

König D, Deibert P, Dickhuth H-H, Berg A

Bewegungstherapie bei Diabetes mellitus Typ II – metabolische Grundlagen und evidenzbasierte Empfehlungen

Abteilung Prävention, Rehabilitation und Sportmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Zusammenfassung

Die Bedeutung des Sports im Rahmen der Lebensstilintervention bei Diabetes mellitus Typ II (DM II) wurde durch randomisierte und kontrollierte Studien sicher belegt. Die American Diabetes Association hat daher für die Bedeutung körperlicher Mehraktivität in der therapeutischen Intervention bei DM II den Evidenzgrad „A“ für die Verbesserung der Blutzuckerregulation (durchschnittliche Absenkung des HbA1c um ca. 0,7 %) bei DM II ausgesprochen. Dies gilt sowohl für aerobes Ausdauertraining als auch für Kraftausdauertraining.

Die Empfehlungen für Ausdauertraining lauten: Mindestens 150 min/Woche bei 40–60 % VO_{2max} oder 90 min/Woche bei > 60 % VO_{2max} an mindestens 3 Tagen/Woche mit weniger als 2 konsekutiven Tagen ohne Sport. Die Empfehlungen für Kraftausdauertraining lauten: Mindestens 3 x/Woche unter Einbeziehung aller großer Muskelgruppen (3 Durchgänge mit 8–10 Wiederholungen mit submaximaler Intensität).

Die Propagierung körperlicher Mehraktivität sollte jedoch stets in den Rahmen einer ganzheitlichen Lebensstilintervention integriert sein, die neben sportlicher Aktivität auch eine Ernährungsintervention mit Kalorienrestriktion und qualitativer Veränderung des Nährstoffangebots beinhaltet.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus Typ II, Krafttraining, Ausdauertraining, Blutzucker, Evidenzbasierte Medizin

Einleitung

Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ II (DM II) hat in den vergangenen Jahrzehnten in Deutschland und anderen westlichen Ländern dramatisch zugenommen. Während die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in den 50er Jahren noch unter 0,5 % lag, weisen heute bereits über 5 % aller Deutschen einen DM II auf.

Der DM II ist eine so genannte Wohlstandserkrankungen, d.h. zu den wichtigsten Risikofaktoren (RF) zählen hyperkalorische Ernährung und körperliche Inaktivität sowie die hieraus resultierende Adipositas. Aktuelle Empfehlungen nationaler wie internationaler Fachgesellschaften zur Lebensstilintervention bei DM II beinhalten daher sowohl eine Veränderung der Ernährungsgewohnheiten, als auch die Propagierung eines gesteigerten Aktivitätsniveaus zur Prävention und Therapie.

Summary

The beneficial role of physical exercise on glycemic control in patients with DM II has been established by several controlled trials including both aerobic and resistance exercise protocols. Based on this evidence, in the most recent scientific statement of the American Diabetes Association (ADA), the recommendations on the desired types, amounts, and intensities of physical activity for people with diabetes, have been refined. The effect of regular physical activity on glycemic control has been designated with an “A-level” of evidence. This “A-level” has been assigned to both aerobic exercise and resistance exercise.

The recommendations for aerobic exercise are: Aerobic physical activity of moderate-intensity 40–60 % of VO_{2max} at least 150 min/week and/or at least 90 min/week of vigorous aerobic exercise (> 60 % of VO_{2max}). The physical activity should be distributed over at least 3 days/week and with no more than 2 consecutive days without physical activity. The recommendations for resistance exercise are: Resistance exercise should be performed at least three times a week, including all major muscle groups, progressing to three sets of 8–10 repetitions.

It has to be stated, however, that physical exercise should ideally be one of the components in a comprehensive lifestyle modification including changes in dietary behaviour.

Key words: diabetes mellitus, aerobic exercise, strength training, cardiovascular fitness, evidence-based medicine

Sport und Bewegung werden als positiver Gesundheitsfaktor in unserer Bevölkerung nach wie vor nur unzureichend genutzt. Unter Berücksichtigung der Aktivitätsempfehlungen zur Prävention chronisch-degenerativer Erkrankungen erreichen gerade 46 % der westdeutschen und sogar nur 30 % der ostdeutschen Männer im Alter zwischen 18–19 Jahren diese Empfehlungen. Bereits nach dem 30. Lebensjahr sinkt dieser Anteil in West- wie Ostdeutschland auf unter 20 %. Bei den Frauen sind es auch bei den 18–19-jährigen weniger als 20 %; ab dem 30. Lebensjahr beträgt der Anteil der Frauen, die diese Empfehlung einhalten sogar weniger als 10 % (24).

