

Die Dissertationsschrift wurde von der Bergischen Universität Wuppertal
angenommen.

Betreuer der Arbeit und Vorsitzender der Prüfungskommission:

Apl. Prof. Dr. Theodor Stemper

(Sportwissenschaft, Bergische Universität Wuppertal)

Gutachter:

Prof. Dr. med. Klaus Völker

(Medizinische Fakultät, Westfälische Wilhelms-Universität Münster)

Prof. Dr. sportwiss. Billy Sperlich

(Arbeitsbereich Integrative und Experimentelle Trainingswissenschaft, Julius-
Maximilians-Universität Würzburg)

Datum der Disputation: 25.04.2017

Einfluss von körperlicher Aktivität und Leistungsfähigkeit auf die
Stoffwechselerkrankung Diabetes –
unter besonderer Berücksichtigung von Glukosestoffwechsel und kardialer
autonomer Funktion

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie
an der Fakultät für
Human- und Sozialwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

vorgelegt von

Martin Röhling

aus

Sangerhausen

Wuppertal, im Januar 2017

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20170522-094536-4

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade3A468-20170522-094536-4>]

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
2. Theoretischer Hintergrund und Ziele der Arbeit.....	4
2.1 Terminologie und Epidemiologie von Typ-1- und Typ-2-Diabetes	4
2.1.1 Definition.....	4
2.1.2 Diagnose	4
2.1.3 Prävalenz	5
2.1.4 Pathogenese des Typ-2-Diabetes.....	6
2.1.5 Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes	8
2.2 Körperliche Aktivität.....	13
2.2.1 Definition.....	13
2.2.2 Evaluation.....	14
2.2.3 Interventionsstudien	20
2.2.4 Nationale und internationale Leitlinien für körperliche Aktivität bei Patienten mit Diabetes.....	25
2.3 Diabetes-assoziierte Komorbiditäten	26
2.3.1 Makro- und mikrovaskuläre Komplikationen	26
2.3.2 Kardiale autonome Neuropathie.....	29
2.4 Deutsche Diabetes-Studie (DDS).....	32
2.5 Forschungsfragen und Ziele.....	34
3. Manuskript 1: Effects of long-term exercise interventions on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review	37
4. Manuskript 2: Influence of acute and chronic exercise on glucose uptake.....	60

5. Manuskript 3: Differential patterns of impaired cardiorespiratory fitness and cardiac autonomic dysfunction in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes	108
6. Diskussion	110
6.1 Einfluss langfristiger Trainingsinterventionen auf die glykämische Kontrolle	110
6.2 Einfluss akuter und chronischer körperlicher Aktivität auf die Glukoseaufnahme.....	112
6.3 Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der kardialen autonomen Dysfunktion bei Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-1- und Typ-2-Diabetes	113
6.4 Schwächen und Stärken der Arbeit.....	115
6.5 Schlussfolgerung und Ausblick.....	117
Literaturverzeichnis	119
Anhang	138
A. Selbstständigkeitserklärung.....	139
B. Lebenslauf.....	140
C. Danksagung	145

Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beeinflussung zellulärer Signalwege durch Kraft- und Ausdauertraining im akuten oder chronischen Trainingsprozess in der Muskelzelle modifiziert nach Roden	18
Abb. 2: Verlauf der glykämischen Kontrolle (A) und des metabolischen Äquivalents (B) im Vergleich zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe in der Look AHEAD-Studie modifiziert nach Wing et al.	24
Abb. 3: Schema zum Studiendesign der Deutschen Diabetes-Studie (DDS)	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1WM	1-Wiederholungsmaximum
Abb.	Abbildung
AHEAD	Action for Health in Diabetes
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
AP-1	Aktivatorprotein-1
AS160	Akt substrate of 160 kDa
AT	anaerobe Schwelle (engl.: anaerobic threshold)
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
Ca ²⁺	Calcium
CaMK	CaM-abhängige Kinase
CAN	kardiale autonome Neuropathie (engl.: cardiac autonomic neuropathy)
Cr	Kreatin (engl.: creatine)
CRP	C-reaktives Protein
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDS	Deutsche Diabetes-Studie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dl	Deziliter
DPP	Diabetes Prevention Program
DPS	Diabetes Prevention Study
EHF	Erholungsherzfrequenz
EKG	Elektrokardiogramm
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GLUT2	Glukosetransporter-2
GLUT4	Glukosetransporter-4
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin A1c
HDL	high-density lipoprotein
HEC	hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp-Test
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance

HFR	Herzfrequenzreserve
HRV	Herzfrequenzvariabilität (engl.: heart rate variability)
IDF	International Diabetes Federation
IG	Interventionsgruppe
IKK	I κ B Kinase
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-1RA	Interleukin-1-Rezeptorantagonist
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
ILI	intensive Lebensstilinterventionsgruppe
IRS-1	Insulintezeptorsubstrat-1
JNK	c-Jun N-terminalen Kinase
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
KG	Kontrollgruppe
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KORA S4	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg-S4
LADA	late-onset autoimmune diabetes of adulthood
LDL	low-density lipoprotein
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (engl.: mitogen-activated protein kinase)
MET	Metabolisches Äquivalent
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MODY	maturity-onset diabetes of the young
mRNA	messenger RNA
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NLR	NOD-like-Rezeptoren
NYHA	New York Heart Association
OGIS	oral glucose insulin sensitivity
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
PCr	Phosphokreatin (engl.: phosphocreatine)

PI3-K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKB	Proteinkinase B
Rac1	ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
RCP	respiratorischer Kompensationspunkt (engl.: respiratory compensation point)
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (engl.: reactive oxygen species)
RPE	rating of perceived exertion
TBC1D1	TBC1 domain family member 1
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
S6K	Serinkinase 6
SA	Standardabweichung
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
vs	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Parameter der HerzfrequenzvariabilitätS. 31

Kapitel 1: Einleitung

1. Einleitung

Im Technologie-basierten Leben des 21. Jahrhunderts wird körperlicher Aktivität im Alltag kaum noch Bedeutung beigemessen und Zeit zugestanden. Der Bewegungsmangel und der Verlust induzierter Energieumsätze durch Bewegung und Sport gemeinsam mit einer Fehlernährung und einer genetischen Prädisposition begünstigen die Entstehung der sogenannten „westlichen Wohlstandskrankheiten“ wie Adipositas und Typ-2-Diabetes [1-3]. Aktuelle Prävalenzzahlen zur Diabeteserkrankung, vor allem aus den Schwellenländern wie China (20,8 Mio) und Indien (31,7 Mio), verdeutlichen die progrediente Entwicklung und Verbreitung des Typ-2-Diabetes weltweit [4, 5]. Aktuelle Zahlen zur Diabetesprävalenz in Deutschland zeigen, dass ca. 7,2% der erwachsenen Bevölkerung (18–79 Jahre) einen Typ-2-Diabetes haben [6].

Bewegungsmangel zählt, neben Fehlernährung und einer genetischen Prädisposition, zu den bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung von Typ-2-Diabetes und verursacht schätzungsweise 6-10% der wichtigsten nicht-übertragbaren Erkrankungen weltweit [7, 8]. Demgegenüber weisen mehrere epidemiologische Studien auf einen positiven Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und der Lebenserwartung hin bzw. auf einen negativen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Typ-2-Diabetesprävalenz [9-11]. Bewegung bzw. ein aktiver Lebensstil haben daher eine bedeutende Rolle sowohl in der Prävention als auch in der Therapie des Typ-2-Diabetes [12-15]. Darüber hinaus weisen Interventions- sowie prospektive Kohortenstudien daraufhin, dass körperliche Aktivität bzw. eine gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit zu einer Reduktion bzw. Vermeidung Diabetes-assoziiierter Komplikationen führt [16-18]. Im Rahmen der Diabetesprävention und -therapie werden durch die führenden Diabetesgesellschaften eine umfangsorientierte und moderate körperliche Aktivität mit Fokus auf einer ausdauerorientierten Bewegung von 150 Minuten (min) pro Woche für Patienten mit Typ-1-Diabetes und für Patienten mit Typ-2-Diabetes empfohlen [19]. Dennoch profitieren nicht alle Patienten mit Diabetes gleichermaßen von körperlicher Aktivität [20]. Die Entwicklung effektiver und individualisierter Trainingsregime sowie ein besseres Verständnis für den Einfluss von akuter und chronischer körperlicher Aktivität auf den Glukosestoffwechsel könnten einen wichtigen Beitrag für die Prävention und Therapie des Diabetes leisten. Mit fortschreitender Diabetesdauer können sich Diabetes-assoziierte Begleiterkrankungen entwickeln [21]. Neben mikro- und makrovaskulären

Komorbiditäten können Patienten mit langjähriger Diabetesdiagnose eine kardiale autonome Neuropathie (CAN, engl.: cardiac autonomic neuropathy) aufweisen. Die Ausprägung einer CAN geht mit einer Erhöhung der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität einher, wie bereits bei Patienten mit langjährigem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes gezeigt werden konnte [22, 23]. Der positive Einfluss körperlicher Aktivität auf die kardiale autonome Funktion wurde bislang lediglich bei Patienten mit langjährigem Diabetes und kleineren Studienpopulationen demonstriert [24]. Diese Zusammenhänge wurden jedoch noch nicht im frühen Verlauf nach Diabetesdiagnose untersucht.

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit beschäftigt sich vor diesem Hintergrund (i) mit dem Einfluss von langfristigen Trainingsinterventionen auf die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes sowie (ii) mit dem Einfluss von akuter und chronischer körperlicher Aktivität auf den Glukosestoffwechsel auf zellulärer Ebene, um ein besseres Verständnis über den Effekt körperlichen Trainings zu ermöglichen. Des Weiteren thematisiert die Dissertation den Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und (iii) der kardialen autonomen Funktion bei Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, um die Relevanz sportlicher Aktivität und physischer Leistungsfähigkeit im Kontext Diabetes-assoziierten Komorbiditäten zu untersuchen. Angesichts der großen Bedeutung körperlicher Aktivität bei der Prävention und Behandlung des Typ-2-Diabetes liegt der Schwerpunkt der vorliegenden Doktorarbeit auf dem Typ-2-Diabetes, wohingegen Typ-1-Diabetes im Rahmen der Arbeit nur eine untergeordnete Rolle zuteil wird. Zwei Übersichtsarbeiten (i, ii) und eine Originalarbeit (iii) bilden den Gegenstand der Arbeit. Die Dissertation ist wie folgt strukturiert:

Kapitel 2 thematisiert den theoretischen Hintergrund der drei berücksichtigten Manuskripte und fasst kurz den aktuellen Forschungs- und Literaturstand zusammen. Darüber hinaus werden die Forschungsfragen und Ziele der einzelnen Manuskripte beschrieben.

Kapitel 3 beinhaltet das erste Manuskript und untersucht den Einfluss langfristiger Trainingsinterventionen auf die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes. Diese Arbeit wurde veröffentlicht in der Fachzeitschrift *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*.

Kapitel 4 beinhaltet das zweite Manuskript und erörtert den Einfluss von akutem und chronischem Training auf den Glukosestoffwechsel. Diese Arbeit wurde veröffentlicht in der Fachzeitschrift *Journal of Diabetes Research*.

Kapitel 5 umfasst das dritte Manuskript und beinhaltet eine Studie zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der kardialen

autonomen Funktion bei Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Diese Arbeit wurde veröffentlicht in der Fachzeitschrift *Diabetes Care*.

Abschließend wird im Kapitel 6 *Diskussion*, anlehnend an die drei Manuskripte, ein Resümee zum wissenschaftlichen Diskurs über körperliche Aktivität und Diabetes gezogen, Stärken und Schwächen der Arbeit diskutiert, ein Ausblick für zukünftige Forschungsvorhaben gegeben sowie Schlussfolgerungen für die Praxis abgeleitet.

Kapitel 2: Theoretischer Hintergrund und Ziele der Arbeit

2. Theoretischer Hintergrund und Ziele der Arbeit

2.1 Terminologie und Epidemiologie von Typ-1- und Typ-2-Diabetes

2.1.1 Definition

Diabetes mellitus ist ein allgemeiner Terminus für verschiedene metabolische Störungen, die durch eine chronische Hyperglykämie gezeichnet sind. Abnormalitäten in der Insulinsekretion und/oder Insulinwirkung sind die Gründe für die Hyperglykämie. Die Definition der einzelnen Diabetestypen richtet sich nach deren Ätiopathogenese. Die Erkrankung des Typ-2-Diabetes charakterisiert sich, im Gegensatz zur immun-medierten Erkrankung des Typ-1-Diabetes mit geringer oder fehlender Insulinproduktion [25], durch eine Insulinresistenz der Glukose-aufnehmenden Zellen (z.B. in Leber und peripherer Muskulatur) sowie durch eine progressive Insulinproduktionsstörung. Die Progredienz der Erkrankung führt im späteren Verlauf durch Überbelastung der Bauchspeicheldrüse zu einem fortschreitenden Funktionsverlust der Beta-Zellen und in weiterer Folge zu einer Reduktion der Insulinproduktion, vergleichbar dem des Typ-1-Diabetes [26]. Der Typ-2-Diabetes entwickelt sich zumeist im späteren Erwachsenenalter, wohingegen der Typ-1-Diabetes sich primär im Kindes- und jungen Erwachsenenalter ausprägt. Zu den selteneren Phänotypen des Diabetes gehören Gendefekt-induzierte Formen (MODY, maturity-onset diabetes of the young), eine verzögerte Autoimmunerkrankung mit Spätausprägung (LADA, late-onset autoimmune diabetes of adulthood) oder der Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes) [19, 27]. Mit mehr als 90% aller Diabetesdiagnosen und einer progredienten Inzidenz- und Prävalenzrate umfasst der Typ-2-Diabetes den Großteil aller Diabeteserkrankungen [28, 29].

2.1.2 Diagnose

Die Glukosetoleranz wird durch einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) untersucht, in dem der Proband 75 g Glukose in 300 ml wässriger Lösung zu trinken bekommt. Die normale Glukosetoleranz wird definiert durch einen Nüchternplasmaglukosespiegel von <100 Milligramm je Deziliter (mg/dl) (<5,6 Millimol je Liter (mmol/l)) und einem 2-Stundenwert im OGTT von <140 mg/dl (<7,8 mmol/l). Zur Überprüfung der Blutglukosewerte der letzten 3 Monate wird mittels des glykierten Hämoglobin A1c (HbA_{1c}) die langfristige Glukosetoleranz bemessen (siehe unter Punkt 2.2.2 den Abschnitt *Glykämische Kontrolle (HbA_{1c})*). In Anlehnung an die amerikanischen Leitlinien gibt es

derzeit 4 Kriterien, die zur Diagnose eines Diabetes führen: (1) HbA_{1c} ist $\geq 6,5\%$ und wurde nach der *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)-Methode gemessen, (2) der Nüchternplasmaglukosespiegel ist ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) und wurde nach einer Mindestfastenzeit von 8 Stunden bestimmt, (3) der Blutglukosespiegel ist ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) im 2-Stundenwert während eines OGTT, (4) eine zufällige Bestimmung des Plasmaglukosespiegels ergibt einen Wert ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) und ist begleitet von klassischen Symptomen einer Hyperglykämie oder hyperglykämischen Krise. Wenn die Plasmaglukosebestimmung keinen eindeutigen hyperglykämischen Wert ergeben hat, sollte das Ergebnis der Messkriterien (1), (2) und (3) wiederholt werden. Patienten mit einem HbA_{1c} zwischen 5,7-6,4% sollten eine Messung des Plasmaglukosespiegels in Anlehnung an die Kriterien (1), (2) und (3) durchführen, um eine mögliche Diabetesdiagnose auszuschließen. Ein Wert unter 5,7% gilt als unwahrscheinlich für die Diagnose Diabetes. Die alleinige Bestimmung des HbA_{1c} zur Identifikation eines Diabetes kann zu einer falsch-positiven Diagnose führen, denn Umstände wie Anämie, Schwangerschaft oder biochemische Veränderungen des HbA_{1c} haben Einfluss auf die Höhe des HbA_{1c}-Wertes. Die Diagnose des Typ-1-Diabetes wird gesichert über die Bestimmung von Autoantikörpern (z.B. Inselzell-Antikörper, Insulin-Antikörper, Glutamat-Decarboxylase-Antikörper, Tyrosin-phosphatase-IA-2 und IA-2 β -Antikörper oder Zinktransporter-8-Antikörper).

Darüber hinaus gibt es Menschen, deren Plasmaglukosespiegel den Schwellenbereich für eine normale Glukosetoleranz überschritten haben, aber noch nicht den Kriterien für eine Diabetesdiagnose entsprechen. Diese Übergangsphase wird in der Literatur als Prädiabetes beschrieben. Ein Nüchternplasmaglukosespiegel zwischen 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) charakterisiert eine gestörte Nüchternplasmaglukose und ein erhöhter 2-Stundenwert im OGTT zwischen 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) definiert eine gestörte Glukosetoleranz. Beide Formen werden als Prädiabetes bezeichnet [19, 27].

2.1.3 Prävalenz

Die Erkrankung des Diabetes wird häufig als „Epidemie“ bezeichnet. Derzeitige Prognosen der International Diabetes Federation (IDF) zur Prävalenzentwicklung weltweit schätzen einen Anstieg von 415 Millionen im Jahr 2015 auf 642 Millionen Patienten mit Diabetes im Jahr 2040 [30]. Jeder 11. Erwachsene ist laut aktuellen Schätzungen an Diabetes erkrankt und dies soll sich bis zum Jahr 2040 auf jeden 10. Erwachsenen weiter steigern. Der Zuwachs an Patienten mit Diabetes wird dem begleitendem Bevölkerungszuwachs, dem Alterungsprozess sowie der Anpassung an einen Lebensstil,

der durch hochkalorische Ernährung und Bewegungsmangel zu Übergewicht führt, zugeschrieben [4, 5, 30]. Aktuelle Daten zur Diabetesprävalenz in Deutschland wurden durch die *Gesundheit in Deutschland aktuell* (GEDA)-Studie des Robert-Koch-Instituts ermittelt und stimmen mit den Zahlen der IDF überein. Im Rahmen der GEDA-Studie werden bundesweit Gesundheitsbefragungen durchgeführt (zumeist per Telefon) mit dem Ziel, kontinuierlich repräsentative Daten zum Gesundheitszustand der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland zu ermitteln. Das Ergebnis der Untersuchung von 2012 war, dass die Zahl der Patienten mit Diabetes in den letzten 10 Jahren bei den Frauen von 7% auf 9% und bei den Männern von 5% auf 8% angestiegen war. Eine mögliche Ursache für diese Entwicklung, welche hier nur Erwähnung finden und unter Punkt 2.1.5 *Risikofaktoren* ausführlicher diskutiert werden soll, ist die Tatsache, dass nur 21% der 45-64-Jährigen und nur 15% der über 64-Jährigen den allgemeinen Empfehlungen zu körperlicher Aktivität nachgekommen sind [19, 31]. Die Ergebnisse der *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (DEGS1), welche im Zeitraum von 2008 bis 2011 durchgeführt wurde, bestätigen die steigenden Prävalenzzahlen an männlichen (7,0%) und weiblichen (7,4%) Patienten mit Typ-2-Diabetes [6].

Neben den zunehmenden Inzidenz- und Prävalenzzahlen des Typ-2-Diabetes erhöhte sich auch die Anzahl an Neuerkrankungen von 2% auf 5% sowie die Krankheitshäufigkeit um 21,2% von Typ-1-Diabetes weltweit [29, 30, 32].

2.1.4 Pathogenese des Typ-2-Diabetes

Die Erkrankung des Typ-2-Diabetes ist aus klinischer Sicht durch hyperglykämische Zustände, hervorgerufen durch eine erworbene Insulinresistenz, die durch eine gesteigerte Insulinsekretion der Beta-Zellen des Pankreas anfangs teilweise kompensiert wird, im weiteren Verlauf aber zu einem progredienten Untergang der Beta-Zellen führt, charakterisiert [33]. Prospektive Kohortenstudien konnten demonstrieren, dass lange vor der Diabetesdiagnose Insulinsensitivität und -sekretion einen abnormalen Verlauf nehmen und beide Parameter daher unabhängige Prädiktoren für die Inzidenz von Typ-2-Diabetes darstellen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass nach anfänglicher Anpassung und Überproduktion von Insulin durch die Beta-Zellen vor Diagnosestellung die Produktionskapazität des Pankreas bis zur Typ-2-Diabeteserkrankung wieder abnimmt und danach weiter zurückgeht [34, 35]. Für die Störung des Gleichgewichts zwischen Insulinproduktion und -wirkung kommen mehrere Ursachen in Frage. Neben dem Einfluss einer hyperkalorischen Diät führt körperliche Inaktivität zu einer positiven Energiebilanzierung. Diese Imbalance führt u.a. zu chronisch erhöhten

Blutglukosespiegeln (Glukotoxizität), einer erhöhten Aufnahme und Speicherung von Fetten (Lipotoxizität), einer verstärkten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, engl.: reactive oxygen species) sowie zu Entzündungsprozessen [36].

Glukotoxizität

Normalerweise wird Glukose mittels Glukosetransporter-2 (GLUT2) in die Beta-Zellen des Pankreas aufgenommen und dort durch den Citratzyklus der Mitochondrien und die Glykolyse im Zytoplasma für die Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) verstoffwechselt. Das gebildete ATP dient in weiterer Folge der Insulinfreisetzung zur Blutglukoseregulation [37]. Im aeroben Energiegewinnungsprozess der Mitochondrien werden bei jeder ablaufenden Reaktion ROS freigesetzt, welche durch antioxidative Enzyme wie die Katalase, die Glutathionperoxidase und die Superoxiddismutase neutralisiert werden. Bei einem Überangebot an Glukose mit nachfolgender Überproduktion von ROS kann es zur Schädigung von zellulären Bestandteilen der Beta-Zellen kommen und nach längerem Verlauf zur Reduktion der Insulinsekretion führen [38]. Weiterhin bewirken hohe Konzentrationen von Glukose die Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen im Pankreas, welche u.a. durch die Aktivierung des c-Jun N-terminalen Kinase (JNK)-Signalweges zur Zellapoptose der Beta-Zellen und zur Reduktion der Insulinproduktion führen [39]. Im Gegensatz dazu konnten Trainingsstudien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigen, dass chronische körperliche Aktivität zu einer Reduktion inflammatorischer Signalwege und proinflammatorischer Zytokine führt [40-42] sowie zu einer Verbesserung der Beta-Zellfunktion bei Personen ohne und Patienten mit Typ-2-Diabetes [43-45] beitragen kann.

Lipotoxizität

Ein weiterer Effekt einer hochkalorischen Ernährung ist der Anstieg an freien Fettsäuren, die vermehrte Einlagerung von Triglyzeriden im Fettgewebe sowie die ektope Fettanlagerung in Muskel, Leber und Pankreas. Zusätzlich wird überschüssige Glukose zu Lipiden verstoffwechselt, wenn die bei der Glykolyse anfallenden Acetyl-CoA-Moleküle nicht verbraucht werden. Die gesteigerte Fetteinlagerung führt zu einer forcierten Produktion proinflammatorischer Entzündungsmarker aus den Fettzellen, was eine subklinische Entzündungsreaktion hervorruft [40, 46, 47]. Die vermehrte Einlagerung von Lipiden in Muskel- und Leberzellen resultiert in einer Reduktion der Ganzkörper- und hepatischen Insulinsensitivität und führt u.a. zur Aktivierung inflammatorischer Signalwege (z.B. des nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells (NF-

κB)-Signalweges), welche die Insulinsignaltransduktion beeinträchtigen [47]. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass chronisches Training und eine erhöhte Leistungsfähigkeit vor Lipid-induzierter Insulinresistenz schützen [48].

Mitochondriendysfunktion

Das durch Glukose- und Fettstoffwechsel bereitgestellte Acetyl-CoA wird im Mitochondrium abgebaut und dient über die oxidative Phosphorylierung in der Atmungskette der Bildung von energiereichem ATP. Bei einem Überangebot an Makronährstoffen kann es zu einer Ineffizienz der Nahrungsbestandteiloxidation kommen, was sich in einem reduzierten Verhältnis von ATP-Produktion zu Sauerstoffaufnahme zeigt und zu einer verstärkten Produktion von Superoxiden bzw. ROS führt [49]. Wenn zelluläre antioxidative Entgiftungsmechanismen die Produktion freier Radikale nicht adäquat kompensieren können, entwickelt sich durch ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antioxidativen Substanzen eine übermäßige Anhäufung von ROS. Eine unkontrollierte Oxidation von zellulären Komponenten kann Schäden hervorrufen, was generell als „oxidativer Stress“ bezeichnet wird [50]. Oxidativer Stress erhöht die Wahrscheinlichkeit für Mutationen und stimuliert Entzündungsprozesse. Mutationen eines oder mehrerer Strukturproteine der Fettsäureoxidation, des Citratzyklus oder der Atmungskette führen zu einer mangelhaften Verfügbarkeit von Energie und haben negative Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel der Zelle. Daher ist eine mitochondriale Dysfunktion durch eine reduzierte Beta-Oxidation und ATP-Produktion charakterisiert, die mit Insulinresistenz und der Prävalenz des Typ-2-Diabetes assoziiert ist [51]. Weitere mögliche Ursachen für eine Dysfunktion des Mitochondriums sind genetische Faktoren, eine mitochondriale Biogenesestörung sowie der Alterungsprozess [49]. Körperliche Aktivität dagegen führt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer Verbesserung der Mitochondrienfunktion und zu einer Erhöhung des Mitochondriengehalts im Muskel [52]. Welche Risikofaktoren die Ausprägung der glukometabolischen Störung des Typ-2-Diabetes begünstigen, wird im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.

2.1.5 Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes

Der Typ-2-Diabetes entwickelt sich über einen längeren Zeitverlauf und bleibt oft über Jahre undiagnostiziert. In der *Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg-S4* (KORA S4)-Studie wurde über die Bestimmung der Nüchternglukose oder des 2-Stunden-Blutglukosewertes in der Altersgruppe zwischen 55-74 Jahren eine Prävalenz von 8,2% ermittelt [6]. Die auslösenden Faktoren für die Stoffwechselerkrankung umfassen

neben genetischen Faktoren und Umweltfaktoren primär verhaltensbezogene Einflussgrößen. Übergewicht, körperliche Inaktivität und hochkalorische Ernährung gelten als wichtige Risikofaktoren für die Ausprägung des Typ-2-Diabetes. Darüber hinaus trägt eine positive Familienanamnese sowie der Alterungsprozess zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes bei [30, 53, 54].

Adipositas

Adipositas ist definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 30 Kilogramm pro Quadratmeter (kg/m^2). Weiter untergliedert wird die Adipositas in Grad 1 (30 bis < 35 kg/m^2), Grad 2 (≥ 35 bis < 40 kg/m^2) und Grad 3 (≥ 40 kg/m^2). Die Anzahl der Menschen weltweit mit Adipositas wurde im Jahr 2014 auf ca. 13% der Gesamtbevölkerung geschätzt. Übergewicht wird als ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung zahlreicher nicht-übertragbarer Erkrankungen wie (i) koronare Herzkrankheit (KHK), (ii) Diabetes, (iii) muskuloskelettale Pathologien sowie (iv) bestimmte Formen von Karzinomen (z.B. Brust- oder Kolonkarzinom) angesehen. Mit Zunahme des Übergewichts erhöht sich das Risiko für die Entstehung von Komorbiditäten [55] sowie die allgemeine Mortalität bei gesunden Nichtrauchern (je 5 BMI-Punktzuwachs eine Erhöhung um 21% (95% Konfidenzintervall (KI) 18-25%) [56]. Ursache der Adipositas ist ein Energieungleichgewicht zwischen Kalorienaufnahme und -verwertung. Der weltweite Anstieg der Zufuhr hochkalorischer Nahrungsmittel, die Veränderungen der Arbeitswelt (z.B. Büro- anstatt Feldarbeit) und des Transportes sowie die Abkehr von körperlicher Aktivität sind Gründe dieser Entwicklung [55].

Körperliche Inaktivität

Bewegungsmangel zählt zu den bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung nicht-übertragbarer Erkrankungen und verursacht ca. 9% (95% KI 5,1-12,5%) der vorzeitigen Mortalität weltweit [7, 8]. Auf der anderen Seite konnten epidemiologische Studien einen inversen Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und der Gesamtmortalität sowohl bei Gesunden [57] als auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigen [9]. Die Schnelllebigkeit der modernen Gesellschaft bewirkt tiefgreifende Veränderungen des Bewegungsverhaltens des Menschen. Das „Fehlen von Zeit“ wird als Hauptbarriere für das Ausüben körperlicher Aktivität angegeben. Aktuelle Empfehlungen zu körperlicher Bewegung werden nur noch von einem Bruchteil der Menschen erreicht [58]. Die Nachfrage nach effektiven Bewegungsmöglichkeiten mit minimalem zeitlichen

Aufwand ist so hoch wie nie. Für bewegungsärmere Bevölkerungsschichten sind daher zeitsparendere Bewegungsangebote von großer Wichtigkeit [59].

Alter

Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung glukometabolischer Störungen wie der gestörten Nüchtern glukose oder der gestörten Glukosetoleranz und kann im weiteren Verlauf zu Typ-2-Diabetes führen. Darüber hinaus haben Schätzungen gezeigt, dass speziell in den industrialisierten Ländern die Diabetesprävalenz im Anteil der älteren Bevölkerung (≥ 50 Jahre) deutlich höher ist als in der jüngeren Bevölkerung [30, 60]. Unterschiedliche Gründe können eine Rolle für den Einfluss des Alters auf die Inzidenz von Typ-2-Diabetes spielen. Eine Reduktion der Insulinsensitivität und der Beta-Zellfunktion wird in diesem Zusammenhang häufig diskutiert [61]. Im Gegensatz dazu konnte erst kürzlich in einem Review gezeigt werden, dass eine Zunahme des Alters per se nicht zwangsläufig zur Reduktion der Insulinsensitivität führt, sondern wahrscheinlicher durch die Erhöhung der Fettmasse und die Reduktion der körperlichen Aktivität hervorgerufen wird [62].

Genetik und Ethnizität

Personen mit positiver Diabetes-Familienanamnese haben ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes. Mehr als 80 Diabetes-assoziierte Gene konnten bisher identifiziert werden, die allerdings nur rund 10% der genetischen Komponente des Typ-2-Diabetes erklären können. Insgesamt scheinen die meisten dieser Genvarianten eine Rolle für die Beta-Zelldysfunktion zu spielen, weniger für die Insulinresistenz [63, 64]. Darüber hinaus zeigen bestimmte ethnische Gruppen ein gesteigertes Diabetes-Risiko (z.B. Afroamerikaner, Afrikaner oder indische Asiaten) und einen früheren Beginn bei der Entwicklung des Typ-2-Diabetes [63, 65, 66].

Hinsichtlich des Effektes von körperlicher Aktivität konnte gezeigt werden, dass ein wesentlicher Anteil des Anpassungsprozesses an körperliches Training auch durch die genetische Grundausstattung vorherbestimmt ist (z.B. ca. 47% der maximalen Sauerstoffaufnahme) [67]. Daher sollte der Einfluss genetischer sowie ethnischer Faktoren bei der Prävention und Therapie des Diabetes im klinischen sowie wissenschaftlichen Kontext in der Zukunft berücksichtigt werden.

Inflammation

Typ-2-Diabetes ist durch chronische Entzündungsprozesse charakterisiert. Der eigentlichen Manifestation der Erkrankung geht eine jahrelange Phase einer subklinischen Entzündung voraus. Die vermehrte Produktion von Interleukin-6 (IL-6) und anderen Zytokinen aus Immun- und Fettzellen führt zur Produktion der Akutphaseproteine (z.B. C-reaktives Protein (CRP)) und kann zur Ausbildung einer Insulinresistenz beitragen und erhöht somit das Risiko für die Entwicklung und das Fortschreiten eines Typ-2-Diabetes [68, 69]. Die Aktivierung inflammatorischer Signalkaskaden kann zur Störung des Insulinsignalweges führen, was wiederum zur Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen kann. Proinflammatorische Immunmediatoren wie Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) stellen wichtige Faktoren dafür dar. Die Expressionsmuster von Zytokinen können darüber hinaus auch durch körperliche Aktivität moduliert werden [70]. Akutes körperliches Training bewirkt eine Hochregulierung proinflammatorischer (z.B. TNF- α , IL-1 β , IL-6) sowie antiinflammatorischer Zytokine (z.B. Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA), Interleukin-10 (IL-10)) [71]. Im Gegensatz dazu führt langfristiges körperliches Training zu einer Reduktion von inflammatorischen Biomarkern und Signalwegaktivierungen im Muskel [72, 73]. Zu den wichtigeren inflammatorischen Signalwegen und Schlüsselkomponenten gehören:

- der I κ B Kinase/nuclear factor kappa B (IKK/NF- κ B)-Signalweg,
- der Inflammasom-Signalweg,
- der c-Jun N-terminale Kinase (JNK)/MAP-Kinase (engl. mitogen-activated protein kinase, MAPK)-Signalweg und
- das Adiponektin [70, 74].

Verschiedene Umwelteinflüsse (z.B. Pathogene) können den IKK/NF- κ B-Signalweg aktivieren. Toll-like-Rezeptoren (TLR's), insbesondere der Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4), nehmen dabei eine Schlüsselrolle in der Aktivierung des NF- κ B-Signalweges ein und werden auf Makrophagen exprimiert. TLR's erkennen Pathogene und lösen durch Zytokinabsonderung eine Immunreaktion aus, welche letztendlich in einer Transkription von Zielgenen für Entzündungsprozesse (z.B. IL-6 oder TNF- α) resultiert [75]. Die chronische Aktivität des NF- κ B-Signalweges führt zu Insulinresistenz und Muskelabbau/-verlust. Insbesondere bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigt sich eine verstärkte Aktivierung dieses Signalweges [76]. In Trainingsstudien beim Menschen mit akutem sowie chronischem Trainingsverlauf konnte demonstriert werden, dass die TLR-Expression

[77] und die Aktivierung des IKK/NF- κ B-Signalweges infolge körperlicher Belastung reduziert sind. Weiterhin konnten Studien im Tiermodell eine verbesserte Insulinantwort zeigen, die von einem reduzierten Makrophagenaufkommen begleitet war [78].

Neben den TLR's gibt es noch die NOD-like Rezeptoren (NLR's), welche einen wichtigen Teil des angeborenen Immunsystems repräsentieren. Sie sind verantwortlich für die Erkennung von pathogenen bzw. gefährlichen Molekülmustern und aktivieren bei Stresssignalen den Inflammasom-Signalweg. Das Inflammasom ist ein zytosolischer Proteinkomplex in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, das pro-inflammatorische Zytokine in ihre aktive Form konvertiert, die nachfolgend wiederum inflammatorische Prozesse initiieren, die zu Zellschäden, Apoptose und Beeinträchtigung der Insulinsignaltransduktion führen können, insbesondere in den pankreatischen Beta-Zellen [70]. In Untersuchungen im Tiermodell konnte unter chronischen Trainingsbedingungen eine Reduktion der messenger RNA (mRNA)-Spiegel von NLR's gezeigt werden. Beim Menschen konnte bisher kein Einfluss auf den Inflammasom-Signalweg durch körperliche Aktivität nachgewiesen werden.

