method-Comparison Study. Clin Chem. 2004 Jan 1;50(1):166–74.

66. Yumuk V, Tsigos C, Fried M. European Guidelines for Obesity Management in Adults. 2015.

67. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. 2016 Jan;Diabetes Care(Volume 39, Supplement 1):13–22.

68. Kowall B, Rathmann W, Stang A, Bongaerts B, Kuss O, Herder C, Roden M, Quante A, Holle R, Huth C, Peters A, Meisinger C. Perceived risk of diabetes seriously underestimates actual diabetes risk: The KORA FF4 study. PLoS ONE [Internet]. 2017 Jan 31 [cited 2017 May 5];12(1). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283734/

69. Maier W, Holle R, Hunger M, Peters A, Meisinger C, Greiser KH, Kluttig A, Völzke H, Schipf S, Moebus S, Bokhof B, Berger K, Mueller G, Rathmann W, Tamayo T, Mielck A, DIAB-CORE Consortium. The impact of regional deprivation and individual socio-economic status on the prevalence of Type 2 diabetes in Germany. A pooled analysis of five population-based studies. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2013 Mar;30(3):e78-86.

70. Lukaschek K, Baumert J, Kruse J, Meisinger C, Ladwig KH. Sex differences in the association of social network satisfaction and the risk for type 2 diabetes. BMC Public Health. 2017 May 2;17(1):379.

71. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. Int J Obes 2005. 2005 Jun;29(6):571–8.

72. Reeske A, Zeeb H, Razum O, Spallek J. Differences in the Incidence of Gestational Diabetes between Women of Turkish and German Origin: An Analysis of Health Insurance Data From a Statutory Health Insurance in Berlin, Germany (AOK), 2005-2007. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2012 Apr;72(4):305–10.

73. Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 Nov;295(5):E1009-1017.

74. Corpeleijn E, Saris WHM, Blaak EE. Metabolic flexibility in the development of insulin resistance and type 2 diabetes: effects of lifestyle. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2009 Mar;10(2):178–93.

75. Reilly T, Ekblom B. The use of recovery methods post-exercise. J Sports Sci. 2005 Jun;23(6):619–27.

76. Wojtaszewski JFP, Hansen BF, Kiens B, Richter EA. Insulin Signaling in Human Skeletal Muscle: Time Course and Effect of Exercise. Diabetes. 1997 Nov 1;46(11):1775–81.

77. Kelly B, King JA, Goerlach J, Nimmo MA. The impact of high-intensity intermittent exercise on resting metabolic rate in healthy males. Eur J Appl Physiol. 2013 Dec;113(12):3039–47.

78. Giesen H. Ermittlung des metabolischen respiratorischen Quotienten anhand einer Korrektur des spirometrisch ermittelten Verhältnisses aus Kohlenstoffdioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme bei proportionalem und integralem Stoffwechselverhalten. diplom.de; 2003. 179 p.

79. Van de Weijer T, Sparks LM, Phielix E, Meex R. Relationships between mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes mellitus. 2013 Feb

80. Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. Diabetes. 2000 May;49(5):677–83.

81. Chen L, Pei J-H, Kuang J, Chen H-M, Chen Z, Li Z-W, Yang H-Z. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Metabolism. 2015 Feb;64(2):338–47.

82. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu W-C, Liu S, Song Y. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2015 Jul 28;4(7):e002014.

83. Röhling M, Herder C, Roden M, Stemper T, Müssig K. Effects of Long-Term Exercise Interventions on Glycaemic Control in Type 1 and Type 2 Diabetes: a Systematic Review. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. 2016 Sep;124(8):487–94.

84. Effects of Weight Loss and Physical Activity on Skeletal Muscle Mitochondrial Function in Obesity [Internet]. PubMed Journals. [cited 2017 Feb 25]. Available from: https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/15585590/

85. van de Weijer T, Sparks LM, Phielix E, Meex RC, van Herpen NA, Hesselink MKC, Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling VB. Relationships between mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes mellitus. PloS One. 2013;8(2):e51648.

Danksagung

Mit der Fertigstellung meiner Dissertation wird es Zeit, mich bei denjenigen zu bedanken, die mich auf dem Weg unterstützt und begleitet haben. Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Michael Roden, der als Leiter des Deutschen Diabetes-Zentrums die Studie, auf der diese Dissertation beruht, erst ermöglicht hat. Mit seiner wissenschaftlichen Expertise und Weitsicht hat er meine Zeit am Deutschen Diabetes Zentrum besonders geprägt.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Frau PD Dr. Julia Szendrödi, PhD die mir während der Arbeit stets mit ihrem Rat und ihrer Hilfe zur Seite stand. Ihr Enthusiasmus und ihre kontinuierliche Unterstützung waren wichtige Wegbereiter zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Nicht vergessen möchte ich das Team der „Hochintensives Intervalltraining Studie“, mit Martin Röhling als sportwissenschaftlichem Leiter und Frau Dr. med Maria Apostolopoulou als begleitende Ärztin, dem Studienassistenten Kai Tinnes und anderen Studienbeteiligten die hier nicht alle einzeln genannt werden können. Sie haben mich an dieser Studie teilhaben lassen und waren mir wichtige Gesprächspartner bei Fragen zur Arbeit und zur Datenerhebung. Darüber hinaus danke ich allen Probanden, ohne deren hohe Motivation bei den Trainingseinheiten die Studien nicht funktioniert hätte.

Meinen Eltern möchte ich danken. Sie waren mir Vorbilder bei der Berufswahl und standen mir auf diesem Weg stets zur Seite.

Vor allem jedoch möchte ich meiner Frau Alessandra Bierwagen danken, die mir mit vielen hilfreichen Ratschlägen zur Promotion zur Seite stand und sich häufig alleine um unsere einjährigen Zwillinge Samuel und Jonas gekümmert hat um mir ein störungsfreies Arbeiten zu ermöglichen.