In den vergangenen Jahren haben große kontrollierte Studien die positiven Effekte der Lebensstilintervention über körperliche Aktivität und Ernährung in der Prävention des DM II eindrucksvoll aufgezeigt (21, 33). Aktuelle Metaanalysen haben nun auch die Bedeutung des Sports als alleinige Interventionsgröße in der Therapie des manifesten DM II be-

legt (9, 10, 32). In der vorliegenden Übersicht soll zunächst kurz auf die Pathophysiologie des DM II sowie die physiologischen Grundlagen der Aktivitätsintervention bei DM II eingegangen werden. Für eine vertiefende Einsicht in die multifaktorielle und polygenetisch vererbte Pathophysiologie der Insulinresistenz sei auf folgende Übersichtsarbeiten verwiesen (5, 7, 23, 26, 29). Nachfolgend wird die vorliegende klinische Studienlage und die daraus resultierende Evidenzenteilung für die Sportintervention dargestellt.

Pathophysiologie der peripheren Insulinresistenz

Die epidemiologische Datenlage zeigt zweifelsfrei, dass der DM II eng mit Übergewicht und Adipositas assoziiert ist (25). In der Tat sind über 90 % der Patienten mit DM II adipös – andererseits entwickeln nur ca 20-25 % aller adipösen Personen eine Insulinresistenz bzw. DM II, sodass die Adipositas kein alleiniges kausal-pathogenetisches Prinzip sein kann.

Seit Jahren ist bekannt, dass vor allem das Verhältnis von abdominellem zu subkutanem Fettgewebe in der Krankheitsentstehung entscheidend ist. Bei Patienten mit Insulinresistenz und DM II ist die Stoffwechselregulation im Bereich des metabolisch hochaktiven abdominellen Fettgewebes gestört (Abb. 1) (4, 29). Dies beinhaltet sowohl eine verminderte Neudifferenzierung der abdominellen Adipozyten und damit einer geringeren Kapazität zur Fettaufnahme als auch eine pathologisch erhöhte Lipolyse (6, 17). In Kombination mit einer gesteigerten hepatischen Lipogenese, VLDL-Synthese und Sekretion (2, 22) steigen die Spiegel zirkulierender triglyceridreicher Lipoproteine und freier Fettsäuren (FFS) im Blut an. Aufgrund der verminderten Fettaufnahmekapazität der abdominellen Adipozyten akkumulieren Fettsäuren in ihrer Speicherform als Triglyzeride nun vermehrt auch in extraadipozytären Organen (3, 8, 11, 29).

Der bioptisch und mittels Magnetresonanz-Spektroskopie eindeutig nachgewiesene erhöhte intramuskuläre Triglyzeridgehalt bei Patienten mit Insulinresistenz bzw. DM II (3, 27) führt zu einer Abschwächung der insulinvermittelten Signaltransduktion mit konsekutiv verminderter GLUT-4 Translokation in das Sarkolemm. In der Folge ist die muskuläre Glukoseaufnahme und die Umwandlung von Glukose in die Speicherform Glykogen reduziert (s. Abb. 2 und Legende).

Da die Skelettmuskulatur mit ca. 80 % den größten Teil der Glukose aufnimmt, wirken sich Störungen der Glukose-

aufnahme in der Muskulatur in besonderem Maße auf die Insulinresistenz aus. Auf die ebenfalls pathogenetisch bedeutsamen Mechanismen der hepatischen und pankreatischen Insulinresistenz soll hier nicht näher eingegangen werden (38).