Der inflammatorische JNK/MAPK-Signalweg wird im Allgemeinen durch Lipideinlagerung in den Adipozyten, Stress des endoplasmatischen Retikulums sowie durch Zytokinproduktion des NF- κ B-Signalweges aktiviert [75]. Nachfolgend kommt es zu einer Serinrestphosphorylierung des IRS-1, welches anschließend in einer Beeinträchtigung des PI3-K-abhängigen Insulinsignalweges resultiert. Weiterhin ereignet sich parallel eine Phosphorylation des Aktivatorprotein-1 (AP-1), welche nachfolgend eine vermehrte Genexpression von Zytokinen verursacht [79, 80]. JNK's gehören zur Proteinfamilie der MAPK, die Zellwachstum, -differenzierung, -hypertrophie, -apoptose sowie Inflamationsprozesse steuern [81]. Die Aktivierung des JNK/MAPK-Signalweges führt zu einer Entzündungsreaktion und akuten Insulinresistenz. Darüber hinaus dient der JNK/MAPK-Signalweg der Abwehr von oxidativem Stress, welcher ausgelöst wird durch ROS [82]. Im Kontext akuter körperlicher Aktivität konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass Muskelkontraktionen zur Aktivierung von JNK's mit begleitetem Anstieg der IL-6 mRNA-Expression führen [83]. Die akute Aktivierung des JNK/MAPK-Signalweges als Reaktion auf eine Muskelkontraktion wird als physiologischer Mechanismus gesehen, in dem geeignete Bedingungen geschaffen werden, um eine Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Reparatur und Muskelregeneration zu fördern [84].

Neben den sich negativ auswirkenden inflammatorischen Prozessen deutet die aktuelle Literatur auf einen positiven Zusammenhang zwischen dem Vorkommen des Peptidhormons Adiponektin und einer gesteigerten Insulinsensitivität hin. Adiponektin

wird primär vom weißen Fettgewebe ausgeschüttet und gilt als wichtiger Schlüsselspieler im Glukosestoffwechsel, obwohl die Humandatenlage z.T. widersprüchlich erscheint [74]. Das ausgeschüttete Adiponektin bindet sich an seine Rezeptoren Adiponektinrezeptor-1 (AdipoR1) und Adiponektinrezeptor-2 (AdipoR2) und aktiviert nachfolgend die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) und die MAPK in Muskel und Leber [85]. Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen erniedrigte Adiponektinspiegel auf, welche mit Insulinresistenz und Übergewicht assoziiert sind [86]. Darüber hinaus zeigten Trainingsstudien beim Menschen und im Tiermodell widersprüchliche Ergebnisse bzgl. des Effektes von körperlicher Aktivität auf die Ausschüttung von Adiponektin [87-90]. Ein wichtiger Aspekt für die Steigerung des Adiponektinplasmaspiegels scheint jedoch eine Gewichtsabnahme zu sein [91, 92]. Untersuchungen zum Einfluss von unterschiedlichen Trainingsintensitäten und -modalitäten auf Adiponektinspiegel wurden bisher nicht durchgeführt.

Inwieweit körperliche Aktivität die zuvor genannten Schlüsselmoleküle und Signalwege im Kontext der Glukoseaufnahme reguliert, wurde bisher nicht unter Einbezug der Trainingfaktoren *Modalität* und *Intensität* untersucht und bedarf daher weiterer Forschung.

Andere Faktoren

Schwangerschaftsdiabetes stellt für die werdende Mutter sowie für das geborene Kind im Verlauf des Lebens einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes dar [93]. Ein aktiver Lebensstil (150 min pro Woche moderate körperliche Bewegung) kann das Risiko der Mutter für die spätere Entwicklung eines Typ-2-Diabetes um 47% senken (95% KI 25-62%) [94]. Weitere wichtige Faktoren sind psychosozialer Stress und depressive Verstimmungen, die mit einer Erhöhung des Risikos für Typ-2-Diabetes positiv assoziiert sind [95, 96]. Im Gegensatz dazu kann körperliche Aktivität zu einer Verbesserung des psychosozialen Wohlbefindens bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führen [97].

2.2 Körperliche Aktivität

2.2.1 Definition

Körperliche Aktivität subsumiert viele Formen von Bewegung (z.B. körperliches Training oder Alltagsbewegungen), die zu einer Steigerung des Energieumsatzes führen. Der Energieverbrauch infolge der Bewegung ist dabei abhängig von der Masse der eingesetzten

Muskulatur, der Dauer der Aktivität sowie von der Häufigkeit und Intensität der Belastung. Je umfänglicher und intensiver körperliche Aktivität praktiziert wird, desto größer ist der Energieverbrauch. Eine zielgerichtete und geplante Durchführung von Bewegung definiert körperliches Training. Wichtige Parameter für die Charakterisierung von körperlicher Aktivität und Training umfassen die *Intensität*, den *Umfang* sowie die *Art* der Bewegung und werden unter Punkt 2.2.4 *Nationale und internationale Leitlinien für körperliche Aktivität bei Patienten mit Diabetes* im Kontext der Stoffwechselerkrankung Diabetes genauer beschrieben [98]. Die gezielte Ausübung körperlicher Aktivität zur Verbesserung der Gesundheit kann untergliedert werden in (1) primärpräventive, (2) sekundärpräventive und (3) tertiärpräventive Maßnahmen. (1) Die Primärprävention beinhaltet den Erhalt der Gesundheit ohne bereits vorliegende Risikofaktoren. (2) Die Sekundärprävention wendet sich gezielt an Personen, bei denen Risikofaktoren vorliegen, um potentielle Krankheiten zu verhindern. (3) Im Gegensatz dazu dienen tertiärpräventive Maßnahmen der Verhinderung des Fortschreitens oder des Eintritts von Komplikationen bei bereits manifester Erkrankung [99]. Im Abschnitt 2.2.3 *Interventionsstudien* werden wichtige Langzeitinterventionsstudien beschrieben, welche im Rahmen der Sekundär- und Tertiärprävention die Vermeidung der Entwicklung des Typ-2-Diabetes sowie weiterer Komplikationen zum Ziel haben. Interventions- bzw. Trainingserfolg kann durch unterschiedliche Parameter identifiziert werden. Wichtige Verlaufs- und Kontrollparameter im Kontext körperlicher Aktivität und Diabetes werden im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.

2.2.2 Evaluation

Der Effekt von Lebensstilinterventionen kann anhand unterschiedlicher Parameter evaluiert werden. Für die Verlaufs- und Erfolgskontrolle von Interventionen im Kontext des Diabetes werden u.a. die Indikatorparameter (1) metabolisches Äquivalent (MET) [100], (2) maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) [101], (3) glykämische Kontrolle (HbA_{1c}) [102] sowie (4) Insulinsensitivität [103] bestimmt.

Metabolisches Äquivalent (MET)

Ein anerkanntes Maß für die Bestimmung des Energieverbrauchs bei einer bestimmten körperlichen Aktivität ist das metabolische Äquivalent (MET, engl.: metabolic equivalent of task). METs beschreiben den Energieumsatz im Verhältnis zum Ruheumsatz relativiert zum Körpergewicht (1 MET = 3,5 ml Sauerstoff pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute (3,5 ml/kg/min)) und werden auch dazu verwendet, um die körperliche

Leistungsfähigkeit zu quantifizieren [104, 105]. Darüber hinaus werden METs benutzt, um den wöchentlichen Energieverbrauch bzw. die körperliche Aktivität pro Woche zu kategorisieren [100]. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass mit Anstieg der Leistungsfähigkeit bzw. des Bewegungsumfanges pro Woche, ausgedrückt durch die Zunahme an METs, die allgemeine Mortalität unabhängig von Alter und Ethnizität in gesunden Menschen [57, 106, 107] sowie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes reduziert wird [9].

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max)

Die absolute maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) beschreibt die Ganzkörperutilisation von Sauerstoff, welche primär durch die Peripherie bzw. die Muskulatur ermöglicht und in Milliliter Sauerstoff pro Minute (ml/min) angegeben wird. Die Messung der Sauerstoffaufnahme (VO₂) erfolgt mittels Spiroergometrie. Zum besseren interindividuellen Vergleich wird die relative VO₂max bestimmt, in der zusätzlich noch die absolute VO₂ zum Körpergewicht relativiert wird (ml/min/kg), denn große und schwere Menschen weisen in der Regel höhere Sauerstoffwerte auf. Darüber hinaus ist die VO₂max mit der maximalen oxidativen Kapazität der Mitochondrien gleichzusetzen [108].

Neben dem Parameter der VO₂max kann die Sauerstoffaufnahme durch definierte Schwellenbereiche der Leistungsfähigkeit auch unter submaximalen Bedingungen kategorisiert werden. Zu diesen Schwellenkonzepten gehört die *anaerobe Schwelle* (AT, engl.: anaerobic threshold), die auch als *ventilatorische Schwelle* bezeichnet wird, sowie der *respiratorische Kompensationspunkt* (RCP, engl.: respiratory compensation point). Die AT wird im Ausbelastungstest anhand des ersten forcierten Atemantriebes, welcher ausgelöst wird durch die einsetzende metabolische Azidose (Laktatanstieg), die zunächst durch Bicarbonat gepuffert wird, bestimmt. Die VO₂ während der AT (VO₂AT) gibt Auskunft über die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit und kann zum inter- und intraindividuellen Vergleich genutzt werden. Der RCP ist charakterisiert durch einen forcierten Atemantrieb (Hyperventilation) gegen Ende des Belastungstestes, um das anfallende Kohlenstoffdioxid (VCO₂) abzuatmen. Die zuvor einsetzende metabolische Azidose kann durch das Bicarbonat nicht mehr gepuffert werden und muss durch die Hyperventilation ausgeglichen werden. In der Leistungsdiagnostik beschreibt die VO₂ während des RCP (VO₂RCP) die Dauerleistungsgrenze bzw. die Langzeitausdauer und kann zum inter- und intraindividuellen Vergleich herangezogen werden [108, 109].

Durch Inaktivität verursachte Reduktionen der VO₂ führen zu einer reduzierten Mitochondrienfunktion [110]. Eine beeinträchtigte oxidative mitochondriale Kapazität

zeigt sich bei Patienten mit Prädiabetes oder manifestem Typ-2-Diabetes im Vergleich zu gesunden Personen gleichen Alters, Geschlechts und BMIs [111, 112]. Epidemiologische Studien demonstrierten, vergleichbar zu den Studien der Indikatorvariablen MET, dass eine hohe VO_2max negativ mit der allgemeinen Mortalität bei gesunden Personen assoziiert ist [113]. Darüber hinaus zeigte eine Metaanalyse zu langfristigen Ausdauertrainingsinterventionen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit durchschnittlich 3,4 Trainingseinheiten pro Woche und 49 min pro Einheit über einen Zeitraum von 20 Wochen innerhalb eines Intensitätsspektrums von 50-75% der VO_2max eine klinisch relevante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme um 11,8%. Je höher die Ausrichtung der allgemeinen Trainingsintensität definiert war, desto größer war der Zuwachs der VO_2max nach Abschluss der Intervention [114]. In einer erst kürzlich publizierten Arbeit wurde beschrieben, dass mit der Erhöhung der Leistungsfähigkeit um 1 ml/min/kg Sauerstoff das relative Risiko der allgemeinen Mortalität um 9% sinkt. In dieser Untersuchung wurde u.a. auch für den Einflussfaktor Typ-2-Diabetes adjustiert [115]. Die zuvor beschriebene Datenlage unterstreicht die Wichtigkeit körperlicher Leistungsfähigkeit und Aktivität für die Lebenserwartung von Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Glykämische Kontrolle (HbA_{1c})

Der HbA_{1c} repräsentiert eine besondere Form des Hämoglobins, an das sich Glukose nicht-enzymatisch gebunden hat. Dieser Anteil am Gesamthämoglobin kann bei Blutuntersuchungen bestimmt werden und gibt indirekt Aufschluss über den durchschnittlichen Blutglukosewert der letzten vier bis zwölf Wochen [116]. Die glykämische Kontrolle wird in der Regel als primärer Indikator für den Erfolg einer Intervention bei Patienten mit Diabetes untersucht. Eine klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c} infolge einer Therapieintervention ist mit mindestens 0,6% bei Patienten mit Typ-2-Diabetes definiert und kann sowohl durch medikamentöse Therapie als auch durch körperliche Aktivität erreicht werden [117]. Eine aktuelle Metanalyse zu körperlicher Aktivität konnte zeigen, dass langfristiges und strukturiertes Training von mindestens 12 Wochen Dauer zu einer klinisch relevanten Reduktion des HbA_{1c} -Wertes von ca. -0,7% bei Patienten mit Diabetes im Vergleich zur Standardtherapie führen kann [118].

Insulinsensitivität

Die Insulinsensitivität gehört im Kontext glukometabolischer Störungen wie Diabetes zu einem der wichtigsten Parameter. Sie beschreibt, wie gut Körperzellen auf das Hormon Insulin reagieren und Glukose infolgedessen aufnehmen. Das durch die Bauchspeicheldrüse freigesetzte Insulin dockt am Insulinrezeptor einer Zellmembran an und aktiviert nachfolgend die Insulinsignalkaskade. Nachdem Insulin an den Insulinrezeptor gebunden wurde, wird dieser nachfolgend autophosphoryliert. Das Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS-1) bindet an phosphorylierte Tyrosinreste des Rezeptors und wird anschließend phosphoryliert. Nach der Bindung von IRS-1 an die p85-Untereinheit der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3-K) werden weitere Signalwege aktiviert, welche schließlich in einer Translokation des Glukosetransporter-4 (GLUT4) zur Zellmembran resultieren. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist dieser Mechanismus gestört [119]. Unterschiedliche Messmethoden zur direkten (hyperinsulinämischer euglykämischer Glukose-Clamp-Test (HEC)) oder indirekten Bestimmung (z.B: *Oral Glucose Insulin Sensitivity-Index* (OGIS-Index) oder *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance-Index* (HOMA-IR-Index)) der Insulinsensitivität werden verwendet [120]. Der HEC repräsentiert die Goldstandardmethode zur direkten Messung der Insulinsensitivität und beinhaltet eine kontinuierliche gewichtsadaptierte intravenöse Insulininfusion, welche ausgeglichen wird durch eine angepasste Glukoseinfusionsrate bis zum Erreichen eines Glukosegleichgewichts, welches die aktuelle Insulinsensitivität definiert.

Neben einer Sensitivitätsverbesserung infolge einer durch eine Kalorinrestriktion bedingten Gewichtsreduktion [121] kann körperliche Aktivität auch zu einer Steigerung der Insulinsensitivität führen. Interventionsstudien bei gesunden Personen [122] sowie Patienten mit Typ-2-Diabetes [123] demonstrieren einen positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf die Insulinsensitivität. Die Defekte im Insulinsignalweg bei Patienten mit Typ-2-Diabetes werden durch alternative oder Insulin-unabhängige Signalwege umgangen und führen zu einer Erhöhung der Glukoseaufnahme [124]. Akute und langfristige körperliche Bewegung sowie Kraft- und Ausdauertraining aktivieren unterschiedliche molekulare Signalwege, welche letztendlich in der Proteinexpression und Translokation des GLUT4 resultieren. Zu den Signalwegen und Schlüsselmolekülen für die Glukoseaufnahme im Kontext von körperlicher Aktivität gehören:

- der IRS-1/PI3-K / Akt/Proteinkinase B (Akt/PKB)-Signalweg,
- der AMPK-Signalweg,
- der Calcium (Ca^{2+})/Calmodulin-Signalweg,

- der mechanistic Target of Rapamycin/p70 S6-Kinase (mTOR/p70S6K)-Signalweg und
- die Moleküle Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1), TBC1 domain family member 1 (TBC1D1) und Akt substrate of 160 kDa (AS160) (Abbildung 1) [125].

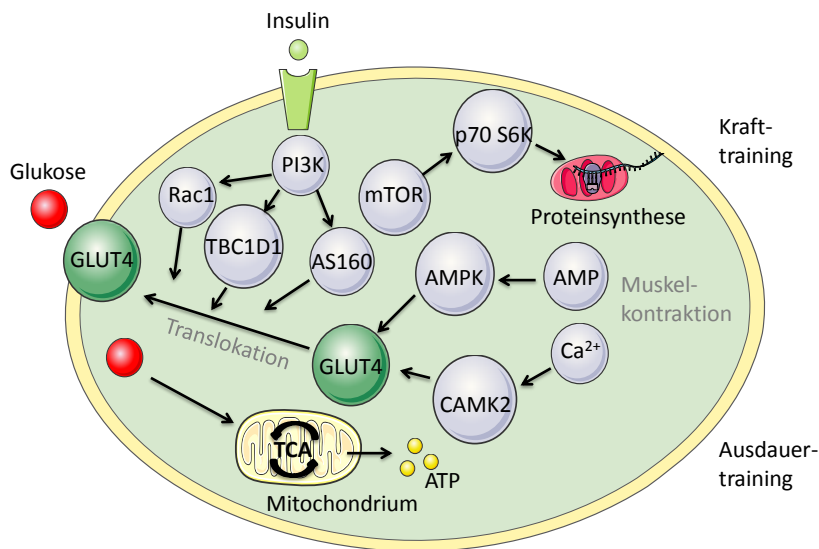


Abb. 1: Beeinflussung zellulärer Signalwege durch Kraft- und Ausdauertraining im akuten oder chronischen Trainingsprozess in der Muskelzelle modifiziert nach Roden [125]; AMP, Adenosinmonophosphat; AMPK, AMP-aktivierte Proteinkinase; AS160, Akt substrate of 160 kDa; ATP, Adenosintriphosphat; Ca²⁺, Calcium; CAMK2, Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Proteinkinase 2; mTOR, mechanistic Target of Rapamycin; GLUT4, Glukosetransporter 4; p70S6K, p70 S6-Kinase; PI3K, Phosphoinositid-3-Kinase; Rac1, Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; TBC1D1, TBC1 domain family member 1; TCA, tricarboxylic acid cycle (Citratzyklus).

Untersuchungen zum Effekt von akutem Training auf den Insulinsignalweg zeigten widersprüchliche Ergebnisse bei gesunden Personen sowie Patienten mit Typ-2-Diabetes [126-129]. Auch im Tiermodell fanden sich unterschiedliche Resultate in der Aktivierung der Insulinsignalkaskade [130-133]. Weiterhin konnte der Einfluss von Trainingsart und -intensität eines Akuttrainings auf die Insulinsignaltransduktion bisher nicht umfassend geklärt werden. Darüber hinaus zeigte sich, dass der Zeitpunkt der Bestimmung des Trainingseffektes nach dem letzten Training (z.B. 24, 48 oder 72 h nach Beendigung der körperlichen Aktivität) von entscheidender Bedeutung ist und daher der zeitliche Verlauf der Signalaktivierung nach Abschluss einer Trainingseinheit berücksichtigt werden sollte [134]. Hingegen konnten Interventionsstudien mit chronischem Kraft- oder Ausdauertraining die Aktivierung des Insulinsignalweges im Menschen und im Tiermodell demonstrieren [135-137].

Neben dem Insulinsignalweg nimmt der AMPK-Signalweg in der zellulären Signalübertragung eine zentrale Rolle ein. Erhöhungen des Adenosinmonophosphat / Adenosintriphosphat (AMP/ATP)- oder Kreatin/Phosphokreatin (Cr/PCr)-Verhältnisses sind wichtige Stimuli für die Aktivierung von AMPK [138]. Darüber hinaus führt körperliche Aktivität zu einer AMPK-Aktivitätserhöhung, die in einer forcierten Glukoseaufnahme in die Zelle resultiert [139]. In übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes und gesunden übergewichtigen Kontrollpersonen ist die AMPK-Aktivität reduziert, kann aber durch intensivere Belastung im Akuttraining ebenbürtige Aktivierungen verglichen mit schlanken Personen erzielen [140]. Im chronischen Trainingsprozess konnte im Mensch und im Tiermodell gezeigt werden, dass körperliche Aktivität zu einer Erhöhung der AMPK-Aktivität sowie einer Verbesserung der GLUT4-Translokation führt [141-143]. Inwieweit die AMPK-Aktivität durch unterschiedliche Belastungsintensitäten und Trainingsarten beeinflusst wird, ist bisher nur unzureichend beschrieben.

Neben dem AMPK-Signalweg stellt die Ca^{2+} /Calmodulin-Signalübertragung einen weiteren wichtigen Signalweg für die Glukoseaufnahme in die Zelle dar. Veränderungen der Calciumkonzentration in der Muskelzelle in Folge muskulärer Betätigung führen zur Aktivierung von Signalkaskaden, welche den zellulären Stoffwechsel, insbesondere die Glukoseaufnahme, beeinflussen [144]. Patienten mit Typ-2-Diabetes haben eine gestörte Calciumsignalübertragung [145]. Eine Muskelkontraktion sowie ein akutes körperliches Training führen zu einer Erhöhung der Calciumkonzentration im Zytosol und nachfolgend zu einer Erhöhung der Ca^{2+} /Calmodulin-Komplexe, welche einhergehen mit einer Steigerung der Ca^{2+} /Calmodulin-abhängigen Kinasen (CaMKs). Diese Signalkaskade führt zu einer gesteigerten Expressionsrate des GLUT4-Proteins [146, 147] und unter chronischen Trainingsbedingungen konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass langfristige körperliche Aktivität in einer gesteigerten Phosphorylierung der Calmodulin-abhängigen Kinase-2 (CaMK2) resultiert [142]. Inwieweit unterschiedliche Trainingsmodalitäten und -intensitäten die Calciumsignalübertragung beeinflussen, wurde bisher nur unzureichend untersucht.

Die Proteinkinase mTOR stellt eine weitere Schlüsselkomponente im Prozess der Glukoseaufnahme in die Zelle dar. Dieses Enzym integriert Umweltreize und übersetzt diese in eine adäquate Zellreaktion. Eine Störung des mTOR-Signalweges führt zur Reduktion der Glukoseaufnahme in die Zelle und in weiterer Folge zu Insulinresistenz [148, 149]. Intensive Stimuli, vergleichbar einem Krafttraining, resultieren als Schutzmechanismus vor weiteren starken Reizen in einer Adaptation der Muskelzelle

(Hypertrophie). Dieser Anpassungsvorgang ist bei Insulinresistenz oder Diabetes gestört und zum Teil auf eine Dysregulation des mTOR/p70S6K-Signalweges zurückzuführen [150, 151]. Hingegen kann sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining eine gesteigerte Aktivierung der mTOR-Phosphorylation bewirken. Diese Zellreaktion unterliegt einer Dosis-Wirkungsbeziehung und vergrößert sich durch eine Steigerung des Trainingsreizes (z.B. von 70% des 1-Wiederholungsmaximums (1-WM) auf 80% des 1-WM) [152, 153]. Muskelhypertrophie sowie die Interaktion von mTOR mit Komponenten der Insulinsignalkaskade führen nach akutem sowie chronischem Training zu einer verbesserten Aufnahme von Glukose in die Zelle [154, 155]. Weiterhin konnten Trainingsstudien zeigen, dass die Aktivierung des mTOR-Signalweges nach Abschluss des Trainings mit fortschreitender Zeit kontinuierlich zunimmt [156].

Die Proteine AS160, TBC1D1 und Rac1 sind an den Prozessen der Insulin-stimulierten und Kontraktions-stimulierten Glukoseaufnahme beteiligt [157] und können demzufolge durch körperliche Bewegung aktiviert werden. Metabolische Störungen wie Insulinresistenz oder Diabetes führen jedoch zur Reduktion der Signalaktivität [158, 159]. Interventionsstudien mit akutem oder chronischem Kraft- bzw. Ausdauertraining bewirkten eine Aktivierung der Schlüsselproteine und verbesserten die Glukoseaufnahme in die Zelle [160-162]. Inwieweit die Proteine AS160, TBC1D1 und Rac1 im Kontext körperlicher Aktivität einer Dosis-Wirkungsbeziehung unterliegen, wurde bisher nicht untersucht.

Eine Vielzahl an mechanistischen Human- und Tierstudien identifizierten die zuvor genannten Signalwege und Schlüssel-moleküle und verdeutlichten deren Wichtigkeit im Prozess der Glukoseaufnahme während oder infolge körperlicher Aktivität. Dennoch ist der Einfluss der Trainingsfaktoren *Intensität*, *Art* und *Umfang* sowie der Trainingsbedingungen des *akuten* und *chronischen* Trainings auf die Glukoseaufnahme nur unzureichend erforscht und im Kontext des Diabetes kaum diskutiert.

2.2.3 Interventionsstudien

Bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes wird als Basistherapieansatz eine nichtmedikamentöse Lebensstilveränderung empfohlen. Neben der Ernährungs- und Schulungskomponente beinhaltet die Basistherapie für den Patienten mit Typ-2-Diabetes eine quantitative und qualitative Verbesserung der körperlichen Aktivität im Alltag. Ein aktiver Lebensstil (z.B. Treppensteigen oder Fahrradfahren) bzw. die Aufnahme einer sportlichen Aktivität werden empfohlen und ungesunde Lebensweisen sollten reduziert bzw. vermieden werden (z.B. Rauchen oder übermäßiger Alkoholgenuss) [19].

Neben vielen positiven Veränderungen, die sich kurz- und mittelfristig infolge körperlicher Aktivität entwickeln können, wie z.B.

- Erhöhung des Grund- und Leistungsumsatzes,
- Erhöhung der Leistungsfähigkeit und der Ermüdungsresistenz,
- Verbesserung der sozialen Teilhabe und des allgemeinen Wohlbefindens,
- Reduktion des Blutglukosespiegels und
- Reduktion des Medikationsbedarfs [146],

stehen vor allem langfristige Effekte wie die Verbesserung des HbA_{1c}, des kardiovaskulären Risikoprofils (Hypertonie und Dyslipidämie (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin oder Triglyzeride)), des Übergewichts sowie die Reduktion der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität im Vordergrund [163-165].

Prospektive Interventionsstudien untersuchten daher den Zusammenhang zwischen einer langfristigen und multifaktoriellen Lebensstiländerung und den gesundheitlichen Auswirkungen auf Personen mit erhöhtem Risiko für Typ-2-Diabetes sowie Patienten mit bereits manifestem Typ-2-Diabetes. Die finnische und die amerikanische Sekundärpräventionsstudie *Diabetes Prevention Study (DPS)* und *Diabetes Prevention Program (DPP)* sowie die amerikanische Tertiärpräventionsstudie *Action for Health in Diabetes (Look AHEAD)* gehören zu den wichtigsten Lebensstilinterventionsstudien im Kontext des Typ-2-Diabetes und werden nun nachfolgend beschrieben.

Diabetes Prevention Study (DPS)

Die DPS ist eine randomisierte und kontrollierte multizentrische Lebensstilintervention mit dem Ziel der Reduzierung der Typ-2-Diabetesinzidenz bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Typ-2-Diabetes. Einschlusskriterien waren (1) ein Alter zwischen 40–64 Jahren, (2) ein BMI >25 kg/m² und (3) eine gestörte Glukosetoleranz. Die Interventionsgruppe (n=265) und die Kontrollgruppe (n=257) hatten folgende Leitziele: (1) eine Gewichtsreduktion von ≥5%, (2) eine gesteigerte körperliche Aktivität von ≥30 min pro Tag sowie (3) eine Verbesserung der Qualität der Nahrungszufuhr (Fettanteil <30% am Gesamtbedarf, Anteil gesättigter Fettsäuren <10% am Gesamtbedarf sowie ≥15 g Ballaststoffe pro 1000 kcal). Das Konzept der Studie wurde, im Gegensatz zur DPP-Studie, primär realitätsnah und praktikabel für eine Überführung in den Alltag angelegt. Daher hatten die Teilnehmer der Interventionsgruppe 7 Einzelsitzungen (Dauer: 30-60 min je Sitzung) mit ausgebildetem Fachpersonal für Ernährung und Bewegung im ersten Jahr, und dann alle 3 Monate eine

weitere Einzelsitzung bis zum Ende der Intervention nach durchschnittlich 4 Jahren. Dagegen wurden der Kontrollgruppe nur zu Beginn der Studie einmalig in einer Gruppensitzung mit dem gleichem Inhalt wie bei der Interventionsgruppe die Kernpunkte für eine Lebensstiländerung vermittelt. Studienziele und Inhalte, die in den Sitzungen besprochen wurden, umfassten neben Ernährungshinweisen und -hilfen auch die quantitative und qualitative Verbesserung von körperlicher Aktivität. Weiterhin wurde den Teilnehmern der Interventionsgruppe ein supervidiertes und strukturiertes Krafttraining angeboten, welches kostenlos durchgeführt werden konnte. In den Nachuntersuchungen nach 4, 7 und 13 Jahren zeigte sich eine reduzierte Typ-2-Diabetesinzidenz (primäres Ziel) in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Verlauf der relativen Risikoreduktion nach Interventionsende verminderte sich von 58% (95% KI 30-70%) nach 4 Jahren über 43% (95% KI 24-57%) nach 7 Jahren auf 32% (95% KI 5-52%) nach 13 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe [166-168]. Weiterhin zeigten sich Verbesserungen in der Insulinsensitivität, im Bewegungs- und Ernährungsverhalten sowie eine Gewichtsreduktion nach 3-4 Jahren infolge der Lebensstilintervention [169, 170]. Die DPS-Studie konnte zeigen, dass eine gezielte und auf die Realität übertragbare Präventionsstrategie bei Risikopatienten zu einer Reduktion der Typ-2-Diabetesinzidenz führen kann.

Diabetes Prevention Program (DPP)

Die DPP-Studie ist charakterisiert durch ein randomisiertes, kontrolliertes und doppelverblindetes Studiendesign, welches in 27 Zentren in den USA implementiert wurde und an dem 3234 Probanden teilgenommen haben. Das primäre Ziel der Studie ist die Reduktion der Typ-2-Diabetesinzidenz bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Typ-2-Diabetes. Einschlusskriterien waren (1) ein Alter von ≥ 25 Jahren, (2) ein BMI ≥ 24 kg/m² (bei Asiaten ≥ 22 kg/m²) und (3) das Vorhandensein eines Prädiabetes (definiert durch eine gestörte Glukosetoleranz im 2-Stundenwert im 75 g-OGTT oder eine gestörte Nüchtern glukose). Die Studienteilnehmer wurden zufällig, unter Einhaltung gleicher Verteilung von Geschlecht und Ethnizität, den drei Gruppenarmen (1) intensive Lebensstilinterventionsgruppe (ILI) (n=1079), (2) Metformingruppe (n=1073) oder (3) Placebogruppe (n=1082) zugeordnet. Die Probanden der Metformin- und Placebogruppe erhielten neben der ein- bis zweimal täglichen Einnahme des Wirkstoffs Metformin 850 mg bzw. des Placebos eine einmal jährliche Einzelsitzung von 20-30 min, die die Wichtigkeit eines gesunden Lebensstils inklusive der Themen Ernährung und körperliche Aktivität beinhaltete. Die Teilnehmer der ILI hatten folgende Leitziele: (1) eine

Gewichtsreduktion von $\geq 7\%$, (2) eine gesteigerte körperliche Aktivität von ≥ 150 min pro Woche sowie (3) eine fett- und kalorienreduzierte Diät. Innerhalb der ersten 24 Wochen durchliefen die Probanden der ILI 16 Einzelsitzungen, um die Themen Ernährung, Sport und Gewichtsreduktion zu vertiefen. Danach folgten einmal pro Monat weitere Einzel- bzw. Gruppensitzungen bis zum Ende der Intervention nach durchschnittlich 3 Jahren (95% KI 1,8-4,6 Jahre) [171, 172]. In den Nachuntersuchungen nach ca. 3, 10 und 15 Jahren zeigte sich eine reduzierte Typ-2-Diabetesinzidenz in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebokontrollgruppe. Der Verlauf der relativen Risikoreduktion nach Interventionsende verminderte sich von 58% (95% KI 48-66%) nach 3 Jahren über 34% (95% KI 24-42%) nach 10 Jahren auf 27% (95% KI 17-35%) nach 15 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe [12, 14, 173]. Weiterhin verbesserten sich die Insulinsensitivität und die Insulinsekretion bzw. der Erhalt der Betazellfunktion in der Interventionsgruppe im Vergleich zu der Placebogruppe. Die Steigerung der Insulinsensitivität in der ILI erfolgte unabhängig genetischer Muster, die als Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz in Betracht gezogen wurden [103, 174]. Die Ergebnisse der DPP-Studie verdeutlichen die Wichtigkeit körperlicher Aktivität in der Prävention des Typ-2-Diabetes und zeigen, dass trotz genetischer Prädisposition zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes körperliche Aktivität die Insulinsensitivität verbessern kann.

Action for Health in Diabetes (Look AHEAD)

In der Look AHEAD-Studie wurden übergewichtige oder adipöse Patienten mit Typ-2-Diabetes (n=5145) in einem randomisierten und kontrollierten Studiendesign untersucht, bei dem die Interventionsgruppe (IG) (n=2570) eine intensiviertere Lebensstiländerung mit dem Ziel einer Gewichtsabnahme von mindestens 7% vollzog. Für den Einschluss in die Studie mussten folgende Kriterien erfüllt werden: (1) Alter 45-75 Jahre, (2) Typ-2-Diabetesdiagnose, (3) BMI $\geq 25,0$ kg/m² (≥ 27 kg/m² bei Patienten mit Insulintherapie), (4) HbA_{1c} $\leq 11,0\%$, (5) Blutdruck $\leq 160/100$ mmHg (systolisch/diastolisch), (6) Triglyzeride ≤ 600 mg/dl und (7) Belastungstauglichkeit für einen maximalen Fitnesstest. Die IG zeichnete sich durch eine tägliche Kalorienzufuhr von 1200-1800 Kilokalorien (kcal) und einen gesteigerten körperlichen Aktivitätsumfang von mindestens 175 min pro Woche aus, wobei die körperliche Aktivität weder supervidiert noch durch ein strukturiertes Training begleitet wurde. Innerhalb der ersten 6 Monate wurden wöchentlich Einzel- und Gruppensitzungen durchgeführt, um die Therapieziele zu erreichen. Die Kontrollgruppe (KG) (n=2575) erhielt über den gleichen Zeitraum die Standardtherapie für Typ-2-Diabetes, welche sich aus Schulungen und ärztlichen Konsultationen zusammensetzte, die

Themen wie Diät, Sport und soziale Unterstützung zum Inhalt hatten und dreimal im Jahr durchgeführt wurden. Im weiteren Studienverlauf reduzierte sich die Anzahl der Kontrollsitungen und Konsultationen in beiden Gruppen und nach 9,6 (Interquartilsabstand von 8,9 bis 10,3 Jahre) Jahren wurden die Nachfolgeuntersuchungen beider Gruppen durchgeführt. Das Ergebnis der Untersuchung zeigte, dass sich trotz größerer Gewichtsabnahme der IG (-6,4 [95% KI -5,3 bis -8,2] kg) gegenüber der KG (-4,8 [95% KI -3 bis -5,6] kg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Gruppen nicht statistisch unterschied (Hazard Ratio von 0,95 [95% KI 0,83-1,09] der IG im Vergleich zur KG). Die Indikatorparameter HbA_{1c} und MET geben zum Teil Aufschluss über die möglichen Gründe des Ausbleibens einer Verbesserung der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Beide Parameter verbesserten sich innerhalb der ersten 2 Jahre durch die intensivierete Therapie verglichen mit der Standardtherapie [102]. Jedoch verschlechterten sich beide Indikatorvariablen im Verlauf der Intervention wieder, so dass sich nach Abschluss der Studie keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten [114, 117] (Abbildung 2).