Aggraviert wird die intramyozelluläre Fett- bzw. Triglyzeridakkumulation durch eine Malonyl-CoA (31) vermittelte Hemmung der Carnitin-Palmitin-Transferase, da hierdurch die Einschleusung und damit Verbrennung von Fettsäuren in die Mitochondrien vermindert wird. Darüber hinaus ist die oxidative Enzymaktivität (z.B. Citratsynthetase) in der Muskelzelle bei DM II reduziert (12, 15). Entsprechend konnte gezeigt werden, dass die Fettoxidation bei Typ-II Diabetikern

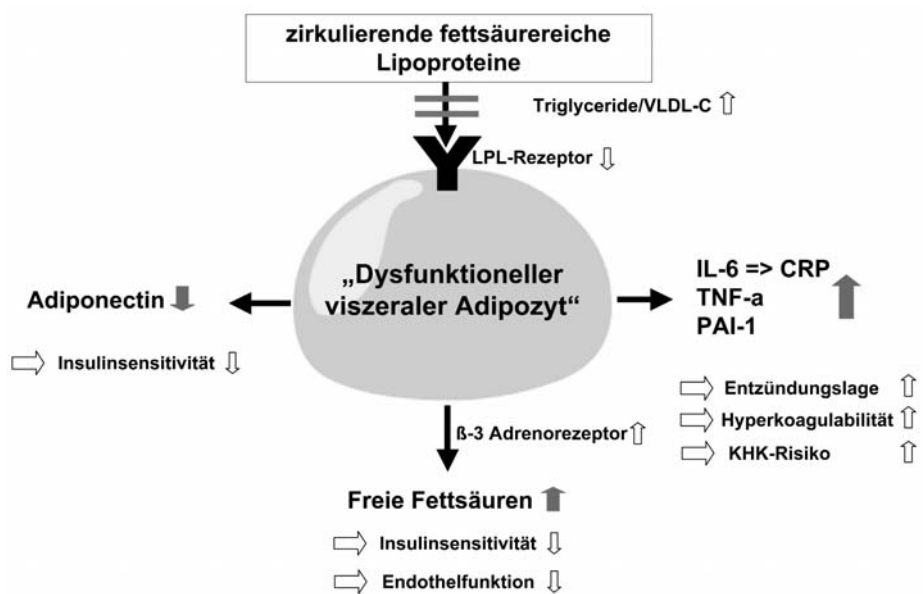


Abbildung 1: Metabolische Dysregulation des hypertrophierten abdominellen Adipozyten.

Zur Aufrechterhaltung der physiologischen Stoffwechselfunktion ist eine konstante Differenzierung der Adipozyten aus mesenchymalen Zellen bzw. Prä-Adipozyten in neue, metabolisch aktive Adipozyten notwendig. Bei Patienten mit Insulinresistenz bzw. DM II ist diese Differenzierung gestört. Dies führt vor allem zu einer reduzierten Kapazität der Fettspeicherung im viszeralen Fettgewebe. Pathophysiologisch bedeutsam ist auch eine erhöhte Lipolyse, die über eine verstärkte Aktivierung des β -3-Adrenorezeptors im abdominellen Fettgewebe getriggert wird. Die fehlende Neudifferenzierung der Fettzellen führt unter anderem dazu, dass der hypertrophierte abdominelle Adipozyt proinflammatorische Cytokine sowie verschiedene adipozytäre Differenzierungsfaktoren wie TNF-alpha (TNF-a), Interleukin-6 (IL-6), Leptin oder Adiponectin freisetzt.

deutlich reduziert und die Muskelzelle bei Typ II Diabetikern auf Speicherung und Reesterifizierung von Fettsäuren anstelle oxidativer Phosphorylierung ausgerichtet ist (14).

Die klinische Bedeutung der intramuskulären Fetttakkumulation wurde überzeugend durch Petersen und Weis bei Nachfahren von Patienten mit schwerem DM II aufgezeigt (28, 37). Bereits in jungem Alter wiesen diese eine 30 %ige Reduktion der Insulinsensitivität auf. Gleichzeitig war die Konzentration intramuskulärer Fettsäuren auf über 80 % erhöht. In diesem frühen Stadium zeigen sich im Vergleich zu einem gematchten Kollektiv ohne familiäre Diabetesvorgeschichte keinerlei Veränderungen bei den sog. Adipokinen wie IL-6, TNF-a oder Adiponectin. Demgegenüber war bereits eine deutliche Dysregulation im intrazellulären Fettsäurestoffwechsel im Sinne einer eingeschränkten mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung nachweisbar (28).

Dies weist daraufhin, dass die intramuskuläre Fettspeicherung bzw. Triglyceridakkumulation in der Tat einen initialen Mechanismus in der Pathogenese der Insulinresistenz darstellt.

Körperliche Aktivität und Insulinresistenz

Durch körperliche Aktivität kann die Insulinresistenz der Muskulatur über verschiedene metabolische und strukturelle Adaptationsmechanismen, insbesondere in frühen Stadien, entscheidend verbessert werden.

Durch Ausdauersport wird vor allem die reduzierte Kapazität zur Fettoxidation bei Patienten mit DM II gesteigert. Eine Zunahme der Fettoxidation wurde sowohl in der postabsorptiven Phase in Ruhe als auch während körperlicher Be-

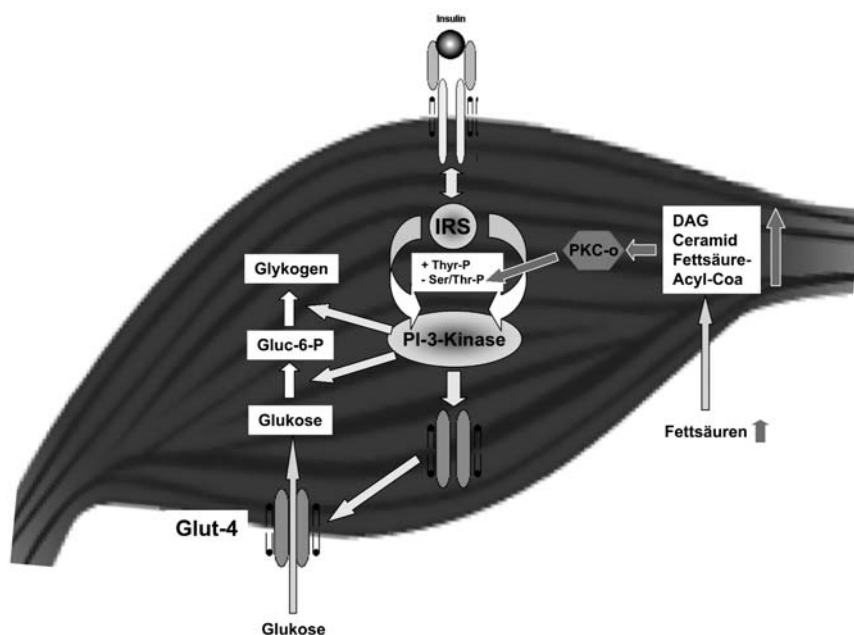


Abbildung 2: Physiologischerweise führt das Andocken des Insulins an seinem Rezeptor zu einer Signalkaskade, an deren Anfang die Tyrosinphosphorylierung des sog. Insulin-Rezeptorsubstrat-Komplexes (IRS) steht. Nach Phosphorylierung können hieran dann Proteine mit SRC Homologen wie die Phosphatidylinositol-3 Kinase (PI-3 Kinase) binden. Die PI-3-Kinase aktiviert dann über weitere Signalkaskaden die Translokation des Transportproteins GLUT-4 aus dem Zytoplasma in die Muskelmembran, worüber Glukose in die Muskelzelle aufgenommen werden kann. Darüber hinaus führt die Aktivierung dieser Signalkaskade zu einer Aktivitätssteigerung der Hexokinase II, die die Glukose in Glukose-6-Phosphat konvertiert, sowie zu einer Aktivitätssteigerung der Glykogensynthetase. Die Tyrosinphosphorylierung des IRS ist daher entscheidend für die Aufnahme und Speicherung der Glukose in Form von Glykogen in der Muskelzelle.

Bei intramuskulärer Fettakkumulation im Rahmen der extraadipozytären Fettspeicherung wird diese Signalkaskade gestört, da die Intermediärprodukte des Fettstoffwechsels wie Fettsäure-Acyl-CoA, Ceramid und Diacylglycerin (DAG) zu einer verstärkten Aktivierung der Proteinkinase-C- Φ (PKC- Φ) führen. Die Proteinkinase-C- Φ induziert eine Serin/Threonin Phosphorylierung (Ser/Thr-P) (anstatt Tyrosinphosphorylierung [Thyr-P]) des IRS, wodurch die Bindung der PI-3-Kinase an den IRS deutlich reduziert wird.

lastung in vielen, wenn auch nicht allen Untersuchungen nachgewiesen (Übersicht in (14, 34)). Aus sportmedizinisch-leistung physiologischer Sicht manifestiert sich dies über eine signifikant erhöhte Ausdauerleistungsfähigkeit und verbesserte VO_{2max} bei Patienten mit DM II nach Ausdauertraining (10). In einer Meta-Analyse von Boule war die Verbesserung der VO_{2max} mit der Abnahme des HbA_{1c} signifikant korreliert ($r=-0,71$, $p=0,04$) (10).