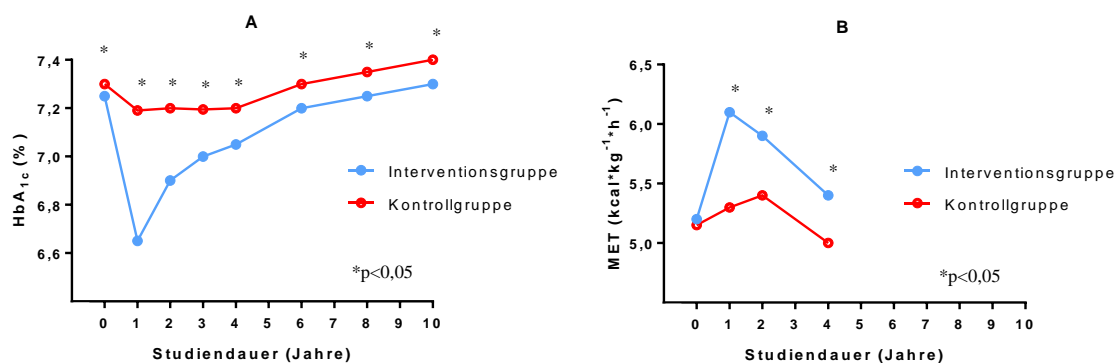


Abb. 2: Verlauf der glykämischen Kontrolle (A) und des metabolischen Äquivalents (B) im Vergleich zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe in der Look AHEAD-Studie modifiziert nach Wing et al. [102].

Der Anstieg des HbA_{1c} und die Abnahme der Leistungsfähigkeit und körperlichen Aktivität sind als kritisch zu bewerten und verdeutlichen die Probleme einer unstrukturierten und nicht supervidierten Bewegungs- bzw. Verhaltensintervention. Zukünftige Interventionsstudien sollten angesichts der Ergebnisse der Look AHEAD-Studie strukturierte und von Experten überwachte Trainingsbedingungen garantieren, um Trainings-induzierte Effekte über einen längeren Zeitraum zu erzielen.

2.2.4 Nationale und internationale Leitlinien für körperliche Aktivität bei Patienten mit Diabetes

Aufgrund der vielen positiven Effekte von körperlicher Aktivität, welche sich auch in den zuvor erwähnten Interventionsstudien gezeigt haben, befürworten die führenden Diabetesfachgesellschaften körperliche sowie sportliche Aktivität für Patienten mit Diabetes. Zu den führenden Diabetesgesellschaften gehören u.a. die amerikanische (American Diabetes Association, ADA), die englische (Diabetes UK, UK), die kanadische (Canadian Diabetes Association, CDA), die europäische (European Association for the Study of Diabetes, EASD) sowie die deutsche (Deutsche Diabetes Gesellschaft, DDG) Diabetesgesellschaft. Diese Fachgesellschaften empfehlen primär eine auf den Umfang ausgerichtete körperliche Aktivität, deren Fundament ein Ausdauertraining beinhalten sollte, in welchem die Trainingsintensität nur eine untergeordnete Rolle einnimmt. Krafttraining sollte optional und idealerweise in Kombination mit dem Ausdauertraining vollzogen werden. Ein reines Krafttraining für den Patienten mit Diabetes wird derzeit nicht empfohlen [19, 175-178].

Aktuelle Empfehlungen zu körperlicher Aktivität bei Diabetes sind charakterisiert durch (1) Art, (2) Umfang (Dauer/Häufigkeit) und (3) Intensität [179].

(1) Patienten mit Diabetes wird empfohlen, ihren Lebensalltag aktiv zu gestalten (z.B. Treppensteigen, Gehen, Fahrrad fahren). Studien zeigen, dass eine tägliche Schrittzahl von ≥ 10000 Schritten oder eine Erhöhung des täglichen Bewegungsumfangs um ≥ 2000 Schritte zu einer Verbesserung des Bewegungsverhaltens und des Blutdrucks führen sowie zur Reduktion des Körpergewichts beitragen [180]. Darüber hinaus ist es notwendig, dass Patienten mit Diabetes sportliche Aktivität in ihr Leben integrieren. Allgemein wird Ausdauer- und Krafttraining sowohl als spezifisches Einzeltraining als auch in Form einer Sportart (z.B. Schwimmen) empfohlen [19, 175-178].

(2) Grundsätzlich wird Patienten mit Typ-2-Diabetes mindestens 150 min Ausdauersport pro Woche, verteilt auf mindestens 3 Tage pro Woche mit maximal 2 freien Trainingstagen zwischen den Einheiten, empfohlen. Zusätzlich sollte 2-3 Mal pro Woche Krafttraining mit 5-10 Übungen für die großen Muskelgruppen zu 2-3 Sätzen mit 10-15 Wiederholungen bis nah an die Erschöpfungsgrenze durchgeführt werden. Die Handlungsempfehlungen für Patienten mit Typ-1-Diabetes werden durch die ADA, EASD und CDA quantifiziert und gleichen denen für Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die Fachgesellschaften der DDG und UK haben keine Empfehlungen zum Umfang der körperlichen Aktivität bei Typ-1-Diabetes [181, 182].

(3) Im Kontext des Ausdauertrainings wird Patienten mit Diabetes primär ein moderates Training innerhalb des Trainingsherzfrequenzbereiches von 40-60% der maximalen Herzfrequenz empfohlen. Äquivalent dazu kann das Training auch anhand des subjektiven Belastungsempfindens gesteuert werden, denn Patienten mit Diabetes können unter Umständen eine kardiale autonome Dysfunktion aufweisen, die die Herzfrequenz beeinflusst. Die *rating of perceived exertion* (RPE)-Skala (skaliert von 6 (keine Belastung) bis 20 (sehr sehr belastend/Abbruch)) sollte daher zur Trainingssteuerung unterstützend eingesetzt werden und im Bereich von „etwas anstrengend“ (Skalenwert von ca. 12-13) liegen. Trainingserfahrene Patienten mit Diabetes können sich auch unter intensiveren Trainingsbedingungen belasten. Im Krafttraining definiert das sog. 1-Wiederholungsmaximum (1WM) die Intensität der körperlichen Belastung. Das 1WM beschreibt die Last, die einmal mit maximal willkürlicher Anstrengung bewegt werden kann. Bei Patienten mit Diabetes sollte die Intensität des Krafttrainings zwischen 50-80% des 1WM liegen und unterscheidet sich zwischen den beiden Diabetestypen nicht [19, 175-179]. Ziel solcher Leitlinien ist es, dass die initiierte Therapie einen gesundheitlichen Effekt beim Patienten bewirkt und zu einer bestmöglichen Einstellung des Diabetes beiträgt. Aufgrund der geringen Anzahl an großen Interventionsstudien können Empfehlungen zu körperlicher Aktivität, speziell bei Typ-1-Diabetes [183], bisher nur zurückhaltend und allgemein ausgesprochen werden. Im Rahmen der Basistherapie und Tertiärprävention bei Diabetes sollen zukünftige Komorbiditäten hinausgezögert bzw. verhindert werden. Diese Diabetes-assoziierten Begleiterkrankungen werden im nachfolgenden Abschnitt ausführlich diskutiert.

2.3 Diabetes-assoziierte Komorbiditäten

2.3.1 Makro- und mikrovaskuläre Komplikationen

Nicht immer können die in den Leitlinien beschriebenen Trainingsempfehlungen zu Umfang, Intensität und Modalität im Alltag umgesetzt werden, da Diabetes-assoziierte Begleiterkrankungen einer individualisierten Beratung und Therapie bedürfen. Insbesondere Neuanfänger sowie Wiedereinsteiger in Sport bzw. körperliches Training sollten sich einer ärztlichen Belastungsuntersuchung unterziehen, um Trainingsbereiche und -schwellen zu definieren und um mögliche Überbelastungen und Schäden (z.B. kardiovaskuläre Ereignisse) zu verhindern. Speziell nach einem langjährigen Verlauf des Diabetes können Komorbiditäten auftreten, die die Teilnahme und Ausübung körperlicher Aktivität beeinträchtigen [179]. Patienten mit Diabetes haben ein 2- bis 4-fach erhöhtes

Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Personen ohne Diabetes [184] und schätzungsweise 80% der vorzeitigen Todesfälle bei Patienten mit Diabetes sind auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen [185]. Makro- und mikrovaskuläre Schädigungen entstehen durch pathologische Gefäßveränderungen, deren Entwicklung über Jahre unerkannt bleiben kann und deren Mechanismen bis heute nicht vollständig erforscht sind [186]. In der *Cost of Diabetes in Europe - Type II* (CODE-2) Studie konnte anhand der Daten von rund 7000 Patienten mit langjährigem Typ-2-Diabetes gezeigt werden, dass ca. 72% der Teilnehmer mindestens eine Komplikationsform und ca. 24% beide Komplikationsformen (mikro- und makrovaskulär) aufweisen [187].

Makrovaskuläre Komplikationen

Makrovaskuläre Komplikationen werden primär durch die Schädigung der Herzkranzgefäße sowie der Hirn- oder Bein-versorgenden Gefäße verursacht. In diesem Zusammenhang werden die Risikofaktoren Alter, Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Adipositas und Hyperhomocysteinämie als mögliche Einflussfaktoren diskutiert [186]. Eine Schädigung der Gefäßinnenwand begünstigt in weiterer Folge einerseits das Anheften von Thrombozyten und Leukozyten sowie die Ablagerung von Lipiden und ruft andererseits eine lokale Entzündungsreaktion hervor [188]. Nach langjährigem Verlauf führen inflammatorische Prozesse, Ablagerungen von Fettpartikeln und die Umstrukturierung der Gefäßwand durch vermehrte Einlagerung von glatten Muskelzellen sowie Bindegewebe zu atherosklerotischen Plaques, die in Gefäßwandversteifungen und Durchblutungsstörungen resultieren [188]. Die Folge ist, dass Patienten mit Diabetes ein erhöhtes Risiko für KHK, Myokardinfarkt sowie Apoplex im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufweisen [189]. Darüber hinaus zeigen Patienten mit Diabetes unabhängig vom Geschlecht und Alter eine erhöhte Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse [190]. Dies gilt vor allem für Patienten mit einer schlechten glykämischen Kontrolle, unabhängig vom Diabetestyp [191, 192].

Auf der anderen Seite deuten neuere Studien darauf hin, dass moderate bis intensive körperliche Aktivität bei Typ-1- oder Typ-2-Diabetes die Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren kann, leichte körperliche Bewegung hatte dagegen keinen Effekt [193, 194]. Dennoch konnte bisher keine großangelegte randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie bei Typ-2-Diabetes zeigen (siehe Kapitel zu Look AHEAD), dass eine multifaktorielle Lebensstilintervention zu einer Reduktion kardiovaskulärer bzw. makrovaskulärer Ereignisse führt [102].

Mikrovaskuläre Komplikationen

Mikrovaskuläre Komplikationen können die (1) Nerven (diabetische Neuropathie), die (2) Augen (diabetische Retinopathie) sowie die (3) Nieren (diabetische Nephropathie) betreffen [195, 196]. Im Zusammenhang mit der Schädigung der kleineren Blutgefäße werden Hyperglykämie, arterielle Hypertonie, Rauchen, Hypercholesterinämie und Adipositas als Risikofaktoren diskutiert. Ein Netzwerk aus unterschiedlichen biochemischen Signalwegen bewirkt, auch unter Beteiligung genetischer Risikovarianten, die Entstehung mikrovaskulärer Störungen [186].

Bei der diabetischen Neuropathie können sowohl periphere sensomotorische Nerven betroffen sein, die für das Empfinden und die Muskelkontrolle verantwortlich sind, als auch autonome Nerven, die die inneren Organe, die Blutgefäße sowie die Hormondrüsen steuern [197]. Symptome einer peripheren Polyneuropathie können u.a. Schmerzen oder Taubheitsgefühl vor allem in den Füßen umfassen. Eine beeinträchtigte Empfindlichkeit und daraus resultierende eingeschränkte Wahrnehmung von kleineren Verletzungen können das Auftreten eines „diabetischen Fußsyndroms“ begünstigen. Häufig besteht zudem eine verminderte Durchblutung der Beine [197]. Anzeichen für eine autonome Neuropathie sind u.a. kardiovaskuläre, wie z.B. eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (HRV, engl.: heart rate variability), die in Kapitel 2.3.2 *Kardiale autonome Neuropathie* näher beschrieben wird, ösophageale und gastroenterale Störungen, erektile Dysfunktion sowie eine körperliche Belastungsintoleranz [198, 199].

Die diabetische Retinopathie wird verursacht durch Schädigungen der kleinen Blutgefäße, welche die Netzhaut versorgen. Flüssigkeitsaustritt sowie Sprossung neuer und schnell einblutender Gefäße mit Wundheilungsstörung (proliferative Retinopathie) können zu Sehschärfenminderung und in weiterer Folge zur Erblindung des Patienten führen [200]. Rund 5% aller Patienten mit Diabetes erblinden im Verlauf des Lebens und fast jeder Patient weist nach langjähriger Diabeteserkrankung Zeichen einer Retinopathie auf [186].

Die diabetische Nephropathie ist charakterisiert durch einen fortschreitenden Funktionsverlust der Nieren ausgelöst durch eine Angiopathie der Kapillaren der Nierenkörperchen. Nach anfänglicher Kompensation der Niere durch eine verstärkte Durchblutung und Filtration kommt es in weiterer Folge zu einer vermehrten sklerotischen Umstrukturierung und Reduktion der Nierenfunktion und Filtrationsrate. Über eine Mikro- und Makroalbuminurie kann die diabetische Nephropathie bei fortschreitendem Funktionsverlust zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen [201]. Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und begleitender terminaler Niereninsuffizienz weisen eine deutlich reduzierte Lebenserwartung auf [202].

Hinsichtlich des Einflusses von körperlicher Aktivität auf die Inzidenz mikrovaskulärer Schädigungen deutet die aktuelle Studienlage daraufhin, dass eine intensiviertere und multifaktorielle Intervention inklusive kontinuierlicher und umfangreicher körperlicher Aktivität (3-5 Mal pro Woche von mindestens 30 min) zu einer deutlichen Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen (autonome Neuropathie: -63%, 95% KI -21% bis -82%; Retinopathie: -58%, 95% KI -14% bis -71%; Nephropathie: -61%, 95% KI -13% bis -83%) im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führen kann [18]. Auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes deutet die aktuelle Datenlage auf einen inversen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Inzidenz von mikrovaskulären Komplikationen hin [203]. Darüber hinaus konnte in einer finnischen Querschnittstudie mit Patienten mit langjährigem Typ-1-Diabetes (n=1945) gezeigt werden, dass ausschließlich leichte körperliche Aktivität bzw. körperliche Inaktivität zur Risikoerhöhung für mikrovaskuläre Komplikationen führt (Retinopathie: +49%, 95% KI 15-93%; Nephropathie: +131%, 95% KI 72-210%) [16].

2.3.2 Kardiale autonome Neuropathie

Eine besonders schwerwiegende und häufig auftretende Komplikation, welche sich im Verlauf der Diabeteserkrankung entwickeln kann, ist die CAN. Sie resultiert aus einer Schädigung der autonomen Nervenfasern, welche die Blutgefäße und das Herz innervieren und ist durch Störungen der Herzfrequenzregulation und Blutgefäßdynamik charakterisiert. Die Schädigung entsteht u.a. infolge der Akkumulation glykierter Stoffwechselendprodukte in parasymphatischen und sympathischen Nerven, woraus ein progredienter Funktionsverlust der hämodynamischen Regulation resultiert [204]. Andere pathogenetische Faktoren umfassen autoimmune Schäden, neurovaskuläre Insuffizienzen sowie Defizite an neurohumoralen Wachstumsfaktoren [198]. Klinische Zeichen für eine CAN sind u.a. Ruhetachykardie, orthostatische Hypotonie, Belastungsintoleranz sowie eine reduzierte HRV als frühes Zeichen [199], die auf eine vagale Schädigung hinweist. Das fortgeschrittene Stadium der CAN ist durch eine orthostatische Hypotonie infolge einer zusätzlichen Sympathikusläsion charakterisiert. Autonome Reflextests zur Erfassung der Veränderungen der HRV und der Blutdruckregulation (Orthostase-Test) gehören zur Basisdiagnostik bei Abklärung hinsichtlich einer CAN bei Patienten mit Diabetes [205]. Die HRV beschreibt das Ausmaß der Herzfrequenzschwankungen innerhalb eines definierten Messzeitraumes aufeinander folgender Herzschläge. Der Abstand zwischen zwei Herzschlägen wird bestimmt über die sogenannte R-Zacke im EKG und der Abstand zwischen zwei R-Zacken wird daher als RR-Intervall beschrieben. In der Literatur wird

primär auf die Bezeichnung „NN“-Intervall (normal-to-normal-Intervall) zurückgegriffen, die eine Bereinigung von Artefakten und ektopischen Schlägen impliziert, um ausschließlich „normale“ Schläge (Sinusrhythmus) zu analysieren. Die HRV beschreibt die Fähigkeit des Herzens, das NN-Intervall belastungsabhängig zu variieren, um eine rasche Anpassung des Organismus an wechselnde Bedingungen zu ermöglichen [198, 204]. Eine hohe Anpassungsfähigkeit, vergleichbar mit einer hohen körperlichen Leistungsfähigkeit bzw. Fitness, resultiert in einer größeren Variabilität der Herzfrequenz, welche dagegen unter chronischer (Über-) Aktivierung des sympathischen Nervensystems wie bei Diabetes reduziert ist. Die HRV wird durch die Analyse des (1) Zeitbereiches (time domain) sowie des (2) Frequenzbereiches (frequency domain) mit Hilfe der Spektralanalyse quantifiziert. (1) Die zeitliche Bewertung der HRV wird anhand der NN-Intervalle vorgenommen, wobei deren erhöhte Varianz eine erhöhte HRV bedingt. Zu den wichtigsten Parametern gehören:

- die Standardabweichung der Unterschiede zwischen angrenzenden NN-Intervallen (SD, engl.: standard deviation of differences between adjacent NN intervals),
- die Standardabweichung der NN-Intervalllänge (SDNN, engl.: standard deviation of all NN intervals),
- die Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalllänge über 5 min (SDANN, engl.: standard deviation of NN averages over 5 minutes),
- die Wurzel des Durchschnittswertes der Summe der quadrierten Differenzen aufeinander folgender NN-Intervalle (RMSSD, engl.: root mean square of successive differences) und
- das Verhältnis der Anzahl aufeinander folgender NN-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms relativiert zur Gesamtzahl aller NN-Intervalle unterscheiden (pNN50, engl.: number of pairs of adjacent NN intervals differing by >50 ms in the entire recording divided by the total number of NN intervals) (Tabelle 1).

(2) Die Spektralanalyse erlaubt eine Auftrennung der HRV in ihre verschiedenen Frequenzkomponenten mit unterschiedlichen Amplituden und Frequenzen. Die unterschiedlichen Frequenzbereiche spiegeln sympathische und/oder parasympathische Modulation der Herzfrequenz wider. Die HRV besteht primär aus drei Spektren: (i) den sehr niedrigen, (ii) den niedrigen und (iii) den hohen Frequenzbereichen. Das (i) sehr niedrige Frequenzband (VLF, engl.: very low frequency band) wird fast komplett durch Vagus-Blockade supprimiert und teilweise durch ACE-Blockade gesteigert und ist mit thermoregulatorischen Prozessen assoziiert. Der niederfrequente Bereich (LF, engl.: low frequency band) wird durch das parasympathische und sympathische System beeinflusst

und ist mit der Barorezeptoraktivität assoziiert. Der hochfrequente Frequenzbereich (HF, engl.: high frequency band) wird durch den Vagotonus bestimmt und steht in Verbindung mit dem Atemrhythmus. Ein weiterer wichtiger Parameter der HRV beschreibt das Verhältnis von LF zu HF (LF/HF ratio) und gibt Auskunft über die sympathovagale Balance [204] (Tabelle 1).

Tab. 1: Parameter der Herzfrequenzvariabilität

Zeitbereichsmessung der Herzfrequenzvariabilität	
SD (ms)	Standardabweichung der Unterschiede zwischen angrenzenden NN-Intervallen
SDNN (ms)	Standardabweichung der NN-Intervalllänge
SDANN (ms)	Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalllänge
RMSSD (ms)	Wurzel des Durchschnittswertes der Summe der quadrierten Differenzen aufeinander folgender NN-Intervalle
pNN50 (%)	Anzahl aufeinander folgender NN-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden, relativiert zur Gesamtzahl aller NN-Intervalle
Frequenzbereichsmessung der Herzfrequenzvariabilität	
VLF (ms ²)	Frequenzbereich: 0,003 - 0,04 (sympathische Aktivität, RAS-Inhibition, Thermoregulation)
LF (ms ²)	Frequenzbereich: 0,04 - 0,15 (sympathische und parasympathische Aktivität)
HF (ms ²)	Frequenzbereich: 0,15 - 0,40 (parasympathische Aktivität)
LF/HF	Verhältnis von Niedrig- zu Hochfrequenzbereich (sympathovagale Balance)

Kurzzeitige HRV-Schwankungen werden primär durch eine Änderung des Parasympathikus hervorgerufen, da hochfrequente Impulse eine Reduktion der Herzfrequenz verursachen und der Sympathikus nur mit einer langsamen Frequenz die Herzrate beeinflusst. Ein Ungleichgewicht beider Anteile zugunsten des Sympathikotonus (sog. sympathovagales Ungleichgewicht) spielt eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Herzkreislauferkrankungen [198].

Das Auftreten einer CAN führt bei Patienten mit langjährigem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes bzw. Prädiabetes sowie bei Glukose-toleranten Personen zu einer Erhöhung des allgemeinen Mortalitätsrisikos [22, 23, 206, 207]. Auch zeigt sich ein gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Diabetes und begleitender CAN [208, 209]. Weiterhin konnten Studien zeigen, dass CAN mit der Entwicklung des Typ-2-Diabetes in Personen mit normaler Glukosetoleranz assoziiert [210] sowie dass Hyperinsulinämie mit kardialer autonomer Dysfunktion assoziiert [205]. Eine andere Studie fand heraus, dass akute Blutglukosekonzentrationsanstiege infolge eines OGTT zur Reduktion der HRV in Patientinnen mit und ohne Gestationsdiabetes führten [211].

Darüber hinaus beeinflusst eine CAN negativ den sporttherapeutischen Ansatz zur Behandlung des Diabetes. Die Trainingskontrollparameter *Herzfrequenz* oder *Blutdruck* können dysreguliert sein, so dass zusätzlich das subjektive Belastungsempfinden (RPE-Skala) herangezogen werden sollte [204]. Multifaktorielle Interventionen sowie Trainingsstudien haben gezeigt, dass erhöhte körperliche Aktivität bzw. strukturiertes Training auch unabhängig von einer Gewichtsveränderung zu einer Verbesserung der kardialen autonomen Funktion führen und das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes reduzieren können [212-215]. Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Leistungsfähigkeit und der kardialen autonomen Funktion wurde bisher nur in kleinen Gruppen von Patienten mit langjährig bestehendem Typ-2-Diabetes untersucht [213, 214]. Bisher kaum erforscht dagegen ist dieser Zusammenhang im frühen Verlauf der Diabeteserkrankung sowie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes unter guter glykämischer Kontrolle.

2.4 Deutsche Diabetes-Studie (DDS)

Die Deutsche Diabetes-Studie (DDS) ist eine prospektive und multizentrische Kohortenstudie, welche den Verlauf der einzelnen Subphänotypen der Diabeteserkrankung untersucht, um Prädiktoren sowie Mechanismen Diabetes-assoziiierter Komorbiditäten zu identifizieren. Eingeschlossen werden alle Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes sowie die Sonderformen des MODY und LADA. Weiteres Kriterium für den Einschluss in die DDS ist ein Alter zwischen 18 und 69 Jahren und ein neudiagnostizierter Diabetes, dessen Diagnosestellung sich innerhalb des vergangenen Jahres ereignete. Die Kriterien für die Bestimmung des Typ-1-Diabetes basieren auf den Richtlinien der *Amerikanischen Diabetesgesellschaft* [216]. Ausschlusskriterien der DDS umfassen:

- Typ-3-Diabetes,
- Schwangerschaft und Gestationsdiabetes,
- Herz-, Nieren- und Lebererkrankungen (≥ 2 New York Heart Association (NYHA)-Stadium/ $>1,6$ mg/dl Kreatinin/ >2 -fach erhöhter Referenzwert der Aspartat-Aminotransferase, der Alanin-Aminotransferase oder der Gamma-Glutamyltransferase),
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (Stadium IV),
- thrombotische Ereignisse in der Vergangenheit,
- maligne Krebserkrankungen,
- schlechte glykämische Einstellung ($\text{HbA}_{1c} >9,0\%$),
- akute Infektionen, immunsuppressive Therapie, Autoimmunerkrankungen,
- psychiatrische Erkrankungen, die einer Studienteilnahme entgegenstehen, die Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie innerhalb der letzten 3 Monate sowie eine schlechte Compliance [217].

Die Studienteilnehmer werden innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung für die Studie rekrutiert und durchlaufen eine umfassende Phänotypisierung, welche in einem 5-Jahreszyklus bis 20 Jahre nach Diagnosestellung wiederholt wird. Innerhalb des 5-Jahreszyklus werden einmal jährlich Telefoninterviews durchgeführt, in dem die Stoffwechseleinstellung, die Medikation, weitere Diabeteskomplikationen (insbesondere Fragen zur Neuropathie) sowie Begleiterkrankungen und Familienanamnese abgefragt werden (Abbildung 3).

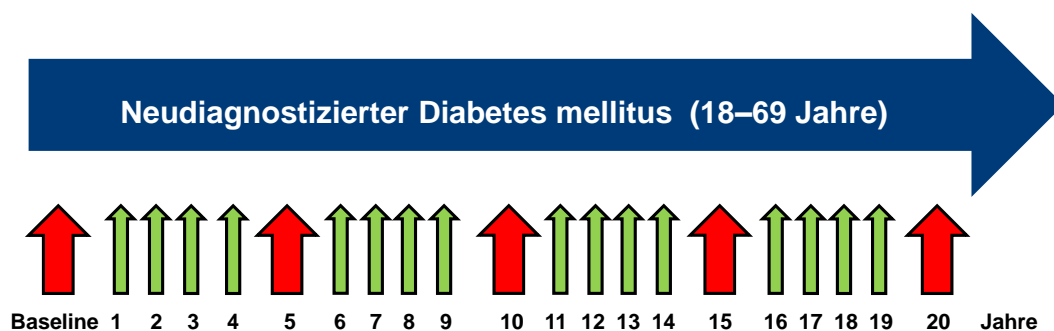


Abb. 3: Schema zum Studiendesign der Deutschen Diabetes-Studie (DDS) [217]. Die grünen Pfeile verdeutlichen die einmal jährlich durchgeführten Telefoninterviews und die roten Pfeile die Hauptuntersuchungen in einem 5-Jahreszyklus.

Aufwändige Untersuchungen werden zur Charakterisierung und Verlaufsdagnostik des Stoffwechsels sowie von Komorbiditäten der Patienten mit Diabetes durchgeführt, wie z.B.

der hyperinsulinämische-euglykämische Clamp zur Bestimmung der Insulinsensitivität. Weiterhin werden den Probanden Fragebögen zu Therapieverlauf, sozioökonomischen sowie Verhaltens-bezogenen Bedingungen wie körperlicher Aktivität oder Essverhalten vorgelegt. Trotz prospektiver Ausrichtung der Studie erlaubt die hohe Anzahl an eingeschlossenen Patienten Querschnittsanalysen, um Diabetes-assoziierte Fragestellungen im frühen Verlauf der Erkrankung zu untersuchen.

2.5 Forschungsfragen und Ziele

Körperliche Aktivität ist neben der diätetischen Therapie im Sinne einer langfristigen Verhaltensänderung ein wichtiger Faktor in der Basistherapie bei Patienten mit Diabetes. Körperliche Inaktivität sowie eine reduzierte Leistungsfähigkeit sind mit einer erhöhten allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität assoziiert [57]. Weiterhin zeigen prospektive Studien, dass eine verminderte körperliche Aktivität im Alltag zu einer Erhöhung der Typ-2-Diabetesprävalenz und -inzidenz führt [54, 218]. Dagegen konnten langfristige multifaktorielle Interventionsstudien wie die DDP oder DPS zeigen, dass eine erhöhte körperliche Aktivität bei Risikopatienten eine Reduktion der Diabetesinzidenz bewirken kann [12, 166]. Dennoch ist die Wirksamkeit von körperlichem Training unter Berücksichtigung der Faktoren *Intensität*, *Umfang* und *Modalität* nur unzureichend erforscht. Heterogene Studiendesigns und Untersuchungsmethoden führen zu unterschiedlichen Effekten auf die glykämische Kontrolle.

Neben den zuvor beschriebenen klinischen Interventionsstudien werden auch in experimentellen Studien auf molekularer Ebene die Effekte von körperlicher Aktivität auf den Glukosestoffwechsel untersucht. Dabei können sowohl im Tiermodell als auch an menschlichen Zellen Zusammenhänge zwischen Bewegung und Stoffwechsel erforscht werden. Diese Experimente dienen der Identifikation neuer Schlüsselkomponenten sowie der Verbesserung des Verständnisses der einzelnen Signalwege. Körperliche Aktivität kann über Aktivierung von Signalwegen direkt Einfluss auf den Glukosestoffwechsel nehmen, aber auch indirekt durch die Hemmung inflammatorischer Prozesse. Dieser Einfluss wurde bisher nicht unter Berücksichtigung der Trainingsfaktoren *Intensität* und *Modalität* sowie unter *akuten* oder *chronischen* Trainingsverlauf umfassend untersucht.

Im Verlauf der Diabeteserkrankung können sich Diabetes-assoziierte Komorbiditäten entwickeln, die einen erheblichen Einfluss auf den Therapieansatz zur Behandlung der Stoffwechselerkrankung nehmen können. Insbesondere beeinflusst das Vorliegen einer CAN die Ausrichtung der Sporttherapie bei Diabetes, da Kontrollparameter, wie die

Herzfrequenz oder der Blutdruck, unter Umständen dysreguliert sind und die Wahrscheinlichkeit für ein kardiales Ereignis erhöht ist [204]. Diese Problematik führt zu Unsicherheit und der Abkehr von körperlicher Aktivität in der Therapie. Speziell im frühen Verlauf der Diabeteserkrankung wurde der Einfluss der körperlicher Leistungsfähigkeit und Aktivität auf die Begleiterkrankung der CAN noch nicht untersucht. Hinsichtlich präventiver und therapeutischer Maßnahmen sollte daher der CAN eine größere Aufmerksamkeit zuteil werden.

Die vorliegende Doktorarbeit beinhaltet die drei nachfolgenden Ziele:

(1) Das erste Ziel war es durch einen systematischen Review mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien den Effekt langfristiger Trainingsinterventionen auf die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes zu untersuchen. Im Gegensatz zu anderen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen fokussierte sich der systematische Review ausschließlich auf randomisierte und kontrollierte Interventionsstudien bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, die nicht von einer Kalorien-restriktiven Diät begleitet waren, um den reinen Trainingseffekt auf den HbA_{1c} zu untersuchen. Weiterhin wurden alle nicht-supervidierten Trainingsstudien, Studien mit weniger als 17 Teilnehmern (basierend auf einer Powerkalkulation [219], um einen Mindesteffekt von -0,5% HbA_{1c} zu ermöglichen) für die Interventionsgruppe sowie Studien mit einer Interventionsdauer von weniger als 12 Wochen ausgeschlossen, um die Effektivität langfristiger Trainingsinterventionen zu untersuchen. Mit Hilfe der Übersichtsarbeit können Handlungsempfehlungen für die sportliche Therapie von Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes abgeleitet werden.

(2) Das zweite Ziel der Arbeit war die Beschreibung und Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Einfluss von körperlicher Aktivität und den Wechselwirkungen mit wichtigen Komponenten der Glukoseaufnahme. Innerhalb des dazu verfassten Reviews setzt sich die Arbeit thematisch mit dem Einfluss akuter und chronischer Aktivität sowie unterschiedlichen Trainingsformen wie Ausdauer-, Kraft- oder kombiniertem Training auseinander. Weiterhin wird der Einfluss der Trainingsintensität auf den Glukoseaufnahmeprozess zur Klärung möglicher Dosis-Wirkungsbeziehungen untersucht. Die Ergebnisse werden sowohl für den Menschen als auch für Tiermodelle diskutiert, um ein umfassendes Verständnis für die beteiligten Komponenten des Glukosestoffwechsels zu erhalten. Ein weiterer inhaltlicher Aspekt dieser Übersichtsarbeit beschreibt die Wechselwirkungen des Glukosestoffwechsels mit verschiedenen Inflammationssignalwegen unter dem Einfluss von körperlicher Aktivität. Die Summe der Erkenntnisse aus diesem Review soll einen Beitrag für die Bedeutung von körperlicher Aktivität auf den Glukosestoffwechsel und das Entzündungsgeschehen leisten.

(3) Das dritte Ziel der Arbeit war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der kardialen autonomen Funktion im frühen Verlauf der Diabeteserkrankung. Vor dem Hintergrund des negativen Einflusses einer reduzierten körperlichen Fitness sowie der reduzierten Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit langer Diabetesdauer auf die Mortalität untersuchten wir unter Berücksichtigung wichtiger Störgrößen wie Geschlecht, Alter, BMI, HbA_{1c}, Insulinsensitivität und Rauchgewohnheiten die Korrelation zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der kardialen autonomen Funktion bei Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes aus der Deutschen Diabetes-Studie (DDS).