Auf zellulär-metabolischer Ebene konnte, unter anderem, eine Steigerung der mitochondrialen oxidativen Enzymkapazität und eine erhöhte Kapazität der transmembranösen und intrazellulären Fettsäure-Transportproteine nachgewiesen werden (14). Durch diese Prozesse werden sowohl die Verstoffwechslung plasmatischer Fettsäuren als auch insbesondere die Utilisation intramuskulär gespeicherter Triglyceride gesteigert. Entsprechend konnten die meisten Studien eine Abnahme des intramuskulären Triglyceridpools und eine hiermit assoziierte Zunahme des muskelzellulären Glukoseuptakes nachweisen (14). Allerdings konnte diese Beziehung nicht in allen Untersuchungen aufgezeigt werden (26), und sehr häufig wird als Gegenhypothese aufgeführt, dass ja gerade hochtrainierte Ausdauersportler erhöhte intramuskuläre Fett- bzw. Triglyceridspeicher aufweisen (36). Hiergegen

ist anzuführen, dass bei Sportlern der intramuskuläre Triglyceridpool ein aktiver Energiespeicher ist, der einem ständigen metabolischen Austausch unterliegt (35). Auch elektronenmikroskopisch lässt sich nachweisen, dass die Fettdepots bei Ausdauersportlern in unmittelbarer Nähe zu ihrer „Zielorganelle“ d.h. den Mitochondrien liegen, während bei Patienten mit DM II die Triglyceridakkumulation vorwiegend in der Zellperipherie nachzuweisen ist. Die energetische Bedeutung der intramuskulären Lipidspeicherung bei Sportlern vs inaktiven Diabetikern lässt sich zudem über die Muskelfaserstruktur aufzeigen. Ausdauersportler weisen naturgemäß einen höheren Anteil an Typ I Muskelfasern als Untrainierte, und insbesondere Patienten mit DM II, auf. Beim Ausdauertrainierten ist die intramuskuläre Lipidakkumulation vor allem in der auf Fettstoffwechsel ausgerichteten Typ I Muskelfaser nachweisbar, während beim Typ II Diabetiker (entsprechend des dominierenden Muskelfasertyps) die Lipide in den glykolytischen Typ II Muskelfasern akkumulieren (34). Es ist daher nahe liegend, dass bei der intramuskulären Kompartimentierung und damit der metabolischen Funktion der Lipide grundlegende Unterschiede zwischen Sportlern und Patienten mit Insulinresistenz bestehen. Die Speicherung der Fettsäuren in ein metabolisch inaktives zelluläres Kompartiment

und der hierdurch reduzierte Austausch führt nachweislich auch zu einer erhöhten Lipidperoxidation und vermehrten Produktion freier Radikale, die ebenfalls als aggravierend in der Pathogenese der Insulinresistenz diskutiert werden (13).

In Hinblick auf die Verbesserung der Insulinresistenz durch körperliches Training ist zudem die Steigerung des Glukosetransport durch die muskuläre Kontraktion bzw. das Verhältnis von AMP zu ATP von wesentlicher Bedeutung

(20). Wie bereits erwähnt ist die Aktivierung des Signaltransduktionsweges ausgehend vom IRS ein wichtiger Mechanismus für die Translokation des GLUT-4 Transporters in die Muskelmembran (Abb. 2). Davon abgesehen führt jedoch auch - unabhängig vom Insulin - die kontraktile Aktivität der Muskulatur zu einer gesteigerten GLUT-4 Translokation, da ein Abfall des Verhältnisses ATP/AMP während körperlicher Mehraktivität die Aktivität der AMP-aktivierten Protein Kinase (AMPK) steigert. Eine vermehrte Expression der AMPK führt insulinunabhängig zu einer Erhöhung der GLUT-4 Translokation in die Muskelmembran und damit zu einer Erhöhung der Glukoseaufnahme. Dieser Mechanismus wird vor allem für die Verbesserung der Insulinresistenz beim Krafttraining verantwortlich gemacht. Wie in einer Übersicht von Jessen et al. dargestellt werden jedoch noch weitere Mechanismen, wie z.B. die vermehrte intrazelluläre Calciumfreisetzung, NO oder Bradykinin als Ursache einer erhöhten GLUT-4 Translokation und damit einer Verbesserung der Insulinresistenz diskutiert (20).