Kapitel 3: Manuskript 1

Effects of long-term exercise interventions on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review

3. Manuskript 1: Effects of long-term exercise interventions on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review

M. Röhlings^{1,2}, C. Herder^{1,2}, M. Roden^{1,2,3}, T. Stemper⁴, K. Müsigg^{1,2,3}

¹ Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at Heinrich Heine University, Leibniz Center for Diabetes Research, Düsseldorf, Germany;

² German Center for Diabetes Research (DZD), München-Neuherberg, Germany;

³ Department of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Germany;

⁴ Department Fitness and Health, University Wuppertal, Wuppertal, Germany

Contribution statement

MaR, CH, MR and KM designed the study. MaR performed the literature search. MaR wrote the manuscript. CH, TS, MR and KM contributed to discussion and critically reviewed/edited the manuscript. All authors approved of the final version of the manuscript.

Abstract

Aim: Physical activity is one of the cornerstones in the prevention and management of diabetes mellitus, but the effects of different training forms on metabolic control still remain unclear. The aims of this review are to summarize the recommendations of five selected diabetes associations and to systematically review the effects of long-term supervised exercise interventions without calorie-restriction on glycemic control in people with type 1 and 2 diabetes focusing on resistance, endurance and combined training consisting of both endurance and resistance training.

Methods: Literature searches were performed using MEDLINE for articles published between January 1, 2000 and March 17, 2015. Of 76 articles retrieved, 15 randomized and controlled studies met the inclusion criteria and allowed for examining the effect of exercise training in type 1 and 2 diabetes.

Results: Diabetes associations recommend volume-focused exercise in their guidelines. In our analysis, all three training forms have the potential to improve the glycemic control, as assessed by HbA_{1c} (absolute changes in HbA_{1c} ranging from -0.1% to -1.1% (-1.1 to -12 mmol/mol) in resistance training, from -0.2% to -1.6% (-2.2 to -17.5 mmol/mol) in endurance training and from +0.1% to -1.5% (+1.1 to -16.4 mmol/mol) in combined training, respectively).

Conclusions: There is evidence that combined exercise training may improve glycemic control to a greater extent than single forms of exercise, especially under moderate-intensive training conditions with equal training durations. In addition, intensity of training appears to be an important determinant of the degree of metabolic improvement. Nonetheless, it is still unknown to what extent exercise effects glycemic homeostasis.

Key words: resistance training, endurance training, combined training, glycemic control, systematic review

Introduction

Besides a genetic predisposition and a hyper-caloric diet, physical inactivity is an important risk factor for the development of type 2 diabetes, which affects more than 90% of the people with diabetes [1]. Therefore, exercise training is a cornerstone in the prevention and treatment of type 2 diabetes [2, 3]. But also in people with type 1 diabetes, current treatment strategies comprise regular exercise training [4, 5]. However, the effects of different training modalities and general physical activity, especially in a long-term approach [6], on the metabolic control are not completely understood. Few studies analyzed the isolated effects of resistance training (RT), endurance training (ET) or a combined training (CT) on metabolic risk factors, glycaemic control and blood lipids in type 2 diabetes showing preferable outcomes for CT [7-9], whereas hardly any data are available for type 1 diabetes.

Currently, there are also no overarching standard recommendations of the leading diabetes associations with regard to physical activity in diabetes [10-13]. Recently published meta-analyses investigated the impact of exercise interventions on glycemic control and indicated considerable heterogeneity between studies with respect to study design and outcomes [14-18]. Furthermore, some of these studies combined training interventions with calorie-restrictive diets which makes it difficult to disentangle the relative contributions of these interventions to improvements in glycated hemoglobin A (HbA_{1c}) [14, 15]. Another gap in the current study literature concerns the effect of training intensity on glycemic control, which can be expressed as physical effort by heart frequency or number of repetitions [14-18].

It is therefore the purpose of this review to summarize systematically effects of endurance, resistance, and combined training on glycemic control in long-term and supervised training interventions without calorie restriction in type 1 and type 2 diabetes.

Methods

Search strategy

Literature searches were performed using MEDLINE between January 1, 2000 and March 17, 2015. Search terms used were: (diabetes OR type 1 diabetes OR type 2 diabetes) AND (exercise OR combined training OR aerobic training OR endurance training OR resistance training OR strength training OR physical activity) AND (HbA_{1c} OR glycosylated

hemoglobin A OR A_{1c} OR blood glucose) in article title and abstract. Reference lists of review articles and all included articles identified by the search were also examined for other potentially eligible studies. Clinical practice guidelines were extracted from the official homepages of the selected diabetes associations. Search results are shown in Figure 1 and Tables 1 and 2.

Eligibility criteria

Studies that met the following criteria were included in this review: (i) published in English, (ii) randomized and controlled intervention study that did not include a calorie-restrictive diet, (iii) resistance, endurance or combined training intervention, (iv) people with type 1 or type 2 diabetes and (v) measurements of changes in HbA_{1c} available. Non-supervised exercise intervention studies were excluded along with studies that did not include at least a number of 17 participants in their exercise group. This criterion is based on a sample size calculation of Kadoglou et al. to detect an absolute reduction of at least 0.5% (5.5 mmol/mol) in HbA_{1c} [19]. Interventions that did not last for at least 12 weeks to investigate the chronic and long-term effects of exercise on metabolic control were also excluded.

Data analysis

Due to the methodological differences in terms of frequency, training intensity, intervention duration and length of the exercises, we could not conduct a meta-analysis and thus only summarize the means and standard deviations of previously reported intervention effects from each included study (Figure 2a-c). A clinically relevant improvement of metabolic control was defined as an absolute reduction of 0.6% (6.6 mmol/mol) in HbA_{1c} [20].

Quality assessment

The existence of publication bias in this investigation is estimated graphically by funnel plots (Figure 3a-c). A reverse funnel shape of the effect size distribution of the included exercise interventions represents an unbiased distribution.

Results

Training recommendations of diabetes associations

The training recommendations of five selected diabetes associations, i.e. (i) the American Diabetes Association (ADA), (ii) the Canadian Diabetes Association (CDA), (iii) the European Association for the Study of Diabetes (EASD), (iv) Diabetes UK and (v) the German Diabetes Association (DDG), for people with type 1 and type 2 diabetes are summarized in Tables 1 and 2, respectively. As shown in Table 1 there is no standard recommendation for physical activity in type 1 diabetes by these five diabetes associations. The guidelines of the German Diabetes Association and Diabetes UK do not contain any detailed information about training conditions and recommend physical activity only in general terms for people with type 1 diabetes. The ADA guideline focuses in particular on moderate aerobic exercise with a weekly duration of at least 150 min split over 3 days. The Canadian and European diabetes associations recommend primarily combined training with an intensity ranging from moderate up to moderate-intensive with a weekly duration of at least 150 min as well. With respect to type 2 diabetes, the recommendations of the leading diabetes associations on physical activity are less divergent as shown in Table 2. All five associations recommend a volume-focused training with a moderate up to moderate-intensive intensity. In particular, a supervised and combined training is recommended [10-13].

Systematic review of the effects of training intervention studies on HbA_{1c} in people with diabetes

The following analysis will give insights into the effects of supervised long-term resistance, endurance and combined training on glycemic control (assessed by measurements of HbA_{1c}). Of 76 identified articles, 15 randomized and controlled studies met our inclusion criteria and examined the effect of physical exercise on the metabolic control in type 1 and 2 diabetes. Table 3 provides an overview of the studies and study samples included in this review stratified by type of intervention, whereas Table 4 shows the characteristics and outcomes of the study separately.

Endurance training

Endurance training can result in meaningful improvements of glycemic control in people with diabetes [4, 14]. For a better comparability of the included aerobic exercise studies, we evaluated the intensity of the workouts and categorized them into 3 intensity groups. A

training intensity between 50-69% of the maximum heart rate (HR_{max}) (55-69% of the maximum oxygen consumption (VO_{2max})) was considered to be of moderate intensity, 70-85% of HR_{max} (70-89% of VO_{2max}), also known as vigorous, was considered as moderate-intensive training and equal to and greater than 85% of the HR_{max} ($> 89\%$ of VO_{2max}) was considered to be intensive exercise [21]. For type 1 diabetes, only one exercise intervention was identified through an electronic search meeting our inclusion criteria. Laaksonen et al. investigated the effect of moderate endurance training on the glycemic control in people with type 1 diabetes and found a decrease in HbA_{1c} of 0.2% (2.2 mmol/mol) (absolute) and 2% (relative), respectively [22]. For type 2 diabetes, six long-term endurance training intervention studies were found [19, 23-27] with a significant reduction of HbA_{1c} in four studies. Of these four studies, three exercise interventions showed a clinically relevant absolute reduction of HbA_{1c} ranging from 0.7% to 1.6% (7.7 to 17.5 mmol/mol) [19, 25, 26]. In the study by Balducci et al., HbA_{1c} decreased on average by 1.0% (10.9 mmol/mol) (absolute) and 13% (relative) through intensive and short exercise sessions ($p < 0.01$) [25]. In contrast, Sridhar et al. found an improvement in HbA_{1c} by 1.6% (17.5 mmol/mol) and 19% in absolute and relative levels, respectively ($p < 0.05$) by a volume-focused exercise [26]. Kadoglou et al. showed a decrease of 0.7 % (7.7 mmol/mol) in HbA_{1c} through a moderate-intensive endurance exercise intervention [19]. Altogether, endurance training trials in type 1 and 2 diabetes showed an absolute and relative mean reduction in HbA_{1c} ranging from -0.2% to -1.6% (-2.2 to -17.5 mmol/mol) and from -2% to -19%, respectively. Focusing on training intensity, moderate aerobic exercise only has a small impact on glycemic control. In two of three training interventions with a heart rate between 50-69% of HR_{max} , HbA_{1c} reached an absolute and relative reduction of only -0.2% (-2.2 mmol/mol) and 2%, respectively.

Resistance training

Resistance training is usually recommended only in combination with endurance training, because the effects of resistance exercise on the metabolic control are not fully understood and so far no clear relationship between dose and response has been established [28]. However, resistance training has the potential to improve glycemic control being a safe exercise form for individuals with diabetes [29]. For a better comparability of the included resistance exercise studies, we evaluated the intensity of the workouts and categorized them into 3 intensity groups. A training intensity between 50-74% of the one-repetition maximum (1RM) (8-15 repetitions per set) was considered to be of moderate intensity, 75-85% of 1RM (5-8 repetitions per set) was considered as a moderate-intensive training load,

also known as vigorous, and equal to and greater than 85% of the 1RM (1-5 repetitions per set) was considered to be intensive exercise [21]. Our electronic literature search did not identify any strength or resistance exercise intervention in people with type 1 diabetes that fulfilled our inclusion criteria. For type 2 diabetes, four studies were found [19, 23, 27, 30]. Three of the four studies showed a significant reduction of HbA_{1c}. Only one of these three exercise interventions showed a clinically relevant reduction of HbA_{1c}. Castaneda et al. found in a moderate-intensive resistance intervention an absolute reduction of HbA_{1c} by 1.1% (12 mmol/mol) corresponding to a relative reduction of 13% ($p < 0.05$) [30]. On average, resistance training trials showed an absolute and relative mean reduction in HbA_{1c} ranging from -0.1% to -1.1% (-1.1 to -12 mmol/mol) and from -1% to -13%, respectively.

Combined training

Combined exercise consists of an endurance and a resistance training component which are usually performed in equal proportions during training. Regarding the training intensity and the intensity categorizes, combined training and its components were assessed in the same way as the isolated forms of resistance and endurance training before [21]. For type 1 diabetes, only one exercise intervention was identified through a systematic database search. Salem et al. investigated the effect of moderate-intensive combined training on HbA_{1c} and found an absolute and relative decrease of 1.1% (12 mmol/mol) and 12% ($p < 0.05$), respectively [31]. For type 2 diabetes, 10 studies [19, 23, 24, 27, 32-37] were found, fulfilling the inclusion criteria. In these exercise studies, absolute and relative change of HbA_{1c} ranged from +0.1 to -1.5% (+1.1 to -16.4 mmol/mol) and from +1% to -17%, respectively. In seven of these ten studies, HbA_{1c} was significantly reduced ($p < 0.05$). Five [19, 23, 33, 36, 37] of these seven combined training studies showed a clinically relevant absolute reduction of HbA_{1c} ranging from 0.6% to 1.5% (6.6 to 16.4 mmol/mol). In type 2 diabetes, all exercise interventions with a training intensity of at least moderate-intensive induced an absolute and relative reduction in HbA_{1c} ranging from -0.4% to -1.2% (-4.4 to -13.1 mmol/mol) and from -7% to -14%, respectively [19, 23, 24 33, 36]. In four of five training interventions with moderate intensity HbA_{1c} was not lowered to a clinically relevant degree with changes ranging from +0.1% to -0.5% (+1.1 to -5.5 mmol/mol) in absolute and from +1% to -7% in relative levels [27, 32, 34, 35].

Conclusions

In the present review on supervised long-term training studies without parallel caloric restriction, we found that all three training forms (endurance, resistance and combined training) can significantly reduce HbA_{1c} in type 2 diabetes. In type 1 diabetes, only one study with combined training reduced HbA_{1c} to a clinically relevant extent [31].

The trials that met our inclusion criteria indicate that the largest effects of resistance, endurance and combined training are evident in a combination of at least 3 training sessions per week under moderate-intensive conditions with a duration of at least 45 min per training in type 2 diabetes [23, 30, 33]. In line with this, the leading diabetes associations recommend a weekly training duration of at least 150 min split over 3 days. However, an increase in training intensity can markedly reduce the time of training over the week, especially in type 2 diabetes, as shown for example in the study from Balducci et al. [25]. This intensive training intervention reduced the HbA_{1c} to a clinically relevant extent with only two training sessions per week with a duration of 60 min each. The importance of intensity regarding glycemic control was also shown by other groups [16, 18, 38]. Umpierre et al. investigated the association between different training factors and their influence on glycemic control and found that only length in minutes and frequency in units per week of training sessions influenced metabolic control [14, 15]. In contrast, other forms of physical activity like Tai Chi or Yoga with a mild to moderate intensity and a training duration up to 250 min per week had no significant impact on HbA_{1c}, as reported in recent meta-analyses [16, 18]. These results are in line with our review showing that interventions are more likely to improve glycemic control if the training intensity is at least moderate-intensive [11, 16, 17, 19, 25, 30, 33]. In line with this, Mann et al. reported recently that intensive training in resistance as well as endurance exercise can lead to better improvements of diabetes-related parameters like insulin sensitivity or glycemic control than milder training intensity [38]. As shown by recent studies in comparable diabetes populations, high intensity interval training (HIIT) could be a time-efficient alternative for intense exercise interventions [39-43]. However, none of these studies met our inclusion criteria and were, therefore, not considered further in our review [44, 45].

For type 1 diabetes, only two studies met the inclusion criteria [22, 31]. Our data do not allow, therefore, a comprehensive analysis regarding type 1 diabetes. In general, little has been published on the relationship between physical exercise and type 1 diabetes so far. This is most probably the reason for the limited recommendations of the leading diabetes associations [10-13].

Isolated endurance and resistance training or combined training achieved in more than 50% of the examined studies a significant reduction of HbA_{1c} in type 1 and type 2 diabetes. But combined endurance and resistance training improved glycemic control to a greater extent than either aerobic or resistance interventions alone as shown in Figure 2a-c. Long-term exercise intervention studies showed that combined training reduced HbA_{1c} more strongly than the isolated training forms endurance and resistance training alone [19, 23, 27], even when the duration of the training session was equal [19, 27].

The reason for this may lie in additive effects resulting from stimulation of different molecular pathways by resistance and endurance training. The endurance component improves primarily insulin sensitivity and mitochondrial biogenesis at the cellular level. Acute exercise-stimulated glucose uptake in skeletal muscle is initiated by muscular contraction resulting in an activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) dependent activation of downstream signaling cascades. These signaling pathways lead to a translocation of the glucose transporter-4 (GLUT4) to the membrane of the cell and thereby enable insulin-independent glucose transport. Furthermore, chronic endurance exercise improves insulin-dependent GLUT4 translocation, for example, due to an increased activity of hexokinase II (HKII) and consequently of the tricarboxylic acid cycle (TCA cycle) [46].

While the effect of acute resistance training on glucose metabolism is less clear, chronic resistance training induces an increased muscle mass due to an enhanced protein synthesis following activation of the mechanistic target of rapamycin (mTOR)/serine kinase 6 (S6K) pathway. In parallel to the increased muscle mass, the number of insulin signaling molecules, such as insulin receptor substrate-1 (IRS-1), increases and facilitates insulin-dependent glucose uptake [47]. The activation of diverse signaling pathways by endurance and resistance training appears to be the underlying cause of enhanced improvement of metabolic control after combined training compared to the isolated training forms [47, 48]. Another important mechanism which mediates the beneficial aspects of exercise is the modulation of inflammatory processes as downstream event of the aforementioned signaling cascades. Skeletal muscle releases multiple proteins which have also been termed “myokines” [49] and which act in autocrine, paracrine and endocrine fashion. Several of the proteins (e.g. interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-10) have anti-inflammatory properties and are involved in the cross-talk between skeletal muscle and tissues throughout the body which benefit from exercise. Marked decreases in pro-inflammatory cytokines as a result of increased physical activity or participation in a long-term exercise intervention have been described and may explain some of the health benefits of these

interventions. These anti-inflammatory effects are related to exercise modality and activity intensity preferring intense and/or combined training [50].

Our study has several limitations. First, the number of the included studies, especially for type 1 diabetes, is low. Focusing on subgroups in regard to different training types, our ability to clarify the impact of exercise on glycemic control is therefore limited. Second, some studies adjusted glucose-lowering medication in response to metabolic improvements due to the exercise intervention so that the impact of exercise on HbA_{1c} as our primary outcome may have been underestimated. Finally, the heterogeneity of the included exercise interventions with respect to design and study sample precluded a meaningful meta-analysis, so that the calculation of a summary estimate for exercise effects on HbA_{1c} was not possible. Strengths of our study included the systematic approach in the retrieval of relevant studies and the clear focus on HbA_{1c} as outcome because it represents the most common parameter to monitor disease progression in people with diabetes. The methodological quality of each study was independently rated by two investigators. Because of the strict inclusion criteria with regard to the characterization of the included studies, study population and the main outcome (HbA_{1c}), quality assessment was not used as exclusion criterion. Publication bias can be estimated using funnel plots as shown by the Figure 3a-c. There is a slight left shift in all of the three funnel plots towards higher reductions of glycemic control. Therefore, we cannot exclude that the distribution of changes in HbA_{1c} is distorted (with studies missing that yielded smaller effects), which may have led to an overestimation of training effects on glycemic control in this systematic review.

In summary, physical activity is an important component of diabetes treatment. Our review revealed that in particular moderate-intensive training conditions can improve glycemic control. Ideally, a combination of endurance and resistance training should be performed, but also isolated training forms can cause a significant reduction in HbA_{1c}. Despite the evident benefits of physical exercise for individuals with diabetes, further research is required to determine the minimum effective dose for frequency, intensity and the duration of chronic physical exercise and should be addressed in future studies to improve the understanding of the impact of physical exercise on metabolic control. Especially type 1 diabetes exercise interventions studies are missing, necessitating research in this field.

References

1. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 206-217
2. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003; 289: 1785-1791
3. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1249-1257
4. Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM, Marks SD, McGavock J. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106: 393-400
5. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med* 2012; 42: 1059-1080
6. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-154
7. Schwingshackl L, Dias S, Strasser B, Hoffmann G. Impact of different training modalities on anthropometric and metabolic characteristics in overweight/obese subjects: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e82853
8. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2014; 57: 1789-1797
9. Esefeld K, Zimmer P, Stummvoll M, Halle M. Diabetes, Sport und Bewegung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014; 9: 196-201
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014; 37: 14-80
11. Nagi D, Gallen I. ABCD position statement on physical activity and exercise in diabetes. *Practical Diabetes Int* 2010; 27: 158-163
12. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Sigal RJ, Armstrong MJ, Colby P, Kenny GP, Plotnikoff RC, Reichert SM et al. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37: 40-44
13. European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD), Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et

- al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. *Diab Vasc Dis Res* 2014; 11: 133-173
14. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1790-1799
 15. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ et al. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* 2013; 56: 242-251
 16. Cramer H, Lauche R, Haller H, Steckhan N, Michalsen A, Dobos G. Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 173: 170-183
 17. Lee MS, Jun JH, Lim HJ, Lim HS. A systematic review and meta-analysis of tai chi for treating type 2 diabetes. *Maturitas* 2015; 80: 14-23
 18. McGinley SK, Armstrong MJ, Boulé NG, Sigal RJ. Effects of exercise training using resistance bands on glycaemic control and strength in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Diabetol* 2015; 52: 221-230
 19. Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis CD, Vrabas IS. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 41-50
 20. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002968
 21. Bjarnason-Wehrens B, Schulz O, Gielen S, Halle , Dürsch M, Hambrecht R et al. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clin Res Cardiol Suppl* 2009; 4: 1–44
 22. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1541-1548
 23. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 357-369

24. Lambers S, Van Laethem C, Van Acker K, Calders P. Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Clin Rehabil* 2008; 22: 483-492
25. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 608-617
26. Sridhar B, Haleagrahara N, Bhat R, Kulur AB, Avabratha S, Adhikary P. Increase in the heart rate variability with deep breathing in diabetic patients after 12-month exercise training. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220: 107-113
27. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2253-2262
28. Oliveira C, Simões M, Carvalho J, Ribeiro J. Combined exercise for patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 187-198
29. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 157-175
30. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2335-2341
31. Salem MA, Aboelasar MA, Elbarbary NS, Elhilaly RA, Refaat YM. Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 47-56
32. Tessier D, Ménard J, Fülöp T, Ardilouze J, Roy M, Dubuc N et al. Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr* 2000; 31: 121-132
33. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2004; 27: 841-842
34. Wagner H, Degerblad M, Thorell A, Nygren J, Ståhle A, Kuhl J et al. Combined treatment with exercise training and acarbose improves metabolic control and cardiovascular risk factor profile in subjects with mild type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1471-1477

35. Praet SF, van Rooij ES, Wijtvliet A, Boonman-de Winter LJ, Enneking T, Kuipers H et al. Brisk walking compared with an individualised medical fitness programme for patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008; 51: 736-746
36. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Parkkari J et al. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 103: 972-977
37. Okada S, Hiuge A, Makino H, Nagumo A, Takaki H, Konishi H et al. Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 828-833
38. Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertiato F et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 257-268
39. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008; 118: 346-354
40. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2014; 48: 1227-1234
41. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086-3094
42. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønnå AE, Stølen T, Loennechen JP, Hansen HE et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci* 2008; 115: 283-293
43. Mora-Rodriguez R, Ortega JF, Hamouti N, Fernandez-Elias VE, Cañete Garcia-Prieto J, Guadalupe-Grau A et al. Time-course effects of aerobic interval training and detraining in patients with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 792-798
44. Shaban N, Kenno KA, Milne KJ. The effects of a 2 week modified high intensity interval training program on the homeostatic model of insulin resistance (HOMA-IR) in adults with type 2 diabetes. *J Sports Med Phys Fitness* 2014; 54: 203-209
45. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle

- mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111: 1554-1560
46. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ* 2014; 38: 308-314
 47. Roden M. Exercise in type 2 diabetes: to resist or to endure? *Diabetologia* 2012; 55: 1235-1239
 48. Röhling M, Herder C, Stemper T, Müssig K. Influence of acute and chronic exercise on glucose uptake. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2868652
 49. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 607-615
 50. Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sütfels K, Lindström J, Martin S et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009; 52: 433-442

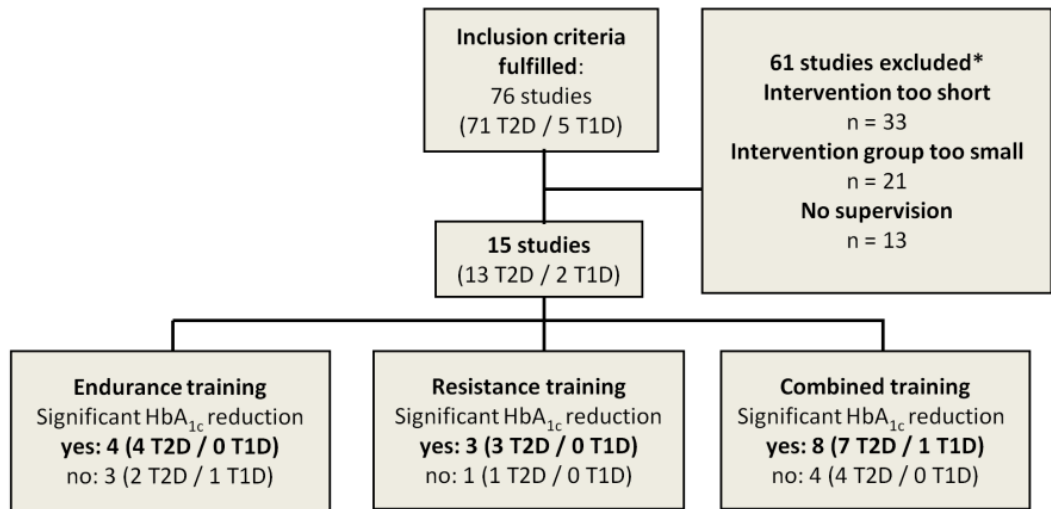


Figure 1. Flowchart summarizing the process of literature search and identified studies.

*Multiple exclusion criteria possible. T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes

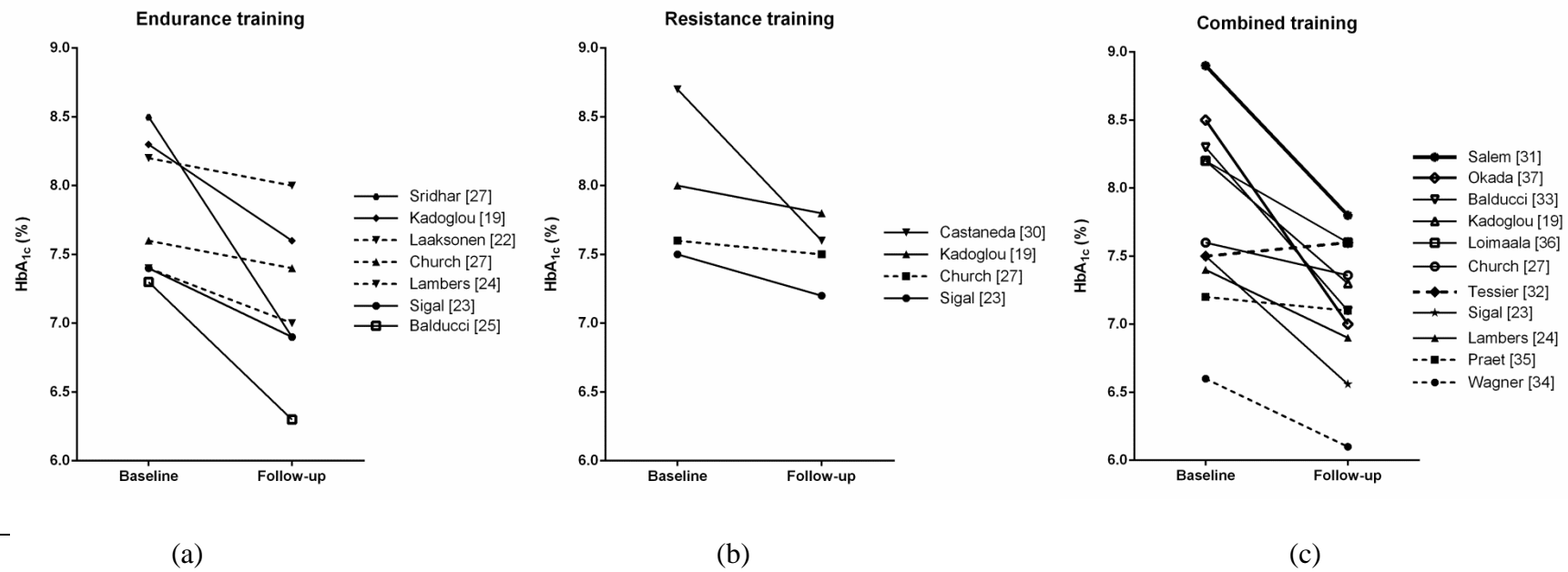


Figure 2a-c. Absolute changes of HbA1c in endurance (a), resistance (b) and combined exercise (c) interventions. The dotted lines represent non-significant changes in HbA1c and solid lines describe significant changes in HbA1c.

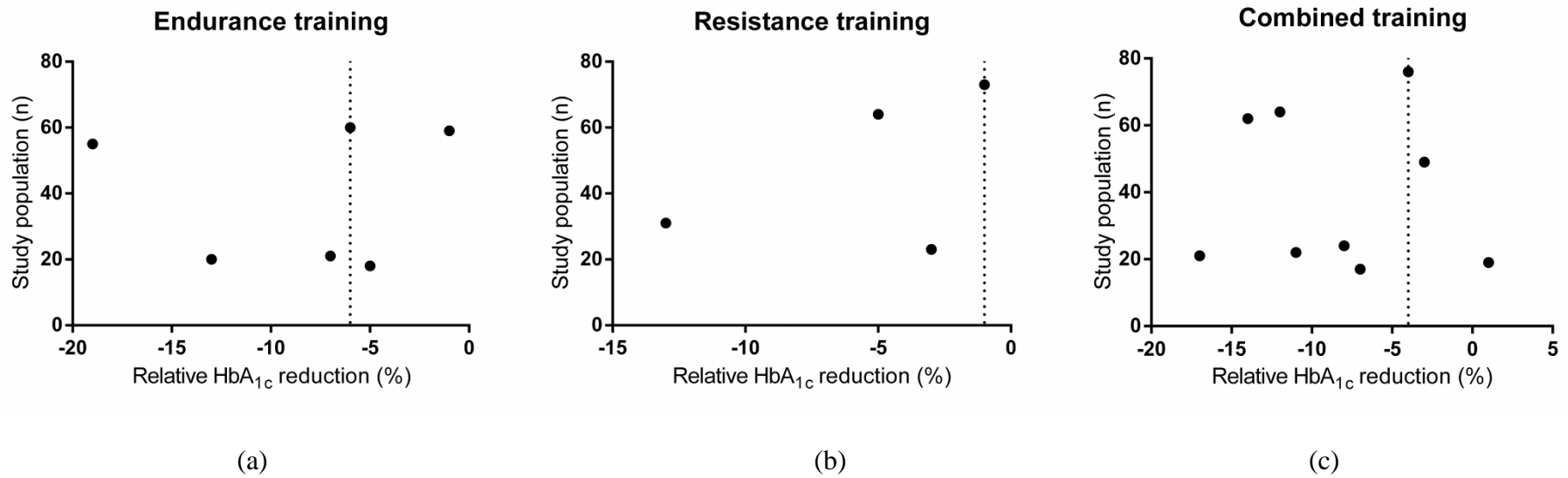


Figure 3a-c. Relative changes of HbA_{1c} in endurance (a), resistance (b) and combined exercise (c) interventions shown in funnel plots for estimating publication bias in studies in type 2 diabetes. In the absence of a summary estimate from a meta-analysis, the grid lines represent the relative change in HbA_{1c} from the studies with the largest sample size in each training modality.

Table 1. Exercise recommendations of the American Diabetes Association (ADA), Canadian Diabetes Association (CDA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Diabetes UK (UK) and German Diabetes Association (DDG) for patients with type 1 diabetes

	ADA	CDA	EASD	UK	DDG
Frequency (per week)	≥ 3	≥5	n.r.	n.r.	n.r.
Training type	ET	ET*, RT*, CT*	ET, RT, CT	n.r.	n.r.
Duration (min)	≥ 150	≥ 150	≥ 150	n.r.	n.r.
Intensity	mod	mod to mod-int	mod to mod-int	n.r.	n.r.

*Supervised training sessions; mod, moderate intensity of 50-69% of maximum heart rate (HR_{max}) or 50-74% one repetition maximum (1RM); mod-int, moderate-intensive of 70-85% of maximum heart rate (HR_{max}) or 75-85% one repetition maximum (1RM); n.r., no recommendation; CT, combined training; ET, endurance training; RT, resistance training

Table 2. Exercise recommendations of the American Diabetes Association (ADA), Canadian Diabetes Association (CDA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Diabetes UK (UK) and German Diabetes Association (DDG) for patients with type 2 diabetes

	ADA	CDA	EASD	UK	DDG
Frequency (per week)	≥ 5	≥ 5	n.r.	3-5	6-7
Training type	ET, RT, CT	ET*, RT*, CT*	ET, RT, CT	ET	ET, RT, CT
Duration (min)	≥ 150	≥ 150	≥ 150	15-60 min per session	≥ 180
Intensity	mod	mod - mod-int	mod - mod-int	mod	mod

*Supervised training sessions; mod, moderate intensity of 50-69% of maximum heart rate (HR_{max}) or 30-65% one repetition maximum (1RM); mod-int, moderate-intensive of 70-85% of maximum heart rate (HR_{max}) or 65-80% one repetition maximum (1RM); n.r., no recommendation; CT, combined training; ET, endurance training; RT, resistance training

Table 3. Participants' characteristics of the included studies with different training forms

		T1D	T2D
ET	Number of studies, n	1	6
	Study population, n	20	222
	Study size, n	20	20-59
	Age, yrs	32	52-64
	BMI, kg/m ²	24.4	27.5-35.5
	Baseline HbA _{1c} , % (mmol/mol)	8.2 (66)	7.3-8.5 (56-69)
	Diabetes duration, yrs	14	5-9
	Diabetes treatment, diet/OAD/insulin*	0/0/20	12/187/23
RT	Number of studies, n	n.a.	4
	Study population, n	n.a.	182
	Study size, n	n.a.	23-73
	Age, yrs	n.a.	54-66
	BMI, kg/m ²	n.a.	29.0-36.0
	Baseline HbA _{1c} , % (mmol/mol)	n.a.	7.5-8.7 (58-72)
	Diabetes duration, yrs	n.a.	6-8
	Diabetes treatment, diet/OAD/insulin*	n.a.	11/157/14
CT	Number of studies, n	1	11
	Study population, n	73	330
	Study size, n	73	17-76
	Age, yrs	14	54-69
	BMI, kg/m ²	n.r.	28.5-34.5
	Baseline HbA _{1c} , % (mmol/mol)	8.9 (74)	6.6-8.5 (49-69)
	Diabetes duration, yrs	5	4-10
	Diabetes treatment, diet/OAD/insulin*	0/0/73	45/276/32

Data are given as total number (n) or range of mean values in the respective studies; *Diabetes treatment at study begin; CT, combined training; ET, endurance training; RT, resistance training; n.a., not applicable; n.r., not reported

Table 4. Exercise interventions and related glycated hemoglobin A (HbA_{1c}) changes

Reference	Study population, n	Age, years	Baseline HbA _{1c} , % (mmol/mol)	Known diabetes duration, years	Training intervention	Training frequency	Study duration, weeks	Intensity	Relative change of HbA _{1c} in %
Laaksonen et al. [22]	20 m T1D	32 ± 6	8.2 ± 1.1 (66 ± 12)	14 ± 9	ET	3-5 x 30-60 min	16	mod	- 2%
Sigal et al. [23]	39 m/21 f T2D	54 ± 7	7.4 ± 1.5 (57 ± 16)	5 ± 4	ET	3 x 45 min	26	mod-int	- 6%*
Lambers et al. [24]	16 m/ 2 f T2D	52 ± 8	7.4 ± 1.7 (57 ± 19)	n.a.	ET	3 x 40 min	12	mod-int	- 5%
Balducci et al. [25]	12 m/8 f T2D	64 ± 8	7.3 ± 1.4 (56 ± 15)	9 ± 6	ET	2 x 60 min	52	mod-int	- 13%**
Sridhar et al. [26]	30 m/25 f T2D	62 ± 3	8.5 ± 0.6 (69 ± 7)	9 ± 1	ET	5 x 45 min	52	mod	- 19%*
Church et al [27]	20 m /39 f T2D	54 ± 9	7.6 ± 1.0 (60 ± 11)	7 ± 6	ET	3 x 50 min	39	mod	- 1%
Kadoglou et al. [19]	6 m/15 f T2D	58 ± 5	8.3 ± 1.1 (67 ± 12)	8 ± 2	ET	4 x 60 min	26	mod-int	- 7%*
Castaneda et al. [30]	10 m/21 f T2D	66 ± 8	8.7 ± 0.3 (72 ± 3)	8 ± 1	RT	3 x 45 min	16	mod-int	- 13%*
Sigal et al. [23]	40 m/24 f T2D	54 ± 7	7.5 ± 1.5 (58 ± 16)	6 ± 5	RT	3 x 45 min	26	mod-int	- 5%*
Church et al. [27]	38 m/35 f T2D	57 ± 9	7.6 ± 0.9 (60 ± 10)	7 ± 6	RT	3 x 50 min	50	mod	- 1%
Kadoglou et al. [19]	7 m/16 f T2D	56 ± 2	8.0 ± 0.7 (64 ± 8)	7 ± 3	RT	4 x 60 min	26	mod-int	- 3%*
Tessier et al. [32]	12 m/7 f T2D	69 ± 4	7.5 ± 1.2 (58 ± 13)	4 ± 4	CT	3 x 60 min	16	mod (ET) & mod (RT)	+ 1%
Balducci et al. [33]	30 m/32 f T2D	60 ± 9	8.3 ± 1.7 (67 ± 19)	10 ± 7	CT	3 x 80 min	52	mod-int (ET) & mod (RT)	- 14%**
Wagner et al. [34]	14 m/3 f T2D	54 ± 4	6.6 ± 0.3 (49 ± 3)	4 ± 2	CT	3 x 50 min	12	mod (ET) & mod (RT)	- 7%
Sigal et al. [23]	40 m/24 f T2D	54 ± 7	7.5 ± 1.5 (58 ± 16)	5 ± 5	CT	3 x 50-90 min	22	mod-int (ET) & mod-int (RT)	- 12%**

Praet et al. [35]	27 m/22 f T2D	59 ± 9	7.2 ± 1.4 (55 ± 15)	5 ± 5	CT	3 x 30-75 min	52	mod (ET) & mod (RT)	- 3%
Lambers et al. [24]	7 m/10 f T2D	56 ± 10	7.4 ± 1.5 (57 ± 16)	n.a.	CT	3 x 40-60 min	12	mod-int (ET) & mod-int (RT)	- 7%*
Loimaala et al. [36]	24 m T2D	54 ± 6	8.2 ± 2.1 (66 ± 23)	n.a.	CT	4 x 30-75 min	104	mod (ET) & mod-int (RT)	- 8%**
Church et al. [27]	27 m/49 f T2D	55 ± 8	7.6 ± 1.0 (60 ± 11)	7 ± 5	CT	3 x 50 min	50	mod (ET) & mod (RT)	- 4%*
Salem et al. [31]	73 T1D (sex n.a.)	14 ± 2	8.9 ± 1.6 (74 ± 18)	5 ± 2	CT	3 x 65 min	26	mod-int (ET) & mod-int (RT)	- 12%*
Okada et al. [37]	10 m/11 f T2D	62 ± 9	8.5 ± 1.8 (69 ± 20)	10 ± 8	CT	3-5 x 75 min	12	mod (ET) & mod (RT)	- 17%**
Kadoglou et al. [19]	5 m/17 f T2D	58 ± 7	8.2 ± 1.0 (66 ± 11)	5 ± 2	CT	4 x 60 min	26	mod (ET) & mod-int (RT)	- 11%**

Data are given as mean ±SD for age, HbA1c and diabetes duration; *p < 0.05; **p < 0.01; n.a., not available; m, male; f, female; mod, moderate; mod-int, moderate-intensive; CT, combined training; ET, endurance training; RT, resistance training; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes

Kapitel 4: Manuskript 2

**Influence of acute and chronic exercise on glucose
uptake**

4. Manuskript 2: Influence of acute and chronic exercise on glucose uptake

Martin Röhling^{1,2}, Christian Herder^{1,2}, Theodor Stemper³, Karsten Müssig^{1,2,4}

¹ Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center, Leibniz Center for Diabetes Research at Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany;

² German Center for Diabetes Research (DZD), München-Neuherberg, Germany;

³ Department Fitness and Health, University Wuppertal, Wuppertal, Germany;

⁴ Department of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany.

Contribution statement

MaR, CH and KM designed the study. MaR performed the literature search. MaR wrote the manuscript. CH, TS and KM contributed to discussion and critically reviewed/edited the manuscript. All authors approved of the final version of the manuscript.

Abstract

Insulin resistance plays a key role in the development of type 2 diabetes. It arises from a combination of genetic predisposition, environmental and lifestyle factors including lack of physical exercise and poor nutrition habits. The increased risk of type 2 diabetes is molecularly based on defects in insulin signaling, insulin secretion and inflammation. The present review aims to give an overview on the molecular mechanisms underlying the uptake of glucose and related signaling pathways after acute and chronic exercise. Physical exercise, as crucial part in the prevention and treatment of diabetes, has marked acute and chronic effects on glucose disposal and related inflammatory signaling pathways. Exercise can stimulate molecular signaling pathways leading to glucose transport into the cell. Furthermore, physical exercise has the potential to modulate inflammatory processes by affecting specific inflammatory signaling pathways which can interfere with signaling pathways of the glucose uptake.

The intensity of physical training appears to be the primary determinant of the degree of metabolic improvement modulating the molecular signaling pathways in a dose-response pattern, whereas training modality seems to have a secondary role.

Key words: exercise, glucose uptake, inflammation, molecular signaling, adiponectin

Introduction

Insulin resistance plays a key role in the development of type 2 diabetes and is caused by genetic predisposition, environmental and lifestyle factors including physical inactivity and poor nutrition habits [1]. These risk factors also contribute to obesity, which is a major determinant of gluco-metabolic impairment and systemic subclinical inflammation [2]. Physical activity, as cornerstone in the prevention and treatment of diabetes, has marked acute and chronic effects on the regulation of glucose uptake and on inflammatory processes [3, 4]. The gluco-metabolic impairment in type 2 diabetes results from alterations of different signaling pathways modulating glucose uptake comprising insulin- and exercise-induced signaling pathways. However, during exercise, glucose uptake is normal or near normal [5], pointing to an insulin-independent activation of relevant signaling pathways mediating exercise-induced glucose uptake. An insulin-resistant state is also associated with changes in immunological and hormonal crosstalk involving interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) or adiponectin. These cytokines and adipokines are part of inflammatory processes and immune defense and can also affect molecular signaling pathways modulating glucose uptake. Behavioral interventions as well as unstructured physical activity have been shown to positively influence inflammatory processes, which was accompanied by improvements in glucose uptake [6, 7].

Physical exercise is distinguished primarily in resistance training and endurance training. Endurance training imposes a high-frequency (repetition), low-power output demand on muscular contraction, whereas resistance exercise imposes a low-frequency, high-resistance demand (8). These two traditional modalities can also be performed as high-intensity training (HIT). This training form comprises alternating cycles of intensive and extensive phases involving endurance training, also known as high-intensity interval training (HIIT), and resistance training or the supramaximal exercise form of sprint interval training (SIT) [9, 10].

The overarching aim of this review is to summarize the mechanisms and molecular signaling pathways mediating glucose uptake as well as related changes in the release of immune mediators upon acute and chronic exercise exposure. Furthermore, we aim to assess the role of training intensity and training modality for the modulation of the aforementioned processes.

Methods (search strategy and evaluation of data)

We searched PubMed/MEDLINE without language restriction from database inception until January 20, 2016, using the following search terms: (signaling OR pathway OR

GLUT4 OR glucose OR inflammation OR inflammatory OR cytokine) AND (exercise OR training OR endurance exercise OR resistance exercise OR contraction). Reference lists of review articles and all included articles identified by the search were also examined for other potentially eligible studies. The search was limited to human and animal studies. Duplicates were removed. Search results for relevant intervention studies are summarized in Table 1 and shown in detail in Table 2, 3, 4 and 5.

The current literature does not provide a clear definition for acute or chronic effects of training [11]. The training effect is influenced by the time period between termination of the last bout of exercise and measurement as well as by training intensity [12]. Measurements of training effects within a time period of 0-72h after exercise termination can show acute effects, even in a chronic training process, which makes it difficult to distinguish between acute and chronic training effects. In this review, we define the effect of chronic training as the sum of all training sessions, according to previous work [12].

Effect of exercise on molecular signaling cascades

Insulin receptor substrate 1 (IRS-1) / phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) and Akt/protein kinase B (Akt/PKB) pathways

In conditions of rest, insulin regulates glucose transport into the muscle due to activation of a protein signaling cascade. After binding of insulin to its receptor, the insulin receptor is autophosphorylated. Insulin receptor substrate 1 (IRS-1) binds to the phosphorylated tyrosine residues of the insulin receptor and is subsequently phosphorylated by the tyrosine kinase of the insulin receptor. Binding of IRS-1 to the p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) results in activation of a PI3-K-dependent pathway comprising phosphoinositide-dependent kinase (PDK) and atypical protein kinase C (α PKC) [13]. Key downstream molecules modulating translocation of glucose transporter type 4 (GLUT4) to the plasma membrane comprise, besides Akt/protein kinase B (Akt/PKB), Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1), the TBC1 domain family member 1 (TBC1D1) or the Akt substrate of 160 kDa (AS160) [13-15] (Fig. 1).

In type 2 diabetes patients, despite a normal amount of GLUT4 transporters [16], insulin fails, in general, to induce adequate insulin signaling as assessed by IRS-1 tyrosine phosphorylation, Akt/PKB activity and translocation of GLUT4 to the cell membrane [17-20].

Exercise activates the insulin-signaling pathways, facilitating GLUT4 expression and translocation to the cell membrane. The effects of acute and chronic exercise on glucose uptake and insulin signaling are shown in Table 1.

Acute continuous endurance exercise with 45-60 min of training at 65-75% of maximum oxygen consumption (VO_{2max}) leads to higher rates of tyrosine phosphorylation of insulin receptor and IRS-1/2 and to increased activity of PI3-K in muscle of untrained healthy as well as insulin-resistant individuals [21-24]. In contrast, short and light resistance with 5 sets of 8 repetitions of isokinetic leg extension shows no effect in endurance trained athletes [25] (Table 2). Furthermore, acute muscle contraction activates molecules of the distal insulin signaling which are known to be involved in GLUT4 translocation such as Rac1, AS160 and TBC1D1 [25-27] which will be described in more detail below. Recent animal studies have shown that only very intense muscle contraction in situ via sciatic nerve stimulation of multiple muscle types with 2-5 V as well as one bout of intense swimming for 120 min or 60 min of running with a speed of 22 m/min and incline of 10% led to an acute increase in phosphorylation and activity of key molecules like the different AKT isoforms (AKT-1, 2 and 3) and AS160 [28-30] (Table 3).

In contrast to these studies, some human as well as animal studies reported no effect of acute exercise on proximal insulin signaling like changes in insulin receptor amount, IRS-1 phosphorylation or PI3-K activity [25, 31-35]. In the study of Wojaszewski et al. [35], one-legged cycling exercise for 60 min at an intensity of 18-23% of VO_{2max} was not sufficient to induce changes in proximal insulin signaling in young trained individuals. Furthermore, 60 min of cycling at 75% VO_{2max} did not lead to changes in proximal signaling in untrained and obese individuals [33, 34]. In line with this, some animal studies found that a running speed of 18 m/min for 45 min as well as electrical stimulation with 1-3 V were also not sufficient to induce insulin signaling in skeletal muscle [31, 32].

The reason for these discrepant results in human and animal studies might lie in the differences in the intensity of training conditions in acute exercise. Moderate endurance exercise seems to acutely increase proximal signaling in untrained individuals [21, 22, 24], whereas short and light resistance and endurance training in trained individuals shows no effect [25, 35] (Table 2 and 3). In addition, the time point after exercise when the effect of exercise is studied appears to be highly important. A recent review from Frøsig and Richter identified a critical time point of 3 to 4 h after exercise for exercise-induced increase in glucose uptake indicating a time-dependent course in the activation of exercise induced molecular signaling [36], which may be the reason for the unaltered signaling in measurements 16 and 24 h after exercise termination [33, 34]. Though training intensity and the time point of investigation appear to be important for exercise-induced activation of insulin signaling, there is still a lack of knowledge about the underlying mechanisms of

acute exercise and effects of different training factors, such as modality and intensity, on insulin signaling.

Chronic exercise can also lead to higher rates of tyrosine phosphorylation of key molecules in the insulin signaling cascade in muscle of healthy as well as insulin-resistant individuals [37-39]. A recent exercise study observed enhanced whole-body insulin action and increased Akt and AS160 phosphorylation after 10 weeks of chronic resistance training with exercises for upper and lower body and running endurance training in untrained individuals [39] indicating an independence of exercise modality. Compared to untrained controls, trained humans show increased insulin-stimulated PI3-kinase activation. The positive association between PI3-kinase activation and endurance capacity (VO_{2max}) indicates that regular exercise leads to greater insulin-stimulated IRS-1-associated PI3-kinase activation in human skeletal muscle [23]. This is in line with recent animal studies showing that intense chronic endurance training in mice with a running speed of 20-32 m/min on a treadmill increases total AS160 phosphorylation [40].

AMPK signaling pathway

AMPK is a metabolic master switch regulating several intracellular systems and consists of two catalytic alpha-isoforms: $\alpha 2$ - and $\alpha 1$ -AMPK. AMPK is activated by phosphorylation by kinases such as liver kinase B1 (LKB1) [41] and is regulated by cellular energy demand. Increasing adenosine monophosphate/adenosine triphosphate (AMP/ATP) and creatine/phosphocreatine (Cr/PCr) ratios, reflecting for instance the glucose deprivation state [42], are important stimuli for AMPK activity. In line with this, activation of AMPK is positively associated with an increased skeletal muscle glucose uptake [43].

In obese diabetic and non-diabetic humans, exercise-induced stimulation of the AMPK activity is attenuated, but can be fully activated by exercise with higher intensities of training as compared to healthy lean controls [44, 45]. Acute cycling endurance exercise at a moderate intensity of 50-70% of VO_{2max} increased AMPK activity and resulted in a 2.7-fold increase in mRNA expression of AMPK $\alpha 1$ and AMPK $\alpha 2$ [44, 45].

Activation of AMPK by acute cycling exercise led to an enhanced glucose uptake in human skeletal muscle [46]. AMPK phosphorylation and activity showed an intensity-dependent response pattern. More intense (80% of VO_{2max}) acute cycling endurance exercise with the same amount of energy expenditure (400 kcal) resulted in a higher activation of signal transduction compared to less intense (40% VO_{2max}) endurance exercise [47]. High-intensity interval training consisting of repeated sessions of intense work like all-out sprints for 30 sec (SIT) induces, with a minimum of effort (< 80 kJ total),

an increased phosphorylation of AMPK. Though this kind of training appears to mimic resistance exercise because of the intense, short-term muscle work, phosphorylation and activity of downstream targets linked to hypertrophy like p70 ribosomal S6 kinase and 4E binding protein 1 were unchanged [48] (Table 2).

While some acute exercise studies in animals showed that AMPK-deficient mice and LKB-deficient mice had a normal contraction-induced glucose uptake, which was independent of the knockout of the catalytic alpha-isoforms of AMPK [49, 50], other studies found that pharmacological inhibition of AMPK and LKB activity blunted contraction-induced glucose disposal in animal models by electrical stimulation [51, 52]. LKB1 knock-out in muscle provoked a reduced activity of the AMPK α 2 isoform, and transgenic mice expressing a kinase-dead, dominant negative form of the AMPK α 2 showed also a reduced AMPK activity and blunted glucose uptake. The authors assumed that either the maximal force production was reduced in this muscle, raising the possibility that the defect in glucose transport was due to a secondary decrease in force production and not impaired AMPK α 2 activity or the kinase-dead, dominant negative form of the AMPK α 2 had a negative influence on glucose uptake [51, 52].

Chronic endurance as well as resistance exercise also induces AMPK activation and leads, furthermore, to changes in gene expression favoring GLUT4 translocation. AMPK phosphorylation is more strongly increased after 10 weeks of cycling at 65%-90% of maximum performance (W_{max}) exercise than after 10 weeks of leg-focused resistance training with an intensity of a 4-5 repetition maximum (RM) [8, 53]. In animal studies, chronic treadmill running as well as resistance training in the form of ladder climbing with weights activated AMPK phosphorylation and up-regulated expression of AMPK in rat pancreatic islets and skeletal muscle [54, 55] indicating that AMPK up-regulation is independent of exercise modality in different tissues (Table 2 and 3).

In light of the animal studies showing that AMPK-deficient mice have a normal contraction-induced glucose uptake [49, 50] other molecular pathways, comprising the Ca²⁺/calmodulin signaling pathway, appear to modulate exercise-induced glucose uptake and will be described in the following sections.

Ca²⁺/calmodulin signaling pathway

Changes of the calcium concentration in skeletal muscle cells lead to activation of signaling cascades that influence cellular metabolism including glucose uptake [56]. In diabetes, the calcium- (Ca²⁺) dependent signaling pathway and subsequently glucose uptake are impaired [57]. Genome-wide studies for DNA methylation have shown that

first-degree relatives of patients with diabetes have already altered DNA methylation of genes encoding proteins involved in calcium-dependent signaling compared to healthy individuals without positive family history. However, DNA methylation decreased after 6 months of cycling and aerobic exercise [58].

As result of skeletal muscle contraction, cytosolic Ca^{2+} concentration and consequently the number of Ca^{2+} /calmodulin complexes increase. Further important key players in the Ca^{2+} /calmodulin signaling pathway are the Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinases (CaMKs). These components are critical for exercise-induced glucose uptake [15]. Downstream components of the Ca^{2+} /calmodulin signaling pathway are members of the histone deacetylase (HDAC) family and proteins of the myocyte enhancer factor 2 (MEF2) family leading to an enhanced expression rate of GLUT4 [8].

Ca^{2+} release and phosphorylation of CaMKII after acute endurance cycling exercise depend on training intensity. A matched amount of work with different intensities of 40% and 80% of $\text{VO}_{2\text{max}}$ led to an increase in CaMKII phosphorylation by 84% immediately after high-intensity but not low-intensity cycling endurance exercise indicating that greater force outputs result in enhanced Ca^{2+} /calmodulin signaling [47]. Furthermore, also the duration of endurance exercise affects the Ca^{2+} /calmodulin signaling pathway activity, with higher activity after longer duration. A 90-min acute cycling endurance exercise resulted in a progressive increase of CaMKII activity during exercise peaking at 90 min of training [59]. In line with this, a recent study comparing acute HIT cycling with traditional continuous cycling exercise showed a marked increase of CaMKII activity by HIT despite the same amount of total work after 30 min of 70% W_{max} [60] (Table 2).

In accordance with the acute exercise studies, a recent animal study showed that chronic endurance training on a treadmill increased the phosphorylation of CaMKII in pancreatic islets of rats in a dose-response manner [55].

In experimental mouse studies, incubation with the Ca^{2+} /calmodulin inhibitor KN-93 decreased skeletal muscle glucose transport [61] and inhibited electrical contraction-induced CaMKII phosphorylation [62]. In addition to the decrease of contraction-induced glucose uptake via electrical stimulation, inhibition of CaMKII resulted in an increase of AMPK activity in a recent mice study, pointing to overlapping mechanisms between these two key signaling pathways: the Ca^{2+} /calmodulin signaling pathway and the AMPK-signaling pathway [63]. Another key player in the context of glucose uptake-related signaling is the protein kinase mammalian target of rapamycin (mTOR) that will be addressed in the following section.

Mammalian target of rapamycin /serine kinase 6 (mTOR/p70^{S6K}) pathway

MTOR is a serine/threonine protein kinase that integrates diverse environmental cues by translating them into appropriate cellular responses. Disrupting the mTOR signaling pathway causes a decrease in glucose uptake in multiple cell types such as brain, muscle and adipose tissue [64-66] and can lead to insulin resistance [67].

High-force stimuli like resistance training lead to muscle adaptation preparing skeletal muscle for more intensive stress. This muscle adaptation which appears to be dysregulated in an insulin-resistant and diabetic state is initiated by the activation of the mTOR/p70^{S6K} pathway [68-70]. This protein complex activates signaling cascades including binding proteins (eIF4E), initiation factors (4E-BP1), and elongation factors (eEF2) leading to protein synthesis and subsequently to cellular hypertrophy [71]. MTOR also stimulates focal adhesion kinases (FAK) and increases FAK-phosphotransferase activity in order to activate muscle protein synthesis [72]. This adaptation is related to the intensity of the muscle contraction, increasing with higher training load. Acute cycling exercise of 70% of VO_{2max} as well as leg-specific strength exercises of 70% of 1-RM increased mTOR phosphorylation. In particular, resistance training leads to higher activation of mTOR signaling compared to traditional endurance exercise despite a huge difference in workload (660 vs. 130 kcal) [53, 73-75].

Protein synthesis is regulated, in particular, by contraction-induced activation of the multiprotein complex mTORC1. This protein complex functions as a sensor or control unit which regulates the translation of proteins by assessing the cellular environment for optimal conditions and initiating translation of mRNA. Besides physical activity, potent stimulators of the mTOR/S6K pathway are insulin, insulin-like growth factor (IGF-1), cytokines like IL-6, sufficient amino acid levels in skeletal muscle and full energy depots [76].

During acute endurance as well as resistance exercise, mTOR signaling is inhibited via AMPK phosphorylation and signaling to suppress high-energy demanding procedures such as protein synthesis [77-79]. However post-exercise, muscle protein synthesis increases in parallel to the activation of Akt/PKB (protein kinase B), mTOR, S6K and eEF2.

One bout of intense treadmill walking at 70% of HR_{max} for 45 min in untrained old men as well as 70% of VO_{2max} of one leg exercise for 60 min in untrained healthy young men led to significant activation of the insulin signaling as well as of the mTOR/SK6 pathway [80, 81]. In line with this, recent exercise studies showed that acute cycling-based HIT or intense leg-specific strength training [77] activate the mTOR signaling pathway in human muscle [75, 82]. Exercise-induced activation of mTOR signaling in leg-specific endurance

and resistance training appears to be time-dependent with a continuous increase after termination of physical activity [77, 80]. In line with the human studies, mTOR signaling was up-regulated in acute exercise studies in animals comprising treadmill running and electrical stimulation, with a time-dependent answer after exercise termination [83] (Table 2 and 3).

Chronic exercise studies also demonstrate that long-term leg-specific resistance training with 4-5-RM in sedentary individuals and high intensity cycling with 70-85% of HR_{max} in untrained controls can activate the mTOR signaling pathway in human muscle [53, 74]. These results underline that the activation of mTOR signaling may be independent of exercise type as well as training history. Besides mTOR, there are other important downstream targets modulating glucose uptake that will be addressed in the following section.

Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1), TBC1 domain family member 1 and 2 (TBC1D1/2) and Akt substrate of 160 kDa (AS160)

The proteins AS160, TBC1D1/2 and Rac1 are involved in insulin- as well as contraction-induced glucose uptake [84, 85] and are, therefore, points of convergence of these two pathways. These downstream targets are altered in an insulin-resistant or diabetic state showing a reduced signaling activity [86-90].

Acute endurance exercise studies in untrained and trained humans showed an increase in phosphorylation of TBC1D1/4 and AS160 in skeletal muscle in the first 4 hours after cycling and specific one-leg endurance exercise, especially under long-term training conditions with a training duration of at least 60 min at 65% VO_{2max} [25, 91-93]. In line with these human studies, animal studies found that contraction-induced glucose uptake by electrical stimulation was also modulated by an increase in phosphorylation of AS160 and TBC1D1 proteins [94] (Table 2 and 3).

Rac1, a key downstream target in the regulation of glucose uptake, was shown to modulate exercise- and insulin-stimulated GLUT4 translocation in human muscle, with an intensity-dependent response pattern, as shown in murine muscle [95, 96]. Animals were exercised at their 50% and 70% maximum running speed over 30 min on a treadmill, and the higher intensity program resulted in a larger increase of Rac1 activation. Given that the total amount of work differed between both measurements, the results are hard to interpret. The larger improvement may result from the higher intensity or from the greater amount of exercise. A future study comprising an alternative training protocol with identical energy expenditure but different intensities would help to clarify the role of exercise intensity in

this context. Furthermore, in RAC1-deficient mice, GLUT4 translocation as well as glucose uptake decreased after acute electrical stimulated muscle contraction and insulin infusion as a sign of an inhibited signaling capacity [96, 97].

Glucose uptake as well as insulin signaling are influenced by inflammatory processes and specific cytokines [2]. The following section aims at shedding some light on the impact of inflammatory signaling on exercise-stimulated glucose uptake and insulin signaling.

Inflammation-associated signaling pathways and key players

I κ B kinase/nuclear factor kappa B pathway (IKK/NF- κ B)

Different environmental influences, e.g. certain pathogens, can activate molecular signaling cascades leading to an inflammatory response mediated by the IKK/NF- κ B pathway. Recognizing receptors are, in particular, Toll-like receptors (TLRs). TLR4 plays a key role in the activation of the pro-inflammatory NF- κ B pathway. TLRs interact with pathogen-associated molecules, resulting in an activation of downstream signaling proteins, e.g. MyD88 [98], and subsequently an immune reaction via cytokine release, e.g. of IL-6 and TNF- α from adipose tissue. The adapter protein MyD88 also activates other inflammation-associated signaling pathways like MAPK signaling as described below in more detail [99]. TLRs are expressed on macrophages, which can be subdivided into pro-inflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages. Exercise studies have shown that physical activity modulates TLR-dependent pathways [2]. As a result, acute as well as chronic exercise can lead to reduced TLR expression [100] and phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in adipose tissue of obese mice [101].

Cytokines like IL-6 or agents comprising microbial components trigger signaling cascades that converge in the activation of I κ B kinase (IKK) enzyme complex and subsequently in a translocation of the protein complex NF- κ B into the nucleus. This results in transcription of target genes for inflammatory immune reaction including cytokines like IL-6, TNF- α and IL-15 [102]. Chronic activation of the NF- κ B pathway contributes to insulin resistance and muscle wasting. Especially in type 2 diabetes, human muscle is characterized by an increased activity of this pathway [103].

Human and animal exercise studies have shown that acute as well as chronic exercise can reduce the activation of the IKK/NF- κ B pathway. This attenuation of the inflammatory signaling was independent of the exercise modality, age and training status [103-109] (Table 4 and 5).

During acute physical activity with a sufficient load, muscle contraction induces a marked increase of IL-6 expression in skeletal muscle, but also suppresses IL-6 production in

adipose tissue [110]. Increasing energy demands due to prolonged or intense acute training like marathon running or cycling at 88% of VO_{2max} [111-113] as well as shrinking depots of muscle glycogen [114] accelerate the increase of IL-6 plasma levels. Interestingly, a recent work from Castellani et al. showed that exercise induces also a specific increase of IL-6 in adipose tissue which occurred more rapidly in adipose tissue from trained mice in comparison to untrained mice when exercised at the same relative running speed on a treadmill. The authors speculated that the increase of IL-6 would be needed for the provision of lipids to the muscle and liver [115]. In line with this, Macpherson et al. showed an increasing IL-6 and decreasing M1 macrophages content in inguinal adipose tissue and an improved insulin action after an acute bout of treadmill running exercise in obese mice [116]. In line with the results of the acute exercises studies, chronic exercise also led to decreased activity of the IKK/NF- κ B pathway after 8 weeks of cycling exercise at 70% of VO_{2max} and intense whole body-strength exercise with 50-80% of 1-RM [103, 106] (Table 4 and 5). Accordingly, a decreased plasma IL-6 concentration at rest as well as in response to chronic exercise appears to characterize a normal training adaptation [111]. The transient rise in IL-6 also appears to be responsible for the production of anti-inflammatory mediators like IL-10 or IL-1 receptor antagonist (IL-1RA). Especially IL-1RA prevents inflammatory processes by blocking signal transduction of the pro-inflammatory IL-1 and creates also an anti-inflammatory balance to the proinflammatory cytokine IL-1 β [117-119]. Furthermore, elevated levels of IL-6 from skeletal muscle stimulate an anti-inflammatory signaling cascade that inhibits the secretion of pro-inflammatory cytokines like TNF- α or IL-1 β , suppress the secretion of the acute-phase reactant C-reactive protein (CRP) from the liver, a general and unspecific marker for systemic inflammation [118, 119], down-regulate monocyte TLR expression at both mRNA and cell surface protein levels, and finally inhibit the IKK/NF- κ B pathway [104-106]. Besides the TLR family, there are other receptor proteins like NOD-like receptors initiating inflammatory processes and subsequently modulating glucose uptake-related signaling which will be discussed in the following section.

Inflammasome pathway

The NOD-like receptor family (NLR) is of key importance in the innate immune system. NLRs are responsible for recognizing pathogen and danger-associated molecular patterns. In response to stress signals, NLRs activate the inflammasome pathway which forms a multi-protein complex [2]. Participating components of inflammasome complexes are NLRs, neutrophilic alkaline phosphatases (NALPs), apoptosis-associated speck-like

protein (ASC) and caspase-1. After its formation, this oligomer converts pro-inflammatory cytokines into active forms such as IL-1 β . Increasing IL-1- β levels have been hypothesized to play a role in the progression of type 2 diabetes and its complications because its activity stimulates inflammatory processes leading to cell damage and apoptosis, in particular in pancreatic β -cells. Furthermore, IL-1 β inhibits proximal and distal insulin signaling and mediates inter-organ crosstalk between adipocytes and the liver, contributing to systemic inflammation [2, 120-122].

A recent review reported that chronic endurance and resistance training in mice decrease NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) mRNA levels accompanied by reduced IL-18 levels, reflecting diminished activity of the NLR/inflammasome pathway [2]. IL-18 expression decreases under chronic intense endurance exercise conditions with sports like rowing, running or cycling with an intensity which is at 70% of VO_{2max} in humans [123, 124]. Only chronic training conditions, but not acute exercise, appear to reduce IL-18 mRNA expression [124]. In line with this, a recently published animal study with chronic treadmill running as endurance exercise and isometric strength training as resistance training showed a decrease of IL-18 expression in adipose tissue and plasma levels [125] (Table 5).

So far, there are no human exercise studies which measured acute or chronic effects of physical activity on the upstream elements of the inflammasome pathway. Further mechanistic studies are, therefore, needed to better understand the role of the inflammasome in the anti-inflammatory response to exercise. In contrast, the role of the C-Jun N-terminal kinase (JNK)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in the modulation of exercise-dependent effects on glucose uptake and inflammatory response has been investigated by several animal as well as human studies.

C-Jun N-terminal kinase (JNK)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway

Lipid accumulation in adipocytes, endoplasmic reticulum (ER) stress as well as a NF- κ B dependent cytokine release activate the JNK/MAPK pathway [102, 126]. This activation results in the serine phosphorylation of IRS-1 and the phosphorylation of the c-Jun component of activator protein-1 (AP-1). The phosphorylation of serine residues in insulin receptor substrate-1 lead to an impairment in the ability of IRS-1 to activate downstream phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathways which may cause insulin resistance [127-129]. AP-1 is a transcription factor that mediates the gene expression of many cytokines. Subsequently, the JNK pathway leads to an inflammatory reaction, especially to TNF- α and IL-6 release [102]. JNKs are divided into 3 isoforms and belong to the MAPK

family. The MAPK family comprises extracellular regulated kinases (ERKs), JNKs and p38, and mediates cell growth, differentiation, hypertrophy, apoptosis and inflammation [126]. Furthermore, oxidative stress following reactive oxygen species (ROS) production induces JNKs and p38 MAPK activation reflecting an important immune defense mechanism [130]. JNK activation by skeletal muscle contraction is also associated with an increase in muscle IL-6 mRNA expression in mice acutely after endurance exercise in form of treadmill running [131].

Exercise studies in human and animal models showed that the JNK/MAPK pathway is activated in a dose-response pattern. Especially very intense acute exercise like marathon running or cycling at 70% of VO_{2max} and intense dynamic pull exercise as resistance training with an one-repetition maximum (1-RM) of 85% stimulate JNK signaling in skeletal muscle [132-134], independently of training modality. JNK activation results, as a physiological mechanism, in DNA repair and muscle regeneration [135]. In contrast, a recent animal study has shown that acute long-term exercise by swimming for 180 min reduces JNK phosphorylation and improves insulin signaling and sensitivity in adipose tissue from obese rat [109]. In particular, chronic endurance exercise in form of swimming and treadmill running contributes to a reduction in JNK phosphorylation and improves insulin signaling and sensitivity in adipose and hepatic tissue from obese rats [107-109, 136].

Inflammatory signaling pathways are associated with insulin resistance and impaired glucose uptake, whereas adiponectin is an important, though controversially discussed counterpart being positively associated with insulin sensitivity. This adipokine will be discussed in the following section.