Da der Verlust der Differenzierung des abdominalen Fettgewebes eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz darstellt, ist es nahe liegend, dass die Reduktion der Fettdepots durch körperliche Mehraktivität auch zu einer Wiederherstellung der metabolischen Kompetenz des abdominalen Fettgewebes und damit zu einer Verbesserung der Insulinresistenz führt (29, 30).

Bewegungstherapie, Evidenzbasierte Medizin und Diabetes mellitus Typ II

In einer aktuellen wissenschaftlichen Stellungnahme der American Diabetes Association (ADA) wird ausführlich auf die Bedeutung der körperlichen Aktivität in der therapeutischen Intervention des DM II eingegangen (32). Die wichtigsten Erkenntnisse aus kontrollierten Studien bzw. der hieraus generierten Metaanalysen, sowie die daraus abgeleiteten Evidenzgrade hinsichtlich der therapeutischen Richtlinien, sowohl zum Ausdauer- als auch Krafttraining, sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

Aerobes Ausdauertraining und glykämische Stoffwechsellaage

Basierend auf der aktuellen Studienlage hat die ADA für die Verbesserung der Blutzuckereinstellung über körperliches Ausdauertraining den Evidenzgrad A vergeben (32). In einer Metaanalyse von Boule et al (9) wurden 14 Studien zur Frage „Bedeutung körperlicher Aktivität und glykämischer Stoffwechsellaage“ zusammengefasst. Da in 2 Studien zusätzlich die Ernährung modifiziert wurde, verbleiben 12 kontrollierte Studien mit körperlicher Ausdaueraktivität als alleinige Intervention. In die Metaanalyse eingeschlossen war zudem eine Studie (18), in der im Rahmen der Sportintervention neben Radtraining zusätzlich noch ein Kraftausdauertraining durchgeführt wurde. Da der Effekt hinsichtlich der glykämischen Stoffwechsellaage in dieser Studie von Honkola in Übereinstimmung mit

dem Gesamtergebnis der Metanalyse war, wird die Aussage der Metanalyse durch die zusätzliche Kraftkomponente im Training nicht wesentlich verändert (18).

Insgesamt wurden von Boule et al. insgesamt 300 Patienten vor und nach einem Sportprogramm eingeschlossen (Alter 55 Jahre, durchschnittliche Trainingsdauer 18 Wochen bei 50-70 % VO_{2max}). Die Qualität der eingeschlossenen Studien entsprechend der von Jadad vorgeschlagener Skala (19) wurde allerdings nur als durchschnittlich bis eher gering beurteilt (insgesamt 1,6 von 5 möglichen Punkten).

Die mittlere Absenkung des HbA_{1c} nach Intervention betrug - 0,66 % (7,65 vs 8,31 %; 95 % CI -0,98 bis - 0,34). Dieser Effekt liegt in der Größenordnung einer oralen antidiabetischen Monotherapie und hat in der UKPDS-Studie bereits signifikante Effekte hinsichtlich diabetesassoziierter klinischer Endpunkte gezeigt (1).

Die Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellaage war jedoch nicht mit einer Reduktion des BMI assoziiert. Dies verdeutlicht einerseits, dass der BMI die Veränderung der Körperkomposition im Rahmen körperlicher Aktivitätsprogramme nur unzureichend widerspiegelt, da eine Veränderung des Quotienten Muskel- zu Fettmasse hierdurch nicht reflektiert wird, andererseits, dass die vermehrte Muskelarbeit über die kontraktions-induzierte Translokation der GLUT-4 Partikel zu einer BMI-unabhängigen Verbesserung der Insulinresistenz führt.