Adiponectin

Adiponectin, an adipokine which is primarily released by white adipose tissue (WAT), appears to be a key player in glucose metabolism at least in rodents, whereas its relevance in humans is somewhat less clear [6]. The secreted adiponectin binds to its receptors AdipoR1 and AdipoR2 and activates AMPK, p38 MAPK and peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR- α) following adaptor protein 1 (APPL1) release in skeletal muscle and liver [137]. As a result, adiponectin positively affects metabolism by increasing fatty acid oxidation and glucose uptake in muscle. Furthermore, it plays a critical role in the crosstalk between different insulin-sensitive tissues [138-139]. Adiponectin levels are decreased in patients with diabetes and low adiponectin levels are associated with insulin

resistance and obesity [140, 141]. Recent mouse studies showed that pharmacological adiponectin agonists improve insulin sensitivity and other health-related parameters [142]. Only a limited number of acute exercise intervention studies focused on changes of adiponectin levels. In one study, circulating adiponectin levels increased 30 min after endurance exercise in the recovery phase [5]. The currently available data indicate that adiponectin levels change in dependence of exercise intensity, showing an increasing level by enhanced training intensity of 76 % VO_{2max} in trained rowing athletes [143], whereas moderate and long-lasting cycling at 50% of VO_{2max} for 120 min did not acutely increase adiponectin levels in trained individuals immediately after exercise [144] (Table 4). Conflicting results were also observed under chronic exercise conditions. More intense endurance exercise in form of cycling and brisk walking at 70% of VO_{2max} resulted in increases of adiponectin levels [145, 146]. Overweight and age seem to reduce the response of adiponectin to exercise [147]. In line with this, Simpson and Singh reported in their review that adiponectin expression levels are increased under high-intensity exercise conditions [148], regardless of training modality in untrained young lean or obese individuals, after chronic whole body strength training or jogging [149, 150]. In line with this, Cho et al. showed that 40 minutes of HIT exercise on treadmill prevent the down-regulation of AdipoR1 which was caused by a high fat diet in sedentary control animals [151] indicating the importance of intense training for the potential role of adiponectin. In contrast, untrained and trained adiponectin knockout mice (AdKO) significantly increased glucose tolerance and insulin sensitivity after 8 weeks of treadmill running suggesting the presence of an unknown compensatory mechanism [40]. A recent meta-analysis found that chronic exercise did not significantly increase adiponectin levels. However, in subgroup analyses, all modalities tended to increase adiponectin. The lack of statistical power due to small group sizes may have contributed to the overall null-finding [3]. In contrast, lifestyle interventions with unstructured exercise alone or in combination with weight-reducing diet can positively influence adiponectin plasma levels [152]. Weight loss is an important factor contributing to increases in plasma levels of adiponectin [153-155]. In conclusion, the impact of exercise on adiponectin levels needs further clarification. With respect to chronic effects it is important to investigate to what extent exercise effects on adiponectin may be mediated by weight loss.

Exercise, inflammation and insulin signaling

Circulating serum or plasma levels of cytokines are strongly linked with the onset of type 2 diabetes [156-158]. The stimulation of inflammatory signaling cascades can lead to

interference with the insulin signaling pathway [2]. During exercise, acute effects on cytokine regulation comprise an upregulation of both (i) pro-inflammatory cytokines (e.g. TNF- α , IL-1 β , IL-6) and (ii) anti-inflammatory cytokines (IL-1RA, IL-10) [159].

Long-term effects of physical exercise are known to reduce markers of inflammation by decreasing adipocytokine production and cytokine release from skeletal muscle [160-162]. The relationship between glucose uptake and adiponectin, IL-6 and TNF- α is shown in Fig. 1.

The mechanistic impact of inflammation on insulin signaling has been studied for several cytokines. Currently available data suggest that TNF- α plays a direct role in the development of insulin resistance by decreasing glucose uptake into adipocytes via suppression of insulin receptor activity, AMPK activation and down-regulation of GLUT4 expression [162-165]. Acute exercise did not change the expression pattern of TNF- α [166], whereas the increase of TNF- α during high intense physical activity like marathon running appears to be a response to muscle damage [114, 167-169]. Large cohort studies show that physical activity or chronic endurance exercise in form of walking reduce systemic subclinical inflammation [149] and the impact of exercise rises in a dose-response pattern regulated by frequency and intensity, but inflammation remains unchanged when exercise intensity was only moderate [106, 170-172]. A moderate community-based walking program with 3000 steps more per day did not change TNF- α plasma levels [172] and a chronic resistance training with only 2 units per week of only 3 sets of 3 exercises had also no impact on TNF- α protein content. In line with this, TNF- α plasma levels were reduced by a high-intensity chronic resistance training, even though fat mass has not changed [173]. Also animal studies show that chronic exercise training, in particular endurance training like treadmill running, can reduce TNF- α levels [101].

IL-6 is another important protein in this context and is expressed by several tissues. As a myokine, muscle-derived IL-6 is acutely up-regulated during exercise exposure [159] and mediates a physiological crosstalk with WAT and liver in order to regulate glucose metabolism [156]. However, long-term effects of regular exercise show marked decreases of IL-6 levels [119]. The role of IL-6 is complex, as also evident by its diverse effects on molecular signaling. In adipose tissue, IL-6 mediates inflammatory processes and causes insulin resistance by down-regulating GLUT4 and IRS-1 expression [102]. Furthermore, increasing IL-6 levels block PI3-K, another key player in insulin signaling, and induce TLR4 gene expression leading to enhanced inflammatory processes [174, 175]. In addition, IL-6 induces the downstream NF- κ B signaling pathway which impairs insulin signaling and subsequently induces insulin resistance in insulin-dependent tissues of obese humans

and animals [2]. In particular, IL-6 and liver interact in the context of exercise. A human exercise study with long-term cycling has shown that contraction-induced IL-6 release increased endogenous glucose production (EGP), thus underlining the importance of IL-6 for glucose homeostasis [176].

Experimental studies using mouse models yielded controversial findings. IL-6-deficient mice can develop a glucose-intolerant and insulin-resistant state indicating that balanced IL-6 levels have a positive effect on glucose uptake. Furthermore, mouse studies showed that circulating IL-6 levels increase glucose uptake and improve insulin sensitivity in skeletal muscle via AMPK activation [177].

Besides, the inflammasome pathway downregulates insulin signaling. The inflammasome pathway which is part of the innate immune system converts pro-inflammatory cytokines into active forms such as IL-1 β or IL-18 which are decreased in their levels after chronic exercise [2]. Important pro-inflammatory chemokines which are influenced by exercise are interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Both cytokines slightly increase after acute exercise, however, their circulating levels decrease after chronic exercise in human as well as animal model exhibiting an improved inflammation status [102, 116, 119, 156], as shown in Table 1.

Conclusions

Exercise is an important cornerstone in the prevention and treatment of metabolic disorders. Acute and chronic exercise activates different molecular signaling pathways that can counteract defects in signaling and associated metabolic processes (Table 1). Exercise interventions have shown that physical activity can increase GLUT4 protein expression and translation by activation of different molecular signaling pathways irrespective of the exercise modality. AMPK and Ca²⁺/calmodulin signaling pathways show a dose-response pattern and increase their activity with increasing intensity despite equal work rate in kcal when compared to less intense exercise.

The key players mTOR, AS160, TBC1D1/4 and Rac1 can be activated by exercise. Human exercise studies have demonstrated that acute and chronic physical activity, regardless of training modality, leads to increases in their activity and finally to improved glucose uptake. The change in activity reflects a dose-response pattern. MTOR and AS160 also exhibit a continuous time-dependent increase.

Metabolic disorders are accompanied by activated inflammation-related signaling pathways which result in elevated cytokine release. Pro-inflammatory immune mediators, like IL-1 β , IL-6 or TNF- α , are important factors in the development of insulin resistance.

Their expression is modulated by physical activity. In particular, chronic endurance and resistance training and high training intensity improve glucose uptake which is associated in the long term with decreased secretion of pro-inflammatory cytokines and increased release of anti-inflammatory proteins such as adiponectin.

In summary, the current literature points to a higher efficiency of more intense exercise because of a dose-response relationship regulating metabolic improvements. However, more high-quality exercise interventions as well as mechanistic studies have to be performed to fully understand the molecular mechanisms contributing to metabolic improvements.

Open questions

Despite the high number of studies on exercise interventions and underlying mechanisms that have been conducted, we are far from understanding the details mediating the effects of exercise on glucose uptake. Single key players in this field were identified over time and confirmed with mechanistic human and animal studies. So far, there is still a lack of knowledge about the underlying mechanisms of exercise-induced glucose uptake in regard to training factors, such as point of termination or intensity, especially in proximal insulin signaling. When interpreting the responses to training, it is important to know, in particular when dealing with the issue of glucose uptake and related signaling pathways, when relative to the last bout, and preferably the last two bouts, the samples were collected to distinguish between acute and chronic training effects. Furthermore, exercise exposure can be considered the combined responses to intensity, bout duration and bout frequency, where the product is usually considered to be total amount like total energy expenditure, but only a small number of intervention studies controlled for total work.

In regard to the key players of molecular signaling, the interplay of interacting pathways, such as the Ca²⁺/calmodulin signaling pathway and the AMPK pathway, is still elusive. The inflammatory signaling pathways involving IKK/NF-κB and the inflammasome have not been sufficiently characterized in the context of the influence of acute as well as chronic exercise. The controversial results of the adiponectin exercise studies highlight potential species differences between men and mice and merit more mechanistic studies.

Furthermore, there is an intense need to detect to what extent the effects of physical exercise are independent of or explained by weight loss or change in body composition. Some of these questions require larger sample sizes and higher statistical power to quantify effects, but also standardized methods for molecular measurements and high-quality study plans considering potential confounders.

References

1. Ardisson Korat AV, Willett WC, Hu FB. Diet, lifestyle, and genetic risk factors for type 2 diabetes: a review from the Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2, and Health Professionals' Follow-up Study. *Curr Nutr Rep* 2014; 3: 345-354
2. Ringseis R, Eder K, Mooren FC, Krüger K. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2015; 21: 58-68
3. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, Tsujii S, Ishii H. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2014; 63: 431-440
4. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 93: 788-796
5. Martin IK, Katz A, Wahren J. Splanchnic and muscle metabolism during exercise in NIDDM patients. *Am J Physiol* 1995; 269: 583-590
6. Passos MC, Gonçalves MC. Regulation of insulin sensitivity by adiponectin and its receptors in response to physical exercise. *Horm Metab Res* 2014; 46: 603-608
7. Simoneau JA, Veerkamp JH, Turcotte LP, Kelley DE. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *FASEB J* 1999; 13: 2051-2060
8. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab* 2013; 17: 162-184
9. Gosselin LE, Kozlowski KF, DeVinney-Boymel L, Hambridge C. Metabolic response of different high-intensity aerobic interval exercise protocols. *J Strength Cond Res* 2012; 26: 2866-2871
10. Silva JR, Nassis GP, Rebelo A. Strength training in soccer with a specific focus on highly trained players. *Sports Med Open* 2015; 1: 1
11. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 438-445
12. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 93: 788-796
13. Roden M. Exercise in type 2 diabetes: to resist or to endure? *Diabetologia* 2012; 55: 1235-1239
14. Röckl KS, Witczak CA, Goodyear LJ. Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB Life* 2008; 60: 145-153.

15. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ* 2014; 38: 308-314
16. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia* 2000; 43: 821-835
17. Björnholm M, Kawano Y, Lehtihet M, Zierath JR. Insulin receptor substrate-1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase activity in skeletal muscle from NIDDM subjects after in vivo insulin stimulation. *Diabetes* 1997; 46: 524-527
18. Krook A, Roth RA, Jiang XJ, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Insulin-stimulated Akt kinase activity is reduced in skeletal muscle from NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 47: 1281-1286
19. Ryder JW, Yang J, Galuska D, Rincón J, Björnholm M, Krook A, Lund S, Pedersen O, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR, Holman GD. Use of a novel impermeable biotinylated photolabeling reagent to assess insulin- and hypoxia-stimulated cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49: 647-654
20. Zierath JR, He L, Gumà A, Odegaard Wahlström E, Klip A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1180-1189
21. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawat T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-320
22. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996; 335: 1357-1362
23. Kirwan JP, del Aguila LF, Hernandez JM, Williamson DL, O'Gorman DJ, Lewis R, Krishnan RK. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 88: 797-803
24. Howlett KF, Sakamoto K, Yu H, Goodyear LJ, Hargreaves M. Insulin-stimulated insulin receptor substrate-2-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity is enhanced in human skeletal muscle after exercise. *Metabolism* 2006; 55: 1046-1052
25. Deshmukh A, Coffey VG, Zhong Z, Chibalin AV, Hawley JA, Zierath JR. Exercise-induced phosphorylation of the novel Akt substrates AS160 and filamin A in human skeletal muscle. *Diabetes* 2006; 55: 1776-1782
26. Maarbjerg SJ, Sylow L, Richter EA. Current understanding of increased insulin sensitivity after exercise - emerging candidates. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 202: 323-335

27. Sylow L, Kleinert M, Pehmøller C, Prats C, Chiu TT, Klip A, Richter EA, Jensen TE. Akt and Rac1 signaling are jointly required for insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle and downregulated in insulin resistance. *Cell Signal*. 2014; 26: 323-331
28. Castorena CM, Arias EB, Sharma N, Cartee GD. Postexercise improvement in insulin-stimulated glucose uptake occurs concomitant with greater AS160 phosphorylation in muscle from normal and insulin-resistant rats. *Diabetes* 2014; 63: 2297-2308
29. Sakamoto K, Hirshman MF, Aschenbach WG, Goodyear LJ. Contraction regulation of Akt in rat skeletal muscle. *J Biol Chem* 2002; 277: 11910-11917
30. Wojtaszewski JF, Higaki Y, Hirshman MF, Michael MD, Dufresne SD, Kahn CR, Goodyear LJ. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. *J Clin Invest* 1999; 104: 1257-1264
31. Treadway JL, James DE, Burcel E, Ruderman NB. Effect of exercise on insulin receptor binding and kinase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1989; 256: 138-144
32. Goodyear LJ, Giorgino F, Balon TW, Condorelli G, Smith RJ. Effects of contractile activity on tyrosine phosphoproteins and PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995; 268: 987-995
33. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, Glund S, Chibalin AV, Zierath JR, Nolan JJ. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2983-2992
34. Wadley GD, Konstantopoulos N, Macaulay L, Howlett KF, Garnham A, Hargreaves M, Cameron-Smith D. Increased insulin-stimulated Akt pSer473 and cytosolic SHP2 protein abundance in human skeletal muscle following acute exercise and short-term training. *J Appl Physiol (1985)* 2007; 102: 1624-1631
35. Wojtaszewski JF, Hansen BF, Gade, Kiens B, Markuns JF, Goodyear LJ, Richter EA. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes* 2000; 49: 325-331
36. Frøsig C, Richter EA. Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 15-20
37. Frøsig C, Rose AJ, Treebak JT, Kiens B, Richter EA, Wojtaszewski JF. Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160. *Diabetes* 2007; 56: 2093-2102

38. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 294-305
39. Consitt LA, Van Meter J, Newton CA, Collier DN, Dar MS, Wojtaszewski JF, Treebak JT, Tanner CJ, Houmard JA. Impairments in site-specific AS160 phosphorylation and effects of exercise training. *Diabetes* 2013; 62: 3437-3447
40. Ritchie IR, Wright DC, Dyck DJ. Adiponectin is not required for exercise training-induced improvements in glucose and insulin tolerance in mice. *Physiol Rep* 2014; 2
41. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1alpha regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E145-161
42. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005; 1: 15-25
43. Kemp BE, Mitchelhill KI, Stapleton D, Mitchell BJ, Chen ZP, Witters LA. Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 22-25
44. Musi N, Fujii N, Hirshman MF, Ekberg I, Fröberg S, Ljungqvist O, Thorell A, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes* 2001; 50: 921-927
45. Sriwijitkamol A, Coletta DK, Wajcberg E, Balbontin GB, Reyna SM, Barrientes J, Eagan PA, Jenkinson CP, Cersosimo E, DeFronzo RA, Sakamoto K, Musi N. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes* 2007; 56: 836-848
46. Benziane B, Burton TJ, Scanlan B, Galuska D, Canny BJ, Chibalin AV, Zierath JR, Stepto NK. Divergent cell signaling after short-term intensified endurance training in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 1427-1438
47. Egan B, Carson BP, Garcia-Roves PM, Chibalin AV, Sarsfield FM, Barron N, McCaffrey N, Moyna NM, Zierath JR, O'Gorman DJ. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol* 2010; 588: 1779-1790
48. Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)* 2009; 106: 929-934

49. Fujii N, Hirshman MF, Kane EM, Ho RC, Peter LE, Seifert MM, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase α 2 activity is not essential for contraction- and hyperosmolarity-induced glucose transport in skeletal muscle. *J Biol Chem* 2005; 280: 39033-39041
50. Jeppesen J, Maarbjerg SJ, Jordy AB, Fritzen AM, Pehmøller C, Sylow L, Serup AK, Jessen N, Thorsen K, Prats C, Qvortrup K, Dyck JR, Hunter RW, Sakamoto K, Thomson DM, Schjerling P, Wojtaszewski JF, Richter EA, Kiens B. LKB1 regulates lipid oxidation during exercise independently of AMPK. *Diabetes* 2013; 62: 1490-1499
51. Lefort N, St-Amand E, Morasse S, Côté CH, Marette A. The alpha-subunit of AMPK is essential for submaximal contraction-mediated glucose transport in skeletal muscle in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 1447-1454
52. Sakamoto K, McCarthy A, Smith D, Green KA, Grahame Hardie D, Ashworth A, Alessi DR. Deficiency of LKB1 in skeletal muscle prevents AMPK activation and glucose uptake during contraction. *EMBO J* 2005; 24: 1810-1820
53. Vissing K, McGee S, Farup J, Kjølhede T, Vendelbo M, Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. *Scand J Med Sci Sports* 2013; 23: 355-366
54. Luo L, Lu AM, Wang Y, Hong A, Chen Y, Hu J, Li X, Qin ZH. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats. *Exp Gerontol* 2013; 48: 427-436
55. Calegari VC, Zoppi CC, Rezende LF, Silveira LR, Carneiro EM, Boschero AC. Endurance training activates AMP-activated protein kinase, increases expression of uncoupling protein 2 and reduces insulin secretion from rat pancreatic islets. *J Endocrinol* 2011; 208: 257-264
56. Park DR, Park KH, Kim BJ, Yoon CS, Kim UH. Exercise ameliorates insulin resistance via Ca^{2+} signals distinct from those of insulin for GLUT4 translocation in skeletal muscles. *Diabetes* 2015; 64: 1224-1234
57. Lanner JT, Bruton JD, Katz A, Westerblad H. Ca^{2+} and insulin-mediated glucose uptake. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 339-345
58. Nitert MD, Dayeh T, Volkov P, Elgzyri T, Hall E, Nilsson E, Yang BT, Lang S, Parikh H, Wessman Y, Weishaupt H, Attema J, Abels M, Wierup N, Almgren P, Jansson PA, Rönn T, Hansson O, Eriksson KF, Groop L, Ling C. Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 3322-3332

59. Rose AJ, Kiens B, Richter EA. Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase expression and signalling in skeletal muscle during exercise. *J Physiol* 2006; 574: 889-903
60. Combes A, Dekerle J, Webborn N, Watt P, Bougault V, Daussin FN. Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and CaMKII phosphorylation in human skeletal muscle. *Physiol Rep* 2015; 3
61. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes* 2004; 53: 330-335
62. Witczak CA, Fujii N, Hirshman MF, Goodyear LJ. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase- α regulates skeletal muscle glucose uptake independent of AMP-activated protein kinase and Akt activation. *Diabetes* 2007; 56: 1403-1409
63. Witczak CA, Jessen N, Warro DM, Toyoda T, Fujii N, Anderson ME, Hirshman MF, Goodyear LJ. CaMKII regulates contraction- but not insulin-induced glucose uptake in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: 1150-1160
64. Rashmi R, DeSelm C, Helms C, Bowcock A, Rogers BE, Rader JL, Grigsby PW, Schwarz JK. AKT inhibitors promote cell death in cervical cancer through disruption of mTOR signaling and glucose uptake. *PLoS One* 2014; 9: e92948
65. Buller CL, Loberg RD, Fan MH, Zhu Q, Park JL, Vesely E, Inoki K, Guan KL, Brosius FC 3rd. A GSK-3/TSC2/mTOR pathway regulates glucose uptake and GLUT1 glucose transporter expression. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295: C836-843
66. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, Eriksson JW. mTOR inhibition with rapamycin causes impaired insulin signalling and glucose uptake in human subcutaneous and omental adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355: 96-105
67. Kleinert M, Sylow L, Fazakerley DJ, Krycer JR, Thomas KC, Oxbøll AJ, Jordy AB, Jensen TE, Yang G, Schjerling P, Kiens B, James DE, Ruegg MA, Richter EA. Acute mTOR inhibition induces insulin resistance and alters substrate utilization in vivo. *Mol Metab* 2014; 3: 630-641
68. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J. MTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 945-957
69. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, Zlotchenko E, Scrimgeour A, Lawrence JC, Glass DJ, Yancopoulos GD. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 1014-1019

70. Katta A, Kakarla S, Wu M, Paturi S, Gadde MK, Arvapalli R, Kolli M, Rice KM, Blough ER. Altered regulation of contraction-induced Akt/mTOR/p70S6k pathway signaling in skeletal muscle of the obese Zucker rat. *Exp Diabetes Res* 2009; 2009: 384683
71. Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23: 160-170
72. Klossner S, Durieux AC, Freyssenet D, Flueck M. Mechano-transduction to muscle protein synthesis is modulated by FAK. *Eur J Appl Physiol* 2009; 106: 389-398
73. Philp A, Hamilton DL, Baar K. Signals mediating skeletal muscle remodeling by resistance exercise: PI3-kinase independent activation of mTORC1. *J Appl Physiol (1985)* 2011; 110: 561-568
74. Stuart CA, Howell ME, Baker JD, Dykes RJ, Duffourc MM, Ramsey MW, Stone MH. Cycle training increased GLUT4 and activation of mammalian target of rapamycin in fast twitch muscle fibers. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 96-106
75. Camera DM, Edge J, Short MJ, Hawley JA, Coffey VG. Early time course of Akt phosphorylation after endurance and resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1843-52
76. Huang K, Fingar DC. Growing knowledge of the mTOR signaling network. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 36: 79-90
77. Dreyer HC, Fujita S, Cadenas JG, Chinkes DL, Volpi E, Rasmussen BB. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J Physiol* 2006; 576: 613-624
78. Thomson DM, Fick CA, Gordon SE. AMPK activation attenuates S6K1, 4E-BP1, and eEF2 signaling responses to high-frequency electrically stimulated skeletal muscle contractions. *J Appl Physiol (1985)* 2008; 104: 625-632
79. Inoki K, Ouyang H, Zhu T, Lindvall C, Wang Y, Zhang X, Yang Q, Bennett C, Harada Y, Stankunas K, Wang CY, He X, MacDougald OA, You M, Williams BO, Guan KL. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell* 2006; 126: 955-968
80. Mascher H, Ekblom B, Rooyackers O, Blomstrand E. Enhanced rates of muscle protein synthesis and elevated mTOR signalling following endurance exercise in human subjects. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 202: 175-184
81. Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Drummond MJ, Glynn EL, Sattler FR, Volpi E. Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes* 2007; 56: 1615-1622

82. Pugh JK, Faulkner SH1, Jackson AP1, King JA1, Nimmo MA. Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. *Physiol Rep* 2015; 3. pii: e12364
83. Edgett BA, Fortner ML, Bonen A, Gurd BJ. Mammalian target of rapamycin pathway is up-regulated by both acute endurance exercise and chronic muscle contraction in rat skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013; 38: 862-869
84. Kramer HF, Witczak CA, Taylor EB, Fujii N, Hirshman MF, Goodyear LJ. AS160 regulates insulin- and contraction-stimulated glucose uptake in mouse skeletal muscle. *J Biol Chem* 2006; 281: 31478-31485
85. Vichaiwong K, Purohit S, An D, Toyoda T, Jessen N, Hirshman MF, Goodyear LJ. Contraction regulates site-specific phosphorylation of TBC1D1 in skeletal muscle. *Biochem J* 2010; 431: 311-320
86. Christ-Roberts CY, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Berria R, Belfort R, Mandarino LJ. Increased insulin receptor signaling and glycogen synthase activity contribute to the synergistic effect of exercise on insulin action. *J Appl Physiol* (1985) 2003; 95: 2519-2529
87. JeBailey L, Wanono O, Niu W, Roessler J, Rudich A, Klip A. Ceramide- and oxidant-induced insulin resistance involve loss of insulin-dependent Rac-activation and actin remodeling in muscle cells. *Diabetes* 2007; 56: 394-403
88. Cho H, Mu J, Kim JK, Thorvaldsen JL, Chu Q, Crenshaw EB 3rd, Kaestner KH, Bartolomei MS, Shulman GI, Birnbaum MJ. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science* 2001; 292: 1728-1731
89. Albers PH, Pedersen AJ, Birk JB, Kristensen DE, Vind BF, Baba O, Nøhr J, Højlund K, Wojtaszewski JF. Human muscle fiber type-specific insulin signaling: impact of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 485-497
90. Sylow L, Jensen TE, Kleinert M, Højlund K, Kiens B, Wojtaszewski J, Prats C, Schjerling P, Richter EA. Rac1 signaling is required for insulin-stimulated glucose uptake and is dysregulated in insulin-resistant murine and human skeletal muscle. *Diabetes* 2013; 62: 1865-1875
91. Vendelbo MH, Møller AB, Treebak JT, Gormsen LC, Goodyear LJ, Wojtaszewski JF, Jørgensen JO, Møller N, Jessen N. Sustained AS160 and TBC1D1 phosphorylations in human skeletal muscle 30 min after a single bout of exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2014; 117: 289-296

92. Treebak JT, Birk JB, Rose AJ, Kiens B, Richter EA, Wojtaszewski JF. AS160 phosphorylation is associated with activation of alpha2beta2gamma1- but not alpha2beta2gamma3-AMPK trimeric complex in skeletal muscle during exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 29: 715-722
93. Treebak JT, Frøsig C, Pehmøller C, Chen S, Maarbjerg SJ, Brandt N, MacKintosh C, Zierath JR, Hardie DG, Kiens B, Richter EA, Pilegaard H, Wojtaszewski JF. Potential role of TBC1D4 in enhanced post-exercise insulin action in human skeletal muscle. *Diabetologia* 2009; 52: 891-900
94. Bruss MD, Arias EB, Lienhard GE, Cartee GD. Increased phosphorylation of Akt substrate of 160 kDa (AS160) in rat skeletal muscle in response to insulin or contractile activity. *Diabetes* 2005; 54: 41-50
95. Sylow L, Møller LL, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Rac1--a novel regulator of contraction-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Exp Physiol* 2014; 99: 1574-1580
96. Sylow L, Jensen TE, Kleinert M, Mouatt JR, Maarbjerg SJ, Jeppesen J, Prats C, Chiu TT, Boguslavsky S, Klip A, Schjerling P, Richter EA. Rac1 is a novel regulator of contraction-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes* 2013; 62: 1139-1151
97. Sylow L, Møller LL, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Stretch-stimulated glucose transport in skeletal muscle is regulated by Rac1. *J Physiol* 2015; 593: 645-656
98. Kwon OS, Tanner RE, Barrows KM, Runtzsch M, Symons JD, Jalili T, Bikman BT, McClain DA, O'Connell RM, Drummond MJ. MyD88 regulates physical inactivity-induced skeletal muscle inflammation, ceramide biosynthesis signaling, and glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 309: E11-21
99. Akira S, Sato S. Toll-like receptors and their signaling mechanisms. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 555-562
100. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev* 2010; 16: 105-118
101. Kawanishi N, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8+ T cells in the adipose tissue of obese mice. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 1684-1693
102. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 508409

103. Sriwijitkamol A, Christ-Roberts C, Berria R, Eagan P, Pratipanawat T, DeFronzo RA, Mandarino LJ, Musi N. Reduced skeletal muscle inhibitor of kappaB beta content is associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetes: reversal by exercise training. *Diabetes* 2006; 55: 760-767
104. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, Gleeson M. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *J Physiol* 2005; 563: 945-955
105. Oliveira M, Gleeson M. The influence of prolonged cycling on monocyte Toll-like receptor 2 and 4 expression in healthy men. *Eur J Appl Physiol* 2010; 109: 251-257
106. Rodriguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, Mejías Y, Rivas A, de Paz JA, Cuevas MJ, González-Gallego J. Role of Toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways on the inflammatory response to resistance training in elderly subjects. *Age (Dordr)* 2014; 36: 9734
107. da Luz G, Frederico MJ, da Silva S, Vitto MF, Cesconetto PA, de Pinho RA, Pauli JR, Silva AS, Cintra DE, Ropelle ER, De Souza CT. Endurance exercise training ameliorates insulin resistance and reticulum stress in adipose and hepatic tissue in obese rats. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 2015-2023
108. Medeiros C, Frederico MJ, da Luz G, Pauli JR, Silva AS, Pinho RA, Velloso LA, Ropelle ER, De Souza CT. Exercise training reduces insulin resistance and upregulates the mTOR/p70S6k pathway in cardiac muscle of diet-induced obesity rats. *J Cell Physiol* 2011; 226: 666-674
109. Oliveira AG, Carvalho BM, Tobar N, Ropelle ER, Pauli JR, Bagarolli RA, Guadagnini D, Carvalheira JB, Saad MJ. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. *Diabetes* 2011; 60: 784-796
110. Lyngsø D, Simonsen L, Bülow J. Interleukin-6 production in human subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. *J Physiol* 2002; 543: 373-378
111. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006; 12: 6-33
112. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol* 1998; 508: 949-953
113. Leggate M, Nowell MA, Jones SA, Nimmo MA. The response of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor isoforms following intermittent high intensity and continuous moderate intensity cycling. *Cell Stress Chaperones* 2010; 15: 827-833

114. Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, Neufer PD. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J* 2001; 15: 2748-2750
115. Castellani L, Perry CG, Macpherson RE, Root-McCaig J, Huber JS, Arkell AM, Simpson JA, Wright DC. Exercise-mediated IL-6 signaling occurs independent of inflammation and is amplified by training in mouse adipose tissue. *J Appl Physiol* 2015; 119: 1347-1354
116. Macpherson RE, Huber JS, Frendo-Cumbo S, Simpson JA, Wright DC. Adipose Tissue Insulin Action and IL-6 Signaling after Exercise in Obese Mice. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47: 2034-42
117. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E433-437
118. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98: 1154-1162
119. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetol* 2011; 48: 183-189
120. Wen H, Miao EA, Ting JP. Mechanisms of NOD-like receptor-associated inflammasome activation. *Immunity* 2013; 39: 432-441
121. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology* 2007; 148: 241-251
122. Herder C, Dalmas E, Böni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 Pathway in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Complications. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 551-563
123. Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 719-721
124. Leick L, Lindegaard B, Stensvold D, Plomgaard P, Saltin B, Pilegaard H. Adipose tissue interleukin-18 mRNA and plasma interleukin-18: effect of obesity and exercise. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 356-363
125. Mardare C, Krüger K, Liebisch G, Seimetz M, Couturier A, Ringseis R, Wilhelm J, Weissmann N, Eder K, Mooren FC. Endurance and Resistance Training Affect High Fat Diet-Induced Increase of Ceramides, Inflammasome Expression, and Systemic Inflammation in Mice. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4536470

126. Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103: 388-395
127. Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, Ye J. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem* 2002 13; 277: 48115-48121
128. Müssig K, Staiger H, Fiedler H, Moeschel K, Beck A, Kellerer M, Häring HU. Shp2 is required for protein kinase C-dependent phosphorylation of serine 307 in insulin receptor substrate-1. *J Biol Chem* 2005; 280: 32693-32699
129. Müssig K, Fiedler H, Staiger H, Weigert C, Lehmann R, Schleicher ED, Häring HU. Insulin-induced stimulation of JNK and the PI 3-kinase/mTOR pathway leads to phosphorylation of serine 318 of IRS-1 in C2C12 myotubes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335: 819-825
130. Kefaloyianni E, Gaitanaki C, Beis I. ERK1/2 and p38-MAPK signalling pathways, through MSK1, are involved in NF-kappaB transactivation during oxidative stress in skeletal myoblasts. *Cell Signal* 2006; 18: 2238-2251
131. Whitham M, Chan MH, Pal M, Matthews VB, Prelovsek O, Lunke S, El-Osta A, Broenneke H, Alber J, Brüning JC, Wunderlich FT, Lancaster GI, Febbraio MA. Contraction-induced interleukin-6 gene transcription in skeletal muscle is regulated by c-Jun terminal kinase/activator protein-1. *J Biol Chem* 2012; 287: 10771-10779
132. Aronson D, Boppart MD, Dufresne SD, Fielding RA, Goodyear LJ. Exercise stimulates c-Jun NH2 kinase activity and c-Jun transcriptional activity in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 106-110
133. Boppart MD, Asp S, Wojtaszewski JF, Fielding RA, Mohr T, Goodyear LJ. Marathon running transiently increases c-Jun NH2-terminal kinase and p38 activities in human skeletal muscle. *J Physiol* 2000; 526: 663-639
134. Galpin AJ, Fry AC, Chiu LZ, Thomason DB, Schilling BK. High-power resistance exercise induces MAPK phosphorylation in weightlifting trained men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37: 80-87
135. Karin M, Gallagher E. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance. *IUBMB Life* 2005; 57: 283-295
136. Passos E, Pereira CD, Gonçalves IO, Rocha-Rodrigues S, Silva N4, Guimarães JT, Neves D, Ascensão A, Magalhães J, Martins MJ. Role of physical exercise on hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathways in an animal model of non-alcoholic steatohepatitis. *Life Sci* 2015; 123: 51-60

137. Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 1111-1117
138. Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes* 2006; 55: 2562-2570
139. Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, Wang L, Ramos FJ, Fang Q, Christ-Roberts CY, Hong JY, Kim RY, Liu F, Dong LQ. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 516-523
140. Herder C, Carstensen M, Ouwens DM. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 39-50
141. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25: 348-55
142. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Honma T, Hamagami K, Matsuda K, Yamaguchi M, Tanabe H, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Ogata H, Tokuyama K, Ueki K, Nagano T, Tanaka A, Yokoyama S, Kadowaki T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* 2013; 503: 493-499
143. Jürimäe J, Hofmann P, Jürimäe T, Mäestu J, Purge P, Wonisch M, Pokan R, von Duvillard SP. Plasma adiponectin response to sculling exercise at individual anaerobic threshold in college level male rowers. *Int J Sports Med* 2006; 27: 272-277
144. Punyadeera C, Zorenc AH, Koopman R, McAinch AJ, Smit E, Manders R, Keizer HA, Cameron-Smith D, van Loon LJ. The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 427-436
145. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2004; 27: 629-630
146. Lim S, Choi SH, Jeong IK, Kim JH, Moon MK, Park KS, Lee HK, Kim YB, Jang HC. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2263-2268
147. O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Gonzalez F, Kirwan JP. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol (1985)* 2006; 100: 1584-1589

148. Simpson KA, Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity* 2008; 16: 241-256
149. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J* 2006; 53: 189-195
150. Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, Manousaki M, Douroudos I, Taxildaris K, Mitrakou A. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5970-5977
151. Cho JK, Kim S, Hong HR, Yoon JH, Kang H. Exercise Training Improves Whole Body Insulin Resistance via Adiponectin Receptor 1. *Int J Sports Med* 2015
152. Belalcazar LM, Lang W, Haffner SM, Schwenke DC, Kriska A, Balasubramanyam A, Hoogeveen RC, Pi-Sunyer FX, Tracy RP, Ballantyne CM; Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Research Group. Improving Adiponectin Levels in Individuals With Diabetes and Obesity: Insights From Look AHEAD. *Diabetes Care* 2015. pii: dc142775
153. Belalcazar LM, Lang W, Haffner SM, Hoogeveen RC, Pi-Sunyer FX, Schwenke DC, Balasubramanyam A, Tracy RP, Kriska AP, Ballantyne CM; Look AHEAD Research Group. Adiponectin and the mediation of HDL-cholesterol change with improved lifestyle: the Look AHEAD Study. *J Lipid Res* 2012; 53: 2726-2733
154. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212: E1-E19
155. Herder C, Peltonen M, Svensson PA, Carstensen M, Jacobson P, Roden M, Sjöström L, Carlsson L. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care* 2014; 37: 1401-1409
156. Pedersen BK, Bruunsgaard H. Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. *Scand J Med Sci Sports* 2003; 13: 56-62
157. Herder C, Baumert J, Zierer A, Roden M, Meisinger C, Karakas M, Chambless L, Rathmann W, Peters A, Koenig W, Thorand B. Immunological and cardiometabolic risk factors in the prediction of type 2 diabetes and coronary events: MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *PLoS One* 2011; 6: e19852
158. Herder C, Baumert J, Thorand B, Koenig W, de Jager W, Meisinger C, Illig T, Martin S, Kolb H. Chemokines as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984-2002. *Diabetologia* 2006; 49: 921-929
159. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999; 515: 287-291

160. Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sütfels K, Lindström J, Martin S, Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Valle TT, Uusitupa M, Kolb H, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009; 52: 433-442
161. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol* 2010; 141: 214-221
162. Gordon PL, Vannier E, Hamada K, Layne J, Hurley BF, Roubenoff R, Castaneda-Sceppa C. Resistance training alters cytokine gene expression in skeletal muscle of adults with type 2 diabetes. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 739-749
163. Hotamisligil GS. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999; 245: 621-625
164. Halse R, Pearson SL, McCormack JG, Yeaman SJ, Taylor R. Effects of tumor necrosis factor- α on insulin action in cultured human muscle cells. *Diabetes* 2001; 50: 1102-1109
165. Youd JM, Rattigan S, Clark MG. Acute impairment of insulin-mediated capillary recruitment and glucose uptake in rat skeletal muscle in vivo by TNF- α . *Diabetes* 2000; 49: 1904-1909
166. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 51-60
167. Pedersen BK, Febbraio MA. Point: Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl Physiol (1985)* 2007; 102: 814-816
168. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF- α levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C769-774
169. Suzuki K, Yamada M, Kurakake S, Okamura N, Yamaya K, Liu Q, Kudoh S, Kowatari K, Nakaji S, Sugawara K. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000; 81: 281-287
170. Hsu FC, Kritchevsky SB, Liu Y, Kanaya A, Newman AB, Perry SE, Visser M, Pahor M, Harris TB, Nicklas BJ; Health ABC Study. Association between inflammatory components and physical function in the health, aging, and body composition study: a principal component analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 581-589

171. Hawkins M, Belalcazar LM, Schelbert KB, Richardson C, Ballantyne CM, Kriska A. The effect of various intensities of physical activity and chronic inflammation in men and women by diabetes status in a national sample. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: e6-8
172. Gray SR, Baker G, Wright A, Fitzsimons CF, Mutrie N, Nimmo MA; Scottish Physical Activity Research Collaboration. The effect of a 12 week walking intervention on markers of insulin resistance and systemic inflammation. *Prev Med* 2009; 48: 39-44
173. Flack KD, Davy KP, Hulver MW, Winett RA, Frisard MI, Davy BM. Aging, resistance training, and diabetes prevention. *J Aging Res* 2010; 2011: 127315
174. Yin J, Hao Z, Ma Y, Liao S, Li X, Fu J, Wu Y, Shen J, Zhang P, Li X, Wang H. Concomitant activation of the PI3K/Akt and ERK1/2 signalling is involved in cyclic compressive force-induced IL-6 secretion in MLO-Y4 cells. *Cell Biol Int* 2014; 38: 591-598
175. Kim TH, Choi SE, Ha ES, Jung JG, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Kang Y, Lee KW. IL-6 induction of TLR-4 gene expression via STAT3 has an effect on insulin resistance in human skeletal muscle. *Acta Diabetol* 2013; 50: 189-200
176. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, Fischer CP, Pedersen BK. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 2004; 53: 1643-1648
177. Febbraio MA. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 312-319

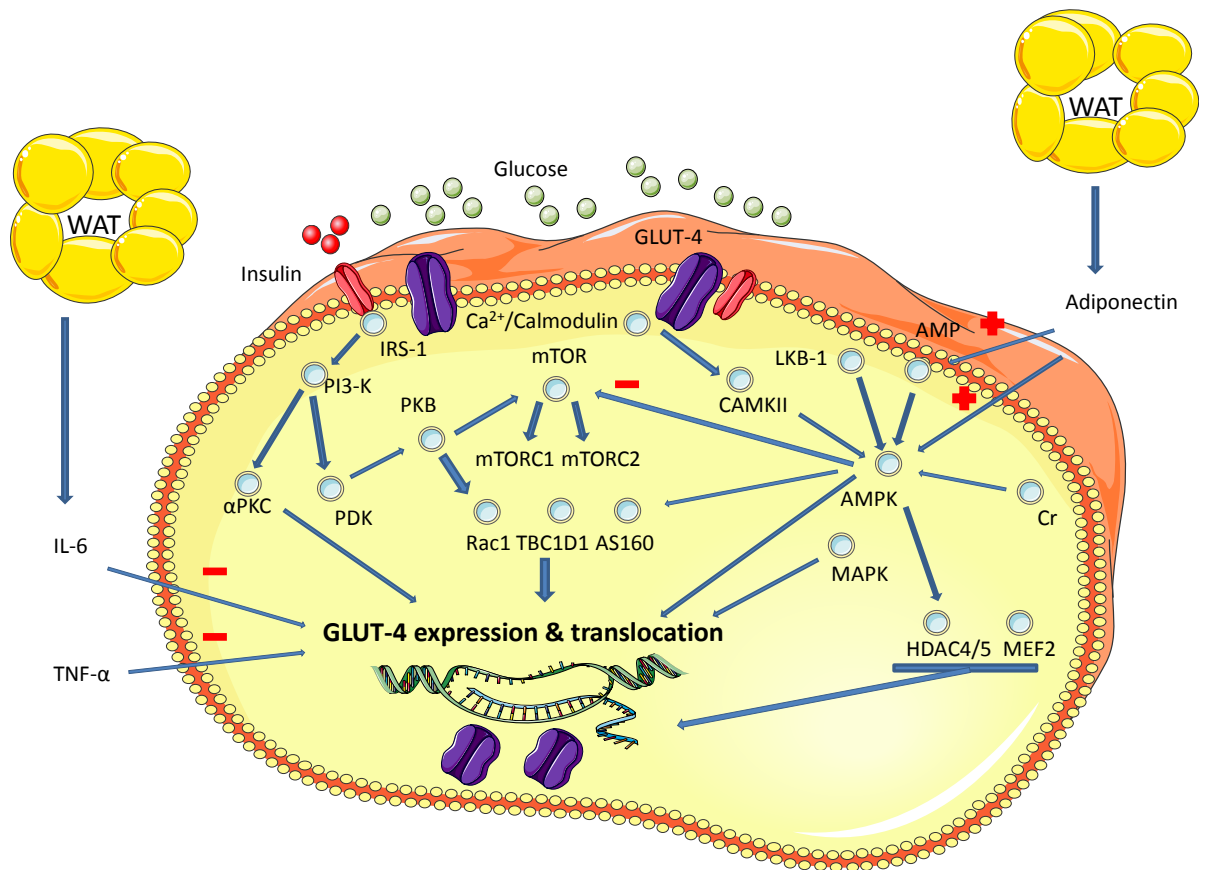


Figure 1. Interaction of important key players in exercise mediated glucose uptake of human muscle cells. A proposed model for the key players in glucose transport after physical exercise. α PKC, atypical PKC; AMP, adenosine monophosphate; AMPK, AMP-activated protein kinase; AS160, Akt substrate of 160kDa; Ca, calcium; CaMKII, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase 2; Cr, creatine; GLUT-4, glucose transporter 4; HDAC4/5, histone deacetylase 4/5; IL-6, interleukin 6; IRS-1, insulin receptor substrate 1; LKB-1, liver kinase B1; MEF2, myocyte enhancer factor-2; MAPK, mitogen-activated protein kinases; mTOR, mammalian target of rapamycin (C1 complex 1 & C2 complex 2); PDK, phosphoinositide-dependent kinase; PI3-K, phosphoinositide 3-kinase; PKB, protein kinase B; Rac1, ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; TBC1D1, TBC1 domain family member 1; TNF- α , tumor necrosis factor alpha; WAT, white adipose tissue

Table 1. Effect of acute and chronic exercise on molecular signaling pathways

Metabolic factor	Acute training	Chronic training	Exercise characteristics (intensity, modality)	References
Proximal insulin signaling (IRS-1, PI3-K, PDK, α PKC)	↑*	↑↑	moderate-to-intensive exercise for untrained and high-intensity exercise for trained individuals, independent of modality	[21-25, 31-36]
AMPK	↑↑	↑↑	dose-response pattern, independent of modality	[8, 43-48, 53-55]
Ca ²⁺ -calmodulin axis	↑↑	↑↑	dose-response pattern, independent of modality	[8, 15, 47, 55, 58-60]
mTOR/S6K	↑↑	↑↑	dose-response pattern, independent of modality	[53, 70, 73-75, 77-83]
Downstream targets: AS160, TBC1D1, Rac1	↑	↑	dose-response pattern for AS160 and Rac1, independent of modality	[25-30, 39, 40, 91-97]
IKK/NF- κ B pathway	↑↓ ^s	↓↓	dose-response pattern, independent of modality	[2, 100, 101, 103-113, 115, 116, 118, 119]
Inflammasome pathway	-	↓↓	dose-response pattern, independent of modality	[2, 123-125]
JNK/MAPK pathway	↑↑	↓↓	dose-response pattern, independent of modality	[107-109, 131-134, 136]
Adiponectin	↑	↑	intense exercise, independent of modality	[3, 5, 40, 143-151]

↑↑/↓↓consistent findings in animal models and humans; ↑/↓ preliminary evidence from animal models and/or humans; - no impact; *animal studies showed no effects; ^sincrease in skeletal muscle and increase/decrease in adipose tissue; α PKC, atypical PKC; AMPK, AMP-activated protein kinase; AS160, Akt substrate of 160kDa; Ca, calcium; CaMKII, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase 2; IRS-1, insulin receptor substrate 1; IKK/NF- κ B, I κ B kinase/nuclear factor kappa B; JNK, C-Jun N-terminal kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinases; mTOR/S6K, mammalian target of rapamycin/ ribosomal S6 kinase; PDK, phosphoinositide-dependent kinase; PI3-K, phosphoinositide 3-kinase; Rac1, ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; TBC1D1, TBC1 domain family member 1

Table 2. Influence of exercise on glucose uptake-related signaling pathways in humans

Reference	Study population, n	Age, years	Training modality	Type of sport	Training frequency	Acute/chronic exercise	Training intensity	Tissue & condition	Time since the last exercise bout, h	Changes in glucose uptake and related molecular signaling*
Cusi et al., 2000 [21]	9 untrained obese CON, 10 untrained T2D	44 ± 4 42 ± 3	ET	cycling	60 min	acute	65% VO _{2max}	muscle & insulin-stimulated (clamp)	24 h after exercise	increase of insulin receptor (+ 60% in obese CON, + 34% in T2D) and IRS-1 tyrosine phosphorylation (+ 20% in T2D)
Howlett et al., 2006 [24]	7 untrained CON	24 ± 2	ET	cycling	60 min	acute	75% VO _{2max}	muscle & insulin-stimulated (clamp)	immediately after exercise, and at 30 and 120 minutes of clamp	increase of insulin-stimulated IRS-2 signaling (IRS-2-associated PI 3-kinase activity) after exercise
Perseghin et al., 1996 [22]	10 untrained lean offspring T2D, 8 untrained CON	33 ± 3 29 ± 2	ET	stair-climbing machine	45 min	acute	65% VO _{2max}	muscle & insulin-stimulated (clamp)	48 h after exercise	increase of glucose disposal by 35 % in the offspring and 41 % in CON
Wojtaszewski et al., 2000 [35]	7 trained CON	22 ± 1	ET	one-leg-exercise	60 min	acute	18-23% VO _{2max}	muscle & insulin-stimulated (clamp)	after 7, 15, 60, 120, 150 min of exercise	no change in proximal insulin signaling, but exercise induced increase of glucose uptake up to 2-to 4-fold higher compared to rested leg
Musi et al., 2001 [44]	7 untrained lean T2D, 8 untrained CON	53 ± 3 49 ± 1	ET	cycling	45 min	acute	70% of W _{max}	muscle	during and immediately after exercise	similar protein expression of AMPK α1, α2, and β1 in muscle of T2D compared with CON, increase of AMPKα2 activity (2.7-fold) after exercise
Gibala et al., 2009 [48]	6 trained CON	23 ± 2	HIT	cycling	20 min	acute	4 x 30 s 'all-out' sprint	muscle	immediately and 3 h after exercise	increase of AMPK (30%), AMPKα1 (20%) and AMPKα2 (80%) phosphorylation
Sriwijitkamol et al., 2007 [45]	8 CON, 8 obese CON, 12 T2D	45 ± 3 44 ± 4 53 ± 3	ET	cycling	40 min	acute	50-70% VO _{2max}	muscle	during and immediately after exercise	AMPK activity only improved in lean CON in a dose-response manner
Benziane et al., 2008 [46]	9 untrained CON	23 ± 2	ET	cycling	60 min	acute	164 W (intense)	muscle	immediately and 3 h after exercise	increase of AMPK (16.0-fold) and mTOR (2.0-fold) phosphorylation after exercise, abrogation of AMPK phosphorylation and mTOR phosphorylation after 3h of exercise
Egan et al., 2010 [47]	8 sedentary CON	25 ± 1	ET	cycling	n.r.	acute	40/80% VO _{2max} (400 kcal)	muscle	immediately, 3 h and 19 h after exercise	increase of AMPK (2.8-fold) and CaMKII (84%) phosphorylation immediately after high-intensity but not low-intensity exercise
Rose et al., 2006 [59]	8 trained CON	25 ± 1	ET	cycling	90 min	acute	67% VO _{2max}	muscle	immediately, 10, 30, 60 and 90 min after exercise	increase of CaMKII activity during exercise depending on exercise duration (2-fold)
Rose et al., 2006 [59]	10 trained CON	25 ± 2	ET	cycling	30 min	acute	35%, 60% , 85% VO _{2max}	muscle	immediately and 30 min after exercise	increase of CaMKII phosphorylation during exercise depending on exercise intensity (1 to 3-fold)

Combes et al., 2015 [60]	9 trained CON	22 ± 5	ET/HIT	cycling	30 min/30 x 1min	acute	70% of W_{max}	muscle	immediately and 3 h after exercise	increase of CaMKII phosphorylation by 2.7-fold after HIT compared to continuous exercise (same work rate)
Fujita et al., 2007 [81]	6 untrained CON	70 ± 2	ET	treadmill walking	45 min	acute	70% of HR_{max}	muscle & insulin-stimulated (clamp)	20 h after exercise	increase of mTor activity (5.0 -fold) after 20 h of rest under insulin stimulation
Camera et al., 2010 [75]	8 trained CON	29 ± 2	ET	cycling	60 min	acute	70% VO_{2max}	muscle	immediately, 15, 30 and 60 min after exercise	increase of mTOR phosphorylation (100%) that peaked 30-60 min after exercise termination, workload (660 kcal)
Camera et al., 2010 [75]	8 trained CON	28 ± 2	RT	leg extension	8 x 5 repetitions	acute	80% 1-RM	muscle	immediately, 15, 30 and 60 min after exercise	increase of mTOR phosphorylation (100%) that peaked 30-60 min after exercise termination, workload (130 kcal)
Mascher et al., 2011 [80]	16 untrained CON	23 ± 2 25 ± 1	ET	one leg cycling	60 min	acute	65-70% VO_{2max} of one leg	muscle	immediately, 90 and 180 min after exercise	time-dependent increase of mTOR phosphorylation after 180 min of recovery by 60% compared to resting situation
Pugh et al., 2015 [82]	10 untrained CON	21 ± 1	RT	leg extension	4 x 8 repetitions	acute	70% 1-RM	muscle	2 h and 6 h after exercise	no change of mTOR after RT alone
Pugh et al., 2015 [82]	10 untrained CON	21 ± 1	RT+HIT	leg extension + cycling	4 x 8 repetitions + 20 min	acute	70% 1-RM + 10 times 1 min 90% HR_{max}	muscle	2 h and 6 h after exercise	RT+HIT: increase of mTOR phosphorylation by 30% compared to resistance training alone
Dreyer et al., 2006 [77]	11 untrained CON	27 ± 2	RT	leg extension	10 x 10 repetitions	acute	70% 1-RM	muscle	during and 2h after exercise	increase of AMPK phosphorylation (50%) until 1h after exercise and progressive increase of mTOR phosphorylation up to 100% at 2h after exercise.
Deshmukh et al., 2006 [25]	9 trained CON	29 ± 6	ET	cycling	60 min	acute	70% VO_{2max}	muscle	immediately after exercise	increase of Akt (80%) and AS160 (100%) phosphorylation in endurance trained young athletes after exercise
Deshmukh et al., 2006 [25]	9 trained CON	29 ± 6	RT	isokinetic leg extension	8 x 5 repetitions	acute	maximal voluntary isokinetic leg extensions	muscle	immediately after exercise	no change of Akt and AS160 in endurance trained young athletes after exercise
Trebbak et al., 2007 [92]	30 trained CON	26 ± 1	ET	cycling	20 min, 2 min, 30 sec	acute	222 W 376 W 666 W	muscle	immediately after exercise	no change in AS160 phosphorylation in all 3 study arms
Trebbak et al., 2007 [92]	8 trained CON	25 ± 1	ET	cycling	90 min	acute	67% VO_{2max}	muscle	immediately after exercise	increase of AS160 phosphorylation (120%)

Treebak et al., 2009 [93]	12 trained CON	26 ± 1	ET	one-leg-exercise	60 min	acute	80% of W _{max}	muscle	4 h after exercise	increase of AS160 phosphorylation in exercised leg by 20-40 %
Sylow et al., 2013 [95]	9 CON	n.r.	ET	inclined walking	45 min	acute	69% VO _{2max}	muscle	immediately after exercise	increase of Rac1 activity by 38% in m. soleus and 52% in m. gastrocnemius; increase of p-Rac1-Ser71 phosphorylation by 39% in m. soleus and by 20% in m. gastrocnemius
Vendelbo et al., 2014 [91]	8 trained CON	26 ± 4	ET	cycling	60 min	acute	65% VO _{2max}	Muscle	30 min and 4 h after exercise	increase of AS160 and TBC1D1 phosphorylation 30 min after exercise
O’Gorman et al., 2006 [33]	7 obese CON, 8 obese T2D	48 ± 4 45 ± 2	ET	cycling	60 min	acute short term (7 days)	75% VO _{2max}	muscle & insulin-stimulated (clamp)	16 h after exercise	increase of glucose disposal by 36 % in T2D, but not CON, no change in proximal signaling
Wadley et al., 2007 [34]	8 untrained CON	24 ± 1	ET	cycling	60 min	acute short-term (7 days)	75% VO _{2max}	muscle & insulin-stimulated (clamp)	24 h after exercise	no change of insulin receptor & IRS-1 tyrosine phosphorylation after either acute or short-term training
Frøsig et al., 2007 [37]	8 trained CON	25 ± 1	ET	one-legged knee extensor apparatus	60-120 min	short-term (21 days)	70-85% peak work load	muscle & insulin-stimulated (clamp)	immediately, 10 and 120 min under insulin after exercise	increase of Akt1/2 and AS160 protein content by 55% and 25%, but under insulin stimulation, no exercise effect
Perseghin et al., 1996 [22]	10 untrained lean offspring T2D, 8 untrained CON	33 ± 3 29 ± 2	ET	stair-climbing machine	4 x 45 min	chronic (6 weeks)	65% VO _{2max}	muscle & insulin-stimulated (clamp)	48 h after exercise	increase of glucose uptake by 76 % in offspring and 58 % in CON
Holten et al., 2004 [38]	10 untrained overweight T2D, 7 untrained CON	62 ± 3 61 ± 3	RT	leg training program	3 x 30 min	chronic (6 weeks)	50% 1-RM - 70-80% 1-RM	muscle & insulin-stimulated (clamp)	16 h after exercise	40 % increase in GLUT4 protein content in T2D, no change in CON; increase of protein content of insulin receptor by 19% (CON) and 21% (T2D), increase of PKB-α/β (Akt 1/2) protein content by 22% (CON) and 12% (T2D)
Consitt et al., 2013 [39]	21 sedentary CON	18-84	ET	running	3 x 60 min	chronic (10 weeks)	75% VO _{2max}	muscle & insulin-stimulated (clamp)	40 h after exercise	increase of whole-body insulin action and insulin-stimulated AS160 phosphorylation after exercise by 60% in young and 75% in insulin resistant CON
Consitt et al., 2013 [39]	22 sedentary CON	20-82	RT	upper and lower body	3 x 45 min	chronic (10 weeks)	12 - RM	muscle & insulin-stimulated (clamp)	40 h after exercise	increase of whole-body insulin action and insulin-stimulated AS160 phosphorylation after exercise by 75% in young & old individuals
Vissing et al., 2013 [53]	24 untrained CON	23 ± 1	ET/HIT	cycling	3 x 40 min	chronic (10 weeks)	65%-90% of W _{max}	muscle	immediately, 15, 30, 60 and 120 min after exercise	increase of AMPK phosphorylation by 44% after ET
Vissing et al., 2013 [53]	24 untrained CON	23 ± 1	RT	3 leg-exercise	3 x 8 x 5 repetitions	chronic (10 weeks)	4-5-RM	muscle	immediately, 15, 30, 60 and 120 min after exercise	increase of AMPK phosphorylation by 10% and increase of mTOR/p70SK6 phosphorylation after 2h up to 22h by 91-281 %

Nitert et al., 2012 [58]	13 sedentary CON (positive family history (FH+))	37 ± 4	ET	cycling/ aerobic exercise	3 x 60 min	chronic (26 weeks)	n.r.	muscle	48 h after exercise	decrease of DNA methylation of genes of calcium signaling pathway after exercise in individuals with FH+
Stuart et al., 2010 [74]	6 sedentary CON	37 ± 3	ET	cycling	30-70 min	chronic (6 weeks)	70%-85% of HR _{max}	muscle	40-48 h after exercise	increase of GLUT4 by 66% and phosphor-mTOR by 83%

Data are given as mean ±SD for age; *all changes given in the table were statistically significant; 1-RM, one repetition maximum; AMPK, AMP-activated protein kinase; AS160, Akt substrate of 160kDa; Ca, calcium; CaMKII, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase 2; CON, controls; ET, endurance training; HIT, high-intensity interval training, HR_{max} maximum heart rate, IRS-1/2, insulin receptor substrate 1/2; mTOR, mammalian target of rapamycin (C1 complex 1 & C2 complex 2); n.r., not reported; PDK, phosphoinositide-dependent kinase; PI3-K, phosphoinositide 3-kinase; PKB, protein kinase B; Rac1, ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; RM, repetition maximum; RT, resistance training; T2D, type 2 diabetes; TBC1D1, TBC1 domain family member 1; VO_{2max}, maximum oxygen consumption, W_{max}, maximum Watt

Table 3. Influence of exercise on glucose uptake-related signaling pathways in animal models

Reference	Animals, n	Age, week	Training modality	Type of sport	Training frequency	Acute/chronic exercise	Training intensity	Tissue & condition	Time since the last exercise bout, h	Changes in glucose uptake-related molecular signaling*
Treadway et al., 1989 [31]	male Sprague-Dawley rats	n.r.	ET	treadmill running	45 min	acute	18 m/min	insulin stimulated muscle	immediately after exercise	no effect on insulin binding, basal and insulin-stimulated receptor autophosphorylation, or basal and insulin-stimulated exogenous kinase activity
Goodyear et al., 1995 [32]	male Sprague-Dawley rats	n.r.	ES	contraction	n.r.	acute	train duration, 500 ms; pulse rate, 100 Hz; duration, 0.1 ms at 1–3 V	insulin stimulated muscle	immediately after contraction phase	decrease of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation and PI 3-kinase activity (20%), no effect of exercise without insulin
Sakamoto et al., 2002 [29]	male Sprague-Dawley rats	n.r.	ES	contraction	n.r.	acute	train rate, 1/s; train duration, 500 ms; pulse rate, 100 Hz; duration, 0.1 ms at 2–5 V	muscle	immediately after contraction phase	increase of Akt Ser473 phosphorylation after 5 min (3-fold) and decrease to +23% after 30 min
Wojtaszewski et al., 1999 [30]	male muscle-specific insulin receptor knockout mice	9-10	ET	treadmill running	60 min	acute	22m/min with 10% incline	insulin stimulated muscle	immediately after exercise	increase of insulin-stimulated glucose transport without improvement of proximal insulin signaling, but increase of Akt phosphorylation (6.0-fold)
Castorena et al., 2014 [28]	male Wistar rats (LFD and HFD)	n.r.	ET	swimming	4 x 30 min	acute	n.r.	insulin stimulated muscle	immediately and 3 h after exercise phase	increase of AS160 immediately (2.0-2.5-fold) and after 3h (3-fold, in LFD)
Bruss et al., 2005 [94]	male Wistar rats	n.r.	ES	contraction	n.r.	acute	train rate, 2/min; train duration, 10 s; pulse rate, 100 Hz; duration, 0.1 ms at 2–5 V	muscle	immediately after contraction phase	increase of AS160 phosphorylation (3.7-fold)
Fujii et al., 2005 [49]	muscle-specific transgenic knockout of $\alpha 2$ subunits of AMPK mice	10-16	ES	contraction	10 min	acute	train rate, 1/min; train duration, 10 s; pulse rate, 100 Hz; duration, 0.1 ms at 100V	muscle	immediately after contraction phase	near normal glucose uptake (-13%) in KO mice

Jeppesen et al., 2013 [50]	muscle specific knockout of LKB1 mice	16-20	ET	treadmill running	24 min	acute	12.5 m/min	muscle	immediately after contraction phase	normal glucose uptake in LKB1 deficient mice
Lefort et al., 2008 [51]	muscle-specific transgenic knockout of $\alpha 2$ subunits of AMPK mice	n.r.	ES	contraction	2 min	acute	train rate, 1/s; train duration, 500 ms; pulse rate, 100 Hz; at 30 V	muscle	immediately after contraction phase	no change of AMPK activity after contraction, but increase of glucose uptake by 50% compared to CON mice
Sakamoto et al., 2005 [52]	muscle specific knockout of LKB1 mice	n.r.	ES	contraction	5 min	acute	train rate, 1/s; train duration, 200 ms; pulse rate, 50 Hz; duration, 0.1 ms at 2-5 V	muscle	immediately after contraction phase	reduced glucose uptake in LKB1 deficient mice
Thomson et al., 2008 [78]	Fischer 344 x Brown Norway male rats	32	ES	contraction	22 min	acute	10 sets 6 contractions for 3s	muscle	immediately after contraction phase and 20 and 40 min after contraction phase	increase of AMPK activity and inhibition of mTOR signaling
Katta et al., 2009 [70]	12 male lean normal Zucker rats, 12 male young obese Syndrome X Zucker rats	10	ES	n.r.	22 min	acute	10 sets of 6 contractions	muscle	immediately, 1 h and 3 h after exercise	increase of mTOR phosphorylation (Ser2448, 63%) and p70S6K (Thr389, 37%) compared to lean normal Zucker rats
Sylow et al., 2013 [90]	female C57BL/6 mice	12-16	ET	treadmill running	50%-70% maximal running speed 30min	acute	16m/min 22m/min	muscle	immediately after exercise	increase of Rac1 activity by 44%/50%/100% after 40%/50%/70% of maximal speed
Witezak et al., 2007 [62]	female ICR mice	8	ES	contraction	15 min	acute	n.r.	muscle	45 min after contraction	no change in insulin-stimulated glucose uptake in calmodulin-binding domain -mutant mice, decrease of contraction-stimulated glucose uptake in calmodulin-binding domain -mutant mice
Witezak et al., 2010 [63]	female ICR mice	6-8	ES	contraction	10 min	acute	train rate, 1/min; train duration, 10 s; pulse rate, 100 pulses/s; duration, 0.1 ms; volts, 100 V	muscle	45 min after contraction	decrease of contraction-induced muscle glucose uptake (30%).

Edgett et al., 2013 [83]	female Sprague-Dawley rats	n.r.	ET	treadmill running	120 min	acute	15 m/min + 5m/min every 5 min	muscle	immediately and 3h after exercise	time-dependent increase of mTOR by 44% after 180 min of recovery
Edgett et al., 2013 [83]	female Sprague-Dawley rats	n.r.	ES	contraction	120 min	chronic (7 days)	n.r.	muscle	immediately and 3h after exercise	increase of mTOR mRNA phosphorylation by 74% after 7 days of ES
Calegari et al., 2011 [55]	20 male Wistar rats	8	ET	treadmill running	5-60 min	chronic (8 weeks)	5m/min - 30m/min	pancreatic islets	24 h after exercise	increase of AMPK phosphorylation (100%) and CaMKII phosphorylation (+ 50%)
Luo et al., 2013 [54]	male Sprague-Dawley rats	18-20	RT	ladder climbing with weights	3 x 10 repetitions	chronic (9 weeks)	10% per week increase of additional weight	muscle	48 h after exercise	increase of both total and phosphorylated AMPK compared to sedentary control
Ritchie et al., 2014 [40]	male wild-type (WT, C57BL/6J) mice, adiponectin knockout (AdKO, B6.129-Adipoq ^{m1Chan/J}) mice	12	ET	treadmill running	3 x 45-60 min	chronic (8 weeks)	20-32 m/min	insulin stimulated muscle	48 h after exercise	increase in total AS160 phosphorylation from AdKO (44 %) compared to WT mice (28 %) no differences in total GLUT4 protein content

*All changes given in the table were statistically significant; AMPK, AMP-activated protein kinase; AS160, Akt substrate of 160kDa; Ca, calcium; CaMKII, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase 2; CON, controls; DIO, diet-induced obesity; ES, electrical stimulation; ET, endurance training; GLUT4, glucose transporter 4; HFD, high fed diet; LFD, low fed diet; LKB-1, liver kinase B1; mTOR, mammalian target of rapamycin (C1 complex 1 & C2 complex 2); n.r., not reported; PI3-K, phosphoinositide 3-kinase; Rac1, ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; RT, resistance training; SK6, serine kinase 6; T2D, type 2 diabetes; TBC1D1, TBC1 domain family member 1

Table 4. Influence of exercise on inflammatory signaling and adiponectin in humans

Reference	Study population, n	Age, years	Training modality	Type of sport	Training frequency	Acute/chronic exercise	Training intensity	Tissue & condition	Time since the last exercise bout, h	Changes in cytokines and related inflammatory signaling*
Lancaster et al., 2005 [104]	11 trained CON	25 ± 1	ET	cycling	90 min	acute	65% VO _{2max} + 34°C radiation	plasma	immediately and 2 h after exercise	increase in IL-6 plasma levels in response to LPS stimulation after exercise
Leggate et al., 2010 [113]	11 trained CON	22 ± 4	ET	cycling	60min	acute	62% VO _{2max} (matched work)	plasma	immediately, 1.5, 6 and 23 h after exercise	increase of soluble interleukin-6 receptor complex after continuous ET (126%)
Leggate et al., 2010 [113]	11 trained CON	22 ± 4	HIT	cycling	4 min work / 2 min rest	acute	88% VO _{2max} (matched work)	plasma	immediately, 1.5, 6 and 23 h after exercise	increase of soluble interleukin-6 receptor complex plasma levels (159%) and increase of IL-6 plasma levels (2.5-fold) immediately after HIT
Lyngsø et al., 2002 [110]	9 CON	24 ± 1	ET	cycling	60 min	acute	60% VO _{2max}	plasma	during, immediately and 3h after exercise	increase of IL-6 plasma levels (17-fold) during and 30 min after exercise
Keller et al., 2001 [114]	6 untrained CON	26 ± 4	ET	two-legged knee extensor apparatus	180 min	acute	60% of maximum workload of 2 min	plasma	immediately, 30, 60,90 and 180 min after exercise	increase of IL-6 and TNF-α plasma levels immediately and 2 h after exercise
Febbraio et al., 2004 [176]	6 trained CON	24 ± 1	ET	cycling	120 min	acute	40% VO _{2max} 70% VO _{2max}	plasma	during (every 30 min), immediately, 60 and 120 min after exercise	increase of IL-6 plasma levels at 70% of VO _{2max} 60 min after exercise, no change at 40% of VO _{2max}
Ostrowski et al., 1998 [112]	16 trained CON	31 ± 2	ET	marathon	42.2 km	acute	n.r.	plasma	immediately and 2 h after exercise	increase of IL-6 (62.0-fold), IL-1 receptor antagonist (23.0-fold), TNF-α (2.0-fold) and IL-1β (1.5-fold) plasma levels immediately after exercise
Ostrowski et al., 1999 [159]	10 trained CON	28 ± 5	ET	marathon	42.2 km	acute	n.r.	plasma	immediately, and every 30 min until 4 h after exercise	increase of IL-6 plasma levels (128.0-fold) peaked immediately after exercise and increase of IL-1 receptor antagonist (39.0-fold), TNF-α (2.0-fold) and IL-1β (2-fold) plasma levels peaked 1 h after exercise
Starkie et al., 2001 [168]	5 trained CON	n.r.	ET	marathon	150-200 min	acute	n.r.	plasma	immediately, 2 h and 24h after exercise	increase of IL-6 and TNF-α plasma levels
Oliveira and Gleeson, 2010 [105]	9 trained CON	25 ± 5	ET	cycling	90 min	acute	75% VO _{2max}	plasma	immediately, 2 and 4h after exercise	decrease of monocyte TLR4 protein content expression immediately (32%) and 1h (45%) after exercise
Galpin et al., 2012 [134]	9 trained CON	n.r.	RT	dynamic pull exercise	15 sets x 3 repetitions	acute	85% 1-RM	muscle	during and immediately after exercise	increase of MAPK (3-fold) and JNK (2.4-fold) phosphorylation
Suzuki et al., 2000 [169]	16 trained CON	n.r.	ET	marathon	n.r.	acute	n.r.	plasma	immediately after exercise	increase of IL-6 and IL-1 receptor antagonist plasma levels by 100-fold, decrease of IL-2 by 32% after exercise