Zur Verbesserung der Glukoseregulation bei DM II wird auf der Basis der aktuellen Studienlage von der ADA eine körperliche Aktivität von mindestens 150 min/Woche bei moderater Intensität im Bereich von 40-60 % der VO_{2max} empfohlen. Ein höher intensives Training ist unter Berücksichtigung diabetespezifischer Kontraindikationen (32) ebenfalls möglich und sollte dann mindestens 90 min/Woche bei einer Intensität > 60 % der VO_{2max} beinhalten. Körperliche Aktivität sollte an mindestens 3 Tagen/Woche stattfinden und die Pause zwischen den Trainingseinheiten sollte nicht länger als 2 Tage betragen. Dies basiert auf der Erkenntnis, dass metabolische Verbesserungen des muskulären Glukosestoffwechsels über eine erhöhte muskuläre Kontraktion nur maximal 48 Stunden anhalten.

Krafttraining und glykämische Stoffwechsellaage

In Analogie zum aeroben Ausdauertraining hat die ADA in ihren aktuellen Empfehlungen auch für das Kraftausdauertraining den Evidenzgrad A in Hinblick auf die Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellaage ausgesprochen (32). In der Übersicht von Sigal et al. sind die Ergebnisse von 7 kontrollierten Untersuchungen dargestellt, die den Einfluss eines Kraftausdauertrainings auf die Blutzuckerregulation untersucht haben. Im Durchschnitt wurden 3,5 Trainingseinheiten/Woche über 14 Wochen bei 55 % der Maximalkraft absolviert. Die Übungen beinhalteten durchschnittlich 6 Kraftausdauerübungen für den Oberkörper und 5 für die untere Extremität. Dies führte zu einer Absenkung des HbA_{1c} um 0,83 % und war somit vergleichbar mit dem Effekt des aeroben Trainings.

Die praktischen Empfehlungen für Kraftausdauertraining lauten: Mindestens 3 x/Woche unter Einbeziehung aller großer Muskelgruppen (3 Durchgänge mit 8-10 Wiederholungen mit submaximaler Intensität).

Generell wird empfohlen, dass bei fehlenden Kontraindikationen aerobes Training mit Kraftausdauertraining kombiniert wird. Ob hierdurch tatsächlich eine Potenzierung der Einzeleffekte nachweisbar ist (16), muss noch durch weitere Untersuchungen belegt werden.

Zusammenfassung und praktische Empfehlungen

Sowohl durch aerobes Ausdauertraining als auch durch kraftorientiertes Ausdauertraining werden pathophysiologisch bedeutsame Mechanismen der peripheren Insulinresistenz in der Muskelzelle positiv beeinflusst. Die American Diabetes Association hat unlängst auf der Basis kontrollierter Studien bzw. der hieraus generierten Metaanalyse den Evidenzgrad A für die Beeinflussung der glykämischen Stoffwechsellage durch körperliches Training ausgesprochen.

Die Empfehlungen für Ausdauertraining lauten: Mindestens 150 min/Woche bei 40–60 % VO_{2max} oder 90 min/Woche bei > 60 % VO_{2max} an mindestens 3 Tagen/Woche mit weniger als 2 konsekutiven Tagen ohne Sport. Sofern möglich und medizinisch vertretbar, sind sowohl höhere Umfänge als auch Intensitäten sinnvoll, da hierdurch die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in besonderem Maße positiv beeinflusst werden kann.

Die Empfehlungen für Kraftausdauertraining lauten: Mindestens 3 x/Woche unter Einbeziehung aller großer Muskelgruppen (3 Durchgänge mit 8-10 Wiederholungen mit submaximaler Intensität).

Die Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage war in den meisten Studien trotz fehlender Gewichtsreduktion zu verzeichnen. Diese zeigt, dass ein wichtiger Stimulus zur Verminderung der muskulären Insulinresistenz die muskuläre Kontraktion per se darstellt. Da jedoch eine Verminderung des Körpergewichts und vor allem der (abdominellen) Fettmasse ebenfalls zur Verbesserung sowohl der Insulinresistenz als auch der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität beiträgt, sollte eine Ernährungsintervention mit Kalorienrestriktion und qualitativer Veränderung des Nährstoffangebots stets integraler Teil der Intervention bei DM II sein.

Literatur

1. Anonymous: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352 (1998) 837-853.
2. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K: Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 368 (2006) 1-19.
3. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, Lovischach M, Stumvoll M, Claussen CD, Schick F, Haring HU, Jacob S: Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 50 (2001) 2579-2584.
4. Berg A, König D: Aspekte zur Prävention und Therapie von Fettstoffwechselstörungen unter besonderer Berücksichtigung des metabolischen Syndroms. *Deut Z Sportmed* 56 (2005) 74-82.
5. Berggren JR, Hulver MW, Houmard JA: Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *J Appl Physiol* 99 (2005) 757-764.
6. Bergman RN, Mittelman SD: Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J Physiol Pharmacol* 9 (1998) 205-221.
7. Boden G: Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proc Ass Am Phys* 111 (1999) 241-248.
8. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S: Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes* 50 (2001) 1612-1617.
9. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Med Ass* 286 (2001) 1218-1227.
10. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ: Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetol* 46 (2003) 1071-1081.
11. Brechtel K, Dahl DB, Machann J, Bachmann OP, Wenzel I, Maier T, Claussen CD, Haring HU, Jacob S, Schick F: Fast elevation of the intramyocellular lipid content in the presence of circulating free fatty acids and hyperinsulinemia: a dynamic 1H-MRS study. *Magn Reson Med*. 45 (2001) 179-183.
12. Bruce CR, Anderson MJ, Carey AL, Newman DG, Bonen A, Kriketos AD, Cooney GJ, Hawley JA: Muscle oxidative capacity is a better predictor of insulin sensitivity than lipid status. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 5444-5451.
13. Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, Febbraio MA: Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defense mechanism. *Diabetes* 52 (2003) 2338-2345.
14. Bruce CR, Hawley JA: Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach. *Med Sci Sports Exerc* 36 (2004) 1196-1201.
15. Dobbins RL, Szczepaniak LS, Bentley B, Esser V, Myhill J, McGarry JD: Prolonged inhibition of muscle carnitine palmitoyltransferase-1 promotes intramyocellular lipid accumulation and insulin resistance in rats. *Diabetes* 50 (2001) 123-130.
16. Ferrara CM, McCrone SH, Brendle D, Ryan AS, Goldberg AP: Metabolic effects of the addition of resistive to aerobic exercise in older men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 14 (2004) 73-80.
17. Frayn KN: Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetol* 45 (2002) 1201-1210.
18. Honkola A, Forsen T, Eriksson J: Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 34 (1997) 245-248.
19. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17 (1996) 1-12.
20. Jessen N, Goodyear LJ: Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 99 (2005) 330-337.
21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 346 (2002) 393-403.
22. König D, Deibert P, Dickhuth HH, Berg A: Körperliche Aktivität und Dyslipoproteinämie. *MMW Fortschr Med* 146 (2004) 34-37.
23. Machann J, Haring H, Schick F, Stumvoll M: Intramyocellular lipids and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 6 (2004) 239-248.
24. Mensink GB: Körperliche Aktivität. *Gesundheitswesen* 61 (1999) S126-S131.
25. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP: The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *J Am Med Ass* 286 (2001) 1195-1200.
26. Perseghin G: Muscle lipid metabolism in the metabolic syndrome. *Cur Op Lipidol* 16 (2005) 416-420.
27. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzi L: Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48 (1999) 1600-1606.

28. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI: Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 350 (2004) 664-671.
29. Ravussin E, Smith SR: Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 967 (2002) 363-378.
30. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I: Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 133 (2000) 92-103.
31. Shulman GI: Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 84 (1999) 3J-10J.
32. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C: Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diab Care* 27 (2004) 2518-2539.
33. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 344 (2001) 1343-1350.
34. van Loon LJ: Use of intramuscular triacylglycerol as a substrate source during exercise in humans. *J Appl Physiol* 97 (2004) 1170-1187.
35. van Loon LJ, Goodpaster BH: Increased intramuscular lipid storage in the insulin-resistant and endurance-trained state. *Eur J Physiol* 451 (2006) 606-616.
36. van Loon LJ, Koopman R, Manders R, van der WW, van Kranenburg GP, Keizer HA: Intramyocellular lipid content in type 2 diabetes patients compared with overweight sedentary men and highly trained endurance athletes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287 (2004) E558-E565.
37. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, Savoye M, Dziura J, Sherwin R, Shulman GI, Caprio S: Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 362 (2003) 951-957.
38. Yki-Jarvinen H: Fat in the liver and insulin resistance. *Ann Med* 37 (2005) 347-356.

Korrespondenzadresse:

Privatdozent Dr. Daniel König
Universitätsklinikum Freiburg
Abt. Prävention
Rehabilitation und Sportmedizin
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
e-Mail: Daniel.Koenig@uniklinik-freiburg.de