Boppart et al., 2000 [133]	14 trained CON	32 ± 2	ET	marathon	42.2 km	acute	n.r.	muscle	immediately, 1 day, 3 days and 5 days after exercise	increase of JNK activity immediately after exercise (5-fold), but diminished in the following days
Aronson et al., 1998 [132]	8 CON	30 ± 12	ET	cycling	60 min	acute	70% VO _{2max}	muscle	immediately after exercise	increase of JNK activity immediately after exercise (6-fold)
Punyadeera et al., 2005 [144]	10 trained CON	23 ± 1	ET	cycling	120 min	acute	50% W _{max}	plasma & muscle	immediately and 2h after exercise	no change in adiponectin plasma levels and adiponectin receptor expression in muscle
Jürimäe et al., 2006 [143]	8 trained CON	63 ± 1	ET	rowing	6.5 km	acute	76 % VO _{2ma}	plasma	immediately and 30 min after exercise	increase of adiponectin plasma levels (15%) 30 min after exercise
Fatouros et al., 2005 [150]	50 untrained CON	65-78	RT	weight machine	3 x 60 min	chronic (24 weeks)	3-4 sets of 4-12 repetitions with 45-85% of 1-RM	plasma	48 h after exercise	increase of adiponectin plasma levels in high-intensity group (60%) and medium-intensity group (18%), still elevated in HI group after 24 weeks of detraining (32%)
Kriketos et al., 2004 [145]	19 sedentary obese CON	37 ± 1	ET	brisk walking /jogging	4-5 x 40 min	chronic (10 weeks)	55-70% VO _{2max}	plasma	48 h after exercise	increase of adiponectin plasma levels by 230%
Lim et al., 2008 [146]	36 CON (young), 38 CON (middle-aged)	22 ± 3 60 ± 6	ET	cycling	3 x 60 min	chronic (10 weeks)	70% VO _{2max}	plasma	immediately after exercise	increase of adiponectin plasma levels in young (20%) and middle-aged women (27%)
Kondo et al., 2006 [149]	8 untrained obese CON, 8 lean untrained CON	18 ± 1 18 ± 2	ET	walking/jogging	4-5 x 30 min	chronic (28 weeks)	60-70% HRR (400-500 kcal)	plasma	immediately after exercise	increase of adiponectin plasma levels in obese CON (75%) and no change in lean CON; decrease of TNF α plasma levels in obese CON (37%) and no change in lean CON
Rodriguez-Miguel et al., 2014 [106]	16 untrained CON	70 ± 1	RT	leg press, pec deck, biceps curl	2 x 3 sets per 3 exercises 8-12 repetitions	chronic (8 weeks)	50-80% 1-RM	plasma	5-6 days after training	decrease of TLR2 and TLR4 protein content expression and no change in TNF- α protein content; up-regulation of IL-10 mRNA und protein content after exercise
O'Leary et al., 2006 [147]	16 untrained obese CON	63 ± 1	ET	running/ cycling	5 x 60 min	chronic (12 weeks)	85% HR _{max}	plasma	18 h after exercise	no change in adiponectin plasma levels
Kadoglou et al., 2007 [123]	30 untrained T2D	57 ± 7	ET	walking, running, cycling	4 x 45-60 min	chronic (16 weeks)	50-85% VO _{2max}	plasma	48 h after exercise	decrease of IL-6 (33%) and IL-18 (40%) plasma levels in T2D after exercise
Leick et al., 2007 [124]	13 untrained obese CON, 16 untrained CON	36 ± 4 25 ± 1	ET	cycling rowing	90-120 min 3 x 30 min	acute chronic (8 weeks)	60-70% VO _{2max} >70% VO _{2max}	adipose tissue	immediately, 2 and 10 h after exercise 48 h after exercise	no change of IL-18 mRNA expression after acute exercise in each time point; decrease of IL-18 mRNA (20%) in adipose tissue after exercise

Sriwijitkamol, et al. 2006 [103]	8 untrained CON, 6 untrained T2D	36 ± 3 45 ± 3	ET	cycling	4 x 45 min	chronic (8 weeks)	70% VO _{2max}	muscle	24-36 h after exercise	increase in IκBα and IκBβ protein in CON and T2D (50%) and decrease of TNFα protein content in T2D (40%)
Gray et al., 2008 [172]	24 untrained CON	49 ± 9	ET	community-based walking	5 times	chronic (12 weeks)	> 3000 steps per day	plasma	n.r.	no change in IL-6, TNF-α and hs-CRP plasma levels

Data are given as mean ±SD for age; *all changes given in the table were statistically significant; CON, controls; ET, endurance training; HI, high-intensity; HIT, high-intensity interval training, HR_{max} maximum heart rate, HRR, heart rate reserve; hs-CRP, high-sensitive C-reactive protein; IκBα/β, nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha/beta; IL-2, interleukin 2; IL-6, interleukin 6; IL-10, interleukin 10; IL-18, interleukin 18; JNK, C-Jun N-terminal kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; mRNA, messenger RNA; n.r., not reported; RM, one repetition maximum; RT, resistance training; T2D, type 2 diabetes; TLR2, Toll-like receptor 2, TLR4, Toll-like receptor 4, TNF-α, tumor necrosis factor alpha; VO_{2max}, maximum oxygen consumption, W_{max}, maximum Watt

Table 5. Influence of exercise on inflammatory signaling and adiponectin in animal models

Reference	Animals, n	Age, week	Training modality	Type of sport	Training frequency	Acute/chronic exercise	Training intensity	Tissue & condition	Time since the last exercise bout, h	Changes in cytokines and related inflammatory signaling*
Oliveira et al., 2011 [109]	male Wistar rats with HFD	8	ET	swimming	2x 180 min	acute	additional weight of 5% of body weight	adipose, muscle & hepatic tissue	2, 16, 24 and 36 h after exercise	decrease in TLR4 mRNA and protein expression in all tissues and reduction in JNK and IKK β phosphorylation in adipose, muscle & hepatic tissue TNF- α and IL-6 mRNA level decreased in all tissues
Castellani et al., 2015 [115]	male untrained C57BL/6J mice, trained male C57BL/6J mice	10 14	ET	treadmill running	120 min	acute	15m/min - 19m/min (50% maximal running speed)	adipose tissue & plasma	immediately and 4 h after exercise	increase of IL-6 and IL-6 R α protein expression (3-fold) after exercise, more pronounced in trained mice compared to untrained mice
Whitham et al., 2012 [131]	male untrained C57BL/6 mice (CON), male untrained C57BL/6 mice with JNK-KO (JNK-KO)	n.r.	ET	treadmill running	30-60 min	acute	0.22 - 0.25 m/s	muscle	immediately and 30 min after exercise	increase of muscle IL-6 mRNA expression 30 min after exercise in CON; no change of muscle IL-6 mRNA expression 30 min after exercise in JNK-KO
Macpherson et al., 2015 [116]	male untrained C57BL/6J mice fed with HFD	7	ET	treadmill running	120 min	acute	15m/min - 5% incline	adipose tissue	immediately and 2 h after exercise	increase of MCP-1 mRNA (2-fold) immediately after exercise; increase of IL-6, MCP-1 (10-fold) and IL-10 (5-fold) mRNA after 2 hours
Kawanishi et al., 2013 [101]	12 male C57BL/6J mice with HFD, 12 C57BL/6J mice with ND	4	ET	treadmill running	5 x 60 min	chronic (16 week)	15m/min-20m/min	adipose tissue & liver	72 h after exercise	higher levels of TNF- α mRNA (4.0-fold) and IL-6 mRNA (2.5-fold) in HFD sedentary mice compared to ND mice after chronic exercise
Cho et al., 2015 [151]	10 untrained C57BL/6 mice with HFD	15	HIT	treadmill running	40 min	chronic (8 weeks)	10-17 m/min	muscle	immediately after exercise	prevention of downregulation of AdipoR1 expression caused by HFD
Ritchie et al., 2014 [40]	male wild-type (WT,	12	ET	treadmill running	3 x 45-60 min	chronic (8 weeks)	5 x 20-32 m/min	muscle	48 h after exercise	increase in total AS160 from AdKO (44 %) compared to WT mice (28%);

	C57BL/6J), adiponectin knockout (AdKO, B6.129-Adipo qtm1Chan/J) mice									no differences in total GLUT4
da Luz et al., 2011 [107]	obese DIO rats	n.r.	ET	swimming	5 x 60 min	chronic (8 weeks)	additional weight of 5% of body weight	adipose tissue & hepatic tissue	immediately after exercise	decrease of JNK, IκB and NF-κB activity and protein expression and increase of IRS-1, insulin receptor and Akt phosphorylation after chronic exercise in adipose and hepatic tissue
Medeiros et al., 2011 [108]	obese Wistar rats with HFD	n.r.	ET	swimming	n.r.	chronic (12 weeks)	n.r.	adipose tissue	n.r.	increase in Akt (2.3-fold) and Foxo1 (1.7-fold) phosphorylation, reduction in phospho-JNK (1.9-fold), NF-κB (1.6-fold) and PTP-1B (1.5-fold) protein expression, and increase in mTOR (1.7-fold), p70S6k (1.9-fold), and 4E-BP1 phosphorylation (1.4-fold) after exercise
Oliveira et al., 2011 [109]	male Wistar rats with HFD	8	ET	swimming	5 x 60 min	chronic (8 weeks)	additional weight of 5% of body weight	adipose, muscle & hepatic tissue	24 and 36 h after exercise	decrease in TLR4 mRNA and protein expression and reduction of JNK and IKKβ phosphorylation in adipose, muscle & hepatic tissue; increase of insulin-stimulated IRS-1, insulin receptor and Akt phosphorylation, decrease of TNF-α and IL-6 mRNA level in all tissues
Passos et al., 2015 [136]	male Sprague-Dawley rats with HFD	5-6	ET	treadmill running	5 x 60 min	chronic (8 weeks)	15-25 m/min	plasma	immediately after exercise	decrease in JNK activation and total JNK level in HFD compared to sedentary HFD
Mardare et al., 2016 [125]	male C57BL/6 mice	10	ET	treadmill running	5 x 30 min	chronic (10 weeks)	80% VO _{2max}	serum & adipose tissue	72 h after exercise	decrease of IL-18 and TNF-α expression in adipose tissue
Mardare et al., 2016 [125]	male C57BL/6 mice	10	RT	isometric strength training	5 x 3 min with 3 sets	chronic (10 weeks)	n.r.	serum & adipose tissue	72 h after exercise	decrease of IL-18 serum levels

*All changes given in the table were statistically significant; CON, controls; DIO, diet-induced obesity; ES, electrical stimulation; ET, endurance training; GLUT4, glucose transporter 4; HFD, high fed diet; HI, high-intensity; HIT, high-intensity interval training; hs-CRP, high-sensitive C-reactive protein; IκBα/β, nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha/beta; IL-6, interleukin 6; IL-6 Rα, interleukin 6 receptor α; IL-10, interleukin 10; IRS-1, insulin receptor substrate 1; JNK, C-Jun N-terminal kinase; MCP-1, monocyte chemotactic protein 1; mRNA, messenger RNA; ND, normal diet; NF-κB, nuclear factor kappa; n.r., not reported; RT, resistance training; TNF-α, tumor necrosis factor alpha; TLR4, Toll-like receptor 4

Kapitel 5: Manuskript 3

Differential patterns of impaired cardiorespiratory fitness and cardiac autonomic dysfunction in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes



Differential Patterns of Impaired Cardiorespiratory Fitness and Cardiac Autonomic Dysfunction in Recently Diagnosed Type 1 and Type 2 Diabetes

Diabetes Care 2017;40:246–252 | DOI: 10.2337/dc16-1898

Martin Röhlings,^{1,2} Alexander Strom,^{1,2}
Gidon Bönhof,¹ Sonja Püttgen,¹
Kálmán Bódis,^{1,2} Karsten Müssig,^{1,2,3}
Julia Szendrödi,^{1,2,3} Daniel Markgraf,^{1,2}
Stefan Lehr,^{2,4} Michael Roden,^{1,2,3} and
Dan Ziegler,^{1,2,3} for the German Diabetes
Study Group*

OBJECTIVE

Both impaired cardiorespiratory fitness (CRF) and heart rate variability (HRV) are predictors of mortality, but their relative roles in recent-onset diabetes are unknown. We determined to which extent CRF and HRV are reduced and interrelated in recent-onset diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Participants from the German Diabetes Study with type 1 ($n = 163$) or type 2 ($n = 188$) diabetes with known diabetes duration <1 year and two age-matched glucose-tolerant control groups ($n = 40$ each) underwent spiroergometry and HRV assessment during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp.

RESULTS

Compared with control subjects, patients with type 2 diabetes showed reduced VO_{2max} (median [1st–3rd quartiles] 19.3 [16.5–22.9] vs. 25.6 [20.7–29.9] mL/kg body weight/min; $P < 0.05$), diminished VCO_{2max} (23.0 [19.1–26.8] vs. 30.9 [24.5–34.4] mL/kg body weight/min; $P < 0.05$), blunted heart rate recovery after 2 min (–29.0 [–35.0 to –23.0] vs. –36.0 [–42.8 to –28.0] beats/min; $P < 0.05$), and reduced HRV in four of nine indices, whereas patients with type 1 diabetes had unaltered CRF but reduced HRV in three of nine indices ($P < 0.05$), indicating diminished vagal and sympathetic HRV modulation. HRV measures correlated with VO_{2max} in patients with type 1 diabetes ($r > 0.34$; $P < 0.05$) but not in those with type 2 diabetes.

CONCLUSIONS

CRF is reduced in recently diagnosed type 2 diabetes but preserved in type 1 diabetes, whereas cardiac autonomic function is reduced in both diabetes types but is strongly associated with CRF only in type 1 diabetes. These results support the therapeutic concept of promoting physical fitness in the early course of diabetes.

Both impaired cardiorespiratory fitness (CRF) and cardiac autonomic dysfunction are associated with an increased risk of mortality in individuals with long-term type 1 and type 2 diabetes (1–3). Cardiac autonomic neuropathy (CAN), assessed by reduced heart rate variability (HRV), is encountered in ~20% of patients with known diabetes (4,5) and predicts an increased risk of major cardiac events (2,6,7). On the other hand, prospective studies have suggested that reduced HRV predicts

¹Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center, Leibniz Center for Diabetes Research at Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

²German Center for Diabetes Research, München-Neuherberg, Germany

³Department of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

⁴Institute of Clinical Biochemistry and Pathobiochemistry, German Diabetes Center, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Corresponding author: Dan Ziegler, dan.ziegler@ddz.uni-duesseldorf.de.

Received 2 September 2016 and accepted 8 November 2016.

Clinical trial reg. no. NCT01055093, clinicaltrials.gov.

This article contains Supplementary Data online at <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc16-1898/-/DC1>.

M.Röh., A.S., M.Rod., and D.Z. contributed equally to this work.

*A complete list of the members of the German Diabetes Study Group can be found in the APPENDIX.

© 2017 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. More information is available at <http://www.diabetesjournals.org/content/license>.

the development of type 2 diabetes in healthy adults (8,9), and lifestyle modification has been associated with improvement in HRV and, hence, an associated risk reduction for type 2 diabetes independent of weight change (10).

The prevalence of CAN increases with age and duration of diabetes in patients with type 1 or type 2 diabetes. Risk factors for CAN, particularly in type 2 diabetes, are poor glycemic control, dyslipidemia, abdominal obesity, and hypertension (11,12). CAN is characterized by damage of the autonomic nerve fibers that innervate the heart and blood vessels. The impairment of the autonomic nervous system leads to abnormalities in heart rate control and vascular dynamics, resulting in exercise intolerance, a decrease in peripheral blood flow to skeletal muscle, and reduced heart rate response and cardiac output (4,5).

Early studies in small groups of patients with long-standing diabetes demonstrated blunted circulatory, metabolic, and hormonal responses to exercise (13,14), which were more pronounced in patients with CAN than in those without

CAN (15). Furthermore, patients with long-standing diabetes and CAN have shown evidence of reduced CRF as assessed by VO_{2max} compared with those without CAN (16), suggesting a mechanistic link between CAN and impaired CRF. Disturbances in vagal and sympathetic modulation may contribute to a malfunction of the cardiorespiratory system, leading to reduced CRF (5). Furthermore, patients with diabetes and CAN show a reduced ventilatory response to hypercapnia, which has been attributed to an altered central control of respiration (17). On the other hand, reduced VO_2 and VCO_2 have also been observed in patients without CAN (15,18,19), suggesting that factors other than CAN may contribute to reduced CRF in diabetes. However, the relationship between CRF and cardiac autonomic dysfunction has not been previously investigated in the early phase of both type 1 and type 2 diabetes. We hypothesize that 1) patients with recently diagnosed type 1 or type 2 diabetes show early impairment in CRF and HRV compared with age-matched glucose-tolerant control subjects, and 2) parameters of CRF are associated with HRV indices.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Participants

Participants aged 18–69 years were recruited consecutively from the baseline cohort of the ongoing German Diabetes Study (GDS), a prospective observational study investigating the natural course of metabolic abnormalities in individuals given a recent diagnosis of type 1 or type 2 diabetes (known diabetes duration <1 year) compared with glucose-tolerant control subjects as well as the development of diabetes-associated chronic complications. Informed written consent was obtained from all participants before inclusion in the trial, which was approved by the ethics board of Heinrich Heine University. All GDS participants enrolled before December 2015 with complete data sets for spirometry and HRV were included in this analysis. The study design and cohort profile of GDS are described in detail elsewhere (20). In the current study, CRF and HRV were determined in 163 patients with type 1 diabetes and compared with 40 age-matched glucose-tolerant control subjects (control 1), and 188 patients with type 2 diabetes were compared with another 40 control subjects (control 2) (Table 1). Participants

Table 1—Demographic and clinical characteristics of the study participants

	Control 1	Type 1 diabetes	Control 2	Type 2 diabetes
<i>n</i>	40	163	40	188
Male sex	78.0	62.6	80.0	68.1
Age (years)	35 (25–46)	33 (26–45)	53 (45–61)	52 (45–59) ³
Height (cm)	179 (170–187)	177 (169–183)	177 (169–186)	175 (166–180)
BMI (kg/m ²)	25.7 (24.3–28.6)	24.5 (22.1–27.4) ¹	26.8 (25.7–30.8)	30.2 (26.3–33.4) ^{2,3}
Lean mass (kg)§	67.6 (56.5–72.2)	59.2 (49.6–66.0) ¹	61.6 (53.0–71.3)	59.7 (52.1–68.2)
Fat mass (kg)§	19.2 (13.7–28.7)	17.9 (13.4–24.0)	24.3 (20.6–33.2)	30.1 (23.1–38.0) ^{2,3}
Diabetes duration (years)	—	0.47 (0.33–0.74)	—	0.50 (0.33–0.74)
Regular smokers	30.0	22.7	22.5	22.3
Heart rate (bpm)	71 (66–78)	75 (67–84)	72 (65–78)	75 (67–85)
Systolic BP (mmHg)	112 (103–122)	113 (104–125)	117 (110–130)	121 (109–136)
Diastolic BP (mmHg)	76 (69–84)	78 (70–84)	82 (76–91)	82 (76–89)
Triglycerides (mg/dL)§	86 (54–112)	79 (58–109)	98 (78–155)	134 (95–203)
Creatinine (mg/dL)	0.90 (0.85–1.06)	0.90 (0.76–1.00)	0.92 (0.84–1.03)	0.84 (0.74–1.04)
HDL cholesterol (mg/dL)§	60 (47–74)	59 (49–71)	59 (42–68)	45 (37–52) ^{2,3}
LDL cholesterol (mg/dL)§	108 (88–133)	108 (90–128)	136 (113–153)	131 (110–158)
HbA _{1c} (%)	5.1 (5.0–5.3)	6.3 (5.8–7.0) ¹	5.3 (5.1–5.5)	6.2 (5.8–6.7) ²
HbA _{1c} (mmol/mol)	32.2 (31.1–33.9)	45.4 (39.9–53.0) ¹	34.4 (32.2–36.3)	44.3 (39.9–49.7) ²
Insulin	0.0	92.0	0.0	10.7 ³
Antidiabetic drugs	0.0	14.8	0.0	67.4 ³
Antihypertensive drugs	10.0	9.9	20.0	48.1 ^{2,3}
Micro/macroalbuminuria	5.9	6.9	2.9	15.6 ^{2,3}
Diabetic retinopathy	0.0	2.1	0.0	0.7

Data are % or median (1st–3rd quartile) unless otherwise indicated. BP, blood pressure; bpm, beats/min. ¹ $P < 0.05$ vs. control 1; ² $P < 0.05$ vs. control 2; ³ $P < 0.05$ vs. type 1 diabetes; §After adjustment for sex, age, BMI, HbA_{1c}, and smoking status.

who did not achieve the exhaustion criteria during spiroergometry, as defined below, were excluded (control $n = 6$, type 1 diabetes $n = 28$, type 2 diabetes $n = 103$).

Study Protocol and Assessment of CRF Parameters

On the first day of the study, each participant underwent an incremental exhaustive exercise test on an electronically braked cycle ergometer (Ergometrics 900; Ergoline, Bitz, Germany) at 60 revolutions/min. Respiratory gas exchange measurements were determined by open-air spirometry (MasterScreen CPX; Jaeger/VIASYS, Hoechberg, Germany). Work rate was increased by 10 W/min, and exhaustion was reached on average after 12–15 min. Heart rate and a 12-lead electrocardiogram (ECG) were recorded continuously, and arm blood pressure was recorded every 2 min during the test. Lactate was measured during the resting phase at the beginning and end of the incremental exhaustive exercise test, and the maximal change of lactate was determined. Parameters of CRF included VO_{2max} , oxidative capacity at anaerobic threshold (VO_{2AT}) and at the respiratory compensation point (VO_{2RCP}), and VCO_{2max} . Heart rate recovery (HRRec) was determined at 2 min after exercise termination during the cool-down phase. Heart rate reserve (HRRes) was calculated as the difference between resting and maximal heart rate (HR_{max}). Mitochondrial plasticity was measured by the difference between the initial respiratory exchange ratio (RER) and maximal RER during the incremental exhaustive exercise test by determining ΔRER (21). Maximal minute ventilation (VE_{max}) was measured at the maximum load of the exercise test. Respiratory efficiency (VE/VCO_2 slope) was calculated by the response of VE to VCO_2 from continuous recordings at 5-s intervals until exhaustion (22). Exhaustion was defined in accordance with the statement of the American Thoracic Society/American College of Chest Physicians on cardiopulmonary exercise testing by the presence of one or more of the following criteria: 1) RER >1.15 or whether 2) predicted HR_{max} , 3) predicted VO_{2max} and/or a plateau, or 4) predicted maximal work rate were achieved (23).

HRV

R-R intervals were measured in the supine position on the second day of the study during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp over 3 h by using a digital Spiderview Holter recorder with seven electrodes to record three-channel ECGs (Sorin Group, Munich, Germany). HRV was analyzed from the Holter monitor recordings with the SynScope version 3.00 analysis system (Sorin Group). The sampling rate of the ECG signal was 200 Hz (5-ms resolution). The system automatically filters all artifacts and ectopic beats and generates a regular signal by linear interpolation of the heart rate tachogram. Time domain and frequency domain measures were computed according to the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (24). Time domain measures included normal-to-normal (NN) mean R-R intervals, the SD of NN averages over 5 min (SDANN), SD of differences between adjacent NN intervals, SD of all NN intervals (SDNN), the number of pairs of adjacent NN intervals differing by >50 ms in the entire recording divided by the total number of NN intervals (pNN50), and the root mean square of successive differences (RMSSD). Frequency domain indices were the very-low-frequency (VLF) band (0.003–0.04 Hz), low-frequency (LF) band (0.04–0.15 Hz), high-frequency (HF) band (0.15–0.40 Hz), and LF/HF ratio as previously described (25).

Insulin Sensitivity

All participants underwent the modified Botnia clamp test with [6,6-2H]glucose to measure whole-body insulin sensitivity as previously described and validated (20). Whole-body insulin sensitivity (M-value: mg glucose \cdot body weight in $kg^{-1} \cdot min^{-1}$) was calculated from the difference between mean glucose infusion rates during steady state in the last 30 min of the clamp and glucose space correction.

Laboratory Analyses

HbA_{1c} , HDL, LDL, triglycerides, and creatinine were measured as previously described (20).

Bioelectrical Impedance

Fat-free mass and fat mass were measured using Nutriguard-S (Data Input, Darmstadt, Germany) by determining

resistance and reactance. Participants were examined in the morning after an overnight fast in the supine position with arms and legs abducted from their body. BIANOSTIC-AT double-size electrodes (Data Input, Pöcking, Germany) were fixed on the dorsum of the hand and foot of the dominant side of the body (26). Resistance and reactance were integrated into an equation to calculate fat-free mass and fat mass (27).

Statistical Analysis

Data are presented as median (1st–3rd quartiles) or percentages (95% CI). Variables with skewed distribution (CRF and HRV variables) were log-transformed before analyses. To determine differences between groups or correlations between variables, Mann-Whitney U test and Spearman rank correlation and Student t test and Pearson correlation analyses were applied for nonparametric and parametric data, respectively. Multiple linear regression analyses were performed using adjustments for sex, age, BMI, HbA_{1c} , and smoking status or sex, age, height, weight, HbA_{1c} , and smoking status, as indicated. To determine the factors associated with VO_{2max} , bivariate correlation analyses with demographic, clinical, and metabolic parameters were computed followed by multiple linear regression analyses that included VO_{2max} as a dependent variable and sex, age, BMI, smoking, systolic blood pressure, M-value, LDL cholesterol, triglycerides, and HRV parameters as independent variables. All statistical tests were two-sided, and the level of significance was set at $\alpha = 0.05$. P values were adjusted for multiple comparisons using the Bonferroni correction. All analyses were performed using SPSS version 22.0 software (IBM Corporation, Chicago, IL).

RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the groups studied are listed in Table 1. Participants with type 2 diabetes had higher BMI, fat mass, HbA_{1c} , and rate of micro- and macroalbuminuria than control 2 and were older and had higher BMI and fat mass than the participants with type 1 diabetes (all $P < 0.05$). After adjusting for age, sex, BMI, HbA_{1c} , and smoking status, participants with type 2 diabetes had lower HDL cholesterol levels than control 2 and participants with type 1 diabetes ($P < 0.05$).

Participants with type 1 diabetes did not differ from control 1, except for lower BMI, lean mass, and higher HbA_{1c} (all $P < 0.05$). Participants with type 2 diabetes were more frequently treated with antihypertensive agents and showed a higher rate of micro- and macroalbuminuria than those with type 1 diabetes and control 2 (both $P < 0.05$). The individual antidiabetic and antihypertensive drugs and drug classes are listed in Supplementary Table 1.

The CRF parameters during the incremental exhaustive exercise test and HRV data in the four groups studied are listed in Table 2. Compared with control 2, participants with type 2 diabetes had reduced CRF as indicated by lower levels of VO_{2max} and VO_{2AT} and at VO_{2RCP} , VCO_{2max} , and VE_{max} , whereas initial RER was increased (all $P < 0.05$ vs. control 2). Participants with type 1 diabetes who showed preserved CRF, except for a reduced VCO_{2max} and VE_{max} and higher initial RER (all $P < 0.05$), also showed decreased levels of maximal lactate production and change of lactate after exercise termination compared with control 1 (both $P < 0.05$) (Supplementary Table 2). Participants with type 2 diabetes exhibited reduced HRV in four of nine indices and blunted heart rate

modulation to exercise as indicated by HR_{max} , HRR_{rec} , and HRR_{res} (all $P < 0.05$ vs. control 2). Participants with type 1 diabetes showed reductions in three of nine HRV indices (all $P < 0.05$ vs. control 1).

Table 3 lists the correlations of cardiorespiratory parameters with HRV, HRR_{rec} , and HRR_{res} . In participants with type 2 diabetes, HRR_{res} and four of eight indices of HRV correlated positively (all $P < 0.01$), whereas HRR_{rec} correlated inversely ($P < 0.001$) with VO_{2max} , even after adjustment for sex, age, height, weight, and smoking status. However, after Bonferroni correction (132 comparisons [three groups with 10 HRV and heart rate variables and 4 CRF variables], $P = 0.0000416$), only HRR_{res} and HRR_{rec} remained statistically significant (both $P < 0.0001$). The adjusted analyses of VO_{2RCP} exhibited positive associations with HRR_{res} and seven of eight indices of HRV (all $P < 0.05$) and an inverse correlation with HRR_{rec} ($P = 0.004$), but only the correlation with HRR_{res} remained statistically significant after Bonferroni correction ($P < 0.0001$). After adjustment for sex, age, height, weight, and smoking status, VO_{2AT} showed a positive association with HRR_{res} , even after Bonferroni

correction ($P < 0.0001$). VCO_{2max} correlated positively with HRR_{res} and LF power (all $P < 0.05$) and inversely with HRR_{rec} ($P < 0.0001$) after adjustment for sex, age, height, weight, and smoking status, but significance was lost after Bonferroni correction, except for HRR_{res} and HRR_{rec} (both $P < 0.0001$).

In participants with type 1 diabetes, all HRV parameters and HRR_{res} (all $P < 0.0001$) correlated positively, whereas HRR_{rec} ($P = 0.004$) was inversely associated with VO_{2max} after adjustment for sex, age, height, weight, and smoking status. Except for HRR_{rec} , all aforementioned associations remained statistically significant after Bonferroni correction (all $P < 0.0001$). In the adjusted analyses, VO_{2RCP} , VO_{2AT} , and VCO_{2max} showed positive correlations with HRR_{res} and seven of eight indices of HRV (all $P < 0.001$) that remained significant after Bonferroni correction (all $P < 0.0001$), except for SDANN and VO_{2AT} . In addition, HRR_{rec} correlated inversely with VCO_{2max} ($P = 0.005$), but this significance was lost after Bonferroni correction. Figure 1 illustrates the stronger positive association of VO_{2max} with SDNN in participants with type 1 diabetes compared with those with type 2 diabetes.

Multiple linear regression analysis showed that in participants with type 1

Table 2—Cardiorespiratory parameters and HRV in the four study groups

	Control 1	Type 1 diabetes	Control 2	Type 2 diabetes
VO_{2max} (mL/kg BW/min)	28.1 (25.0–36.1)	25.7 (22.5–31.6)	25.6 (20.7–29.9)	19.3 (16.5–22.9) ^{2,3}
VO_{2AT} (mL/kg BW/min)	17.6 (15.0–21.6)	15.2 (12.4–18.8)	16.6 (13.5–18.6)	11.7 (10.2–13.9) ^{2,3}
VO_{2RCP} (mL/kg BW/min)	26.1 (21.0–30.3)	23.2 (19.6–28.2)	22.2 (19.3–27.2)	17.3 (15.3–20.4) ^{2,3}
VCO_{2max} (mL/kg BW/min)	34.4 (29.6–43.5)	31.6 (26.2–38.6)	30.9 (24.5–34.4)	23.0 (19.1–26.8) ^{2,3}
VE_{max} (L/min)	102 (74–123)	73 (57–89) ¹	85 (72–111)	63 (51–78) ^{2,3}
VE/VCO_2 slope	33.1 (30.6–38.1)	36.0 (32.5–38.9)	33.0 (30.6–36.1)	33.9 (30.4–38.5)
HR_{max} (bpm)	175 (165–184)	175 (163–184)	161 (153–171)	156 (139–169) ^{2,3}
HRR_{rec} (bpm)	−37.0 (−41.8 to −30.5)	−34.0 (−40.0 to −27.8)	−36.0 (−42.8 to −28.0)	−29.0 (−35.0 to −23.0) ²
HRR_{res} (bpm)	99 (89–116)	98 (83–109)	87 (80–97)	77 (64–89) ^{2,3}
pNN50 (%)	19.3 (5.6–37.0)	15.0 (3.9–29.5)	5.6 (2.0–17.6)	4.7 (1.3–11.6)
RMSSD (ms)	43.6 (28.1–67.4)	40.3 (25.1–59.0)	28.2 (21.7–43.4)	26.9 (19.6–36.6)
SDNN (ms)	80.5 (51.8–105.5)	71.0 (52.1–90.6)	60.0 (48.8–76.4)	50.7 (41.1–63.9) ²
SDANN (ms)	56.7 (31.9–71.7)	38.2 (27.7–49.2) ¹	41.6 (31.7–58.5)	30.4 (22.4–40.6) ²
SD of differences between adjacent NN intervals (ms)	98 (69–134)	85 (63–107) ¹	78 (66–92)	64 (51–80) ²
VLF power (ms ²)	3,636 (1,819–6,814)	2,772 (1,463–4,495) ¹	1,991 (1,576–3,090)	1,498 (976–2,434) ²
LF power (ms ²)	1,386 (601–2,025)	1,269 (691–1,987)	678 (467–1,412)	577 (342–1,005)
HF power (ms ²)	459 (187–1,016)	464 (164–896)	187 (104–458)	154 (79–312)
LF/HF ratio	3.14 (1.84–4.21)	2.94 (2.03–4.97)	3.76 (2.66–5.68)	3.73 (2.50–5.76)

Data are median (1st–3rd quartiles). All analyses were adjusted for sex, age, BMI, HbA_{1c}, and smoking status, except for HRV measures compared between the diabetes and control groups. bpm, beats/min; BW, body weight.¹ $P < 0.05$ vs. control 1; ² $P < 0.05$ vs. control 2; ³ $P < 0.05$ vs. type 1 diabetes.

Table 3—Correlations of respiratory parameters with HRV, HRRec, and HRRes

	VO _{2max}		VO _{2RCP}		VO _{2AT}		VCO _{2max}	
	<i>r</i>	<i>P</i> value	<i>r</i>	<i>P</i> value	<i>r</i>	<i>P</i> value	<i>r</i>	<i>P</i> value
HRRec								
Type 1 diabetes	-0.256	<u>0.004</u>	-0.178	0.056	-0.129	0.157	-0.252	<u>0.005</u>
Type 2 diabetes	-0.309	<u>9 × 10⁻⁵</u>	-0.234	<u>0.004</u>	-0.232	<u>0.004</u>	-0.319	<u>5 × 10⁻⁵</u>
HRRes								
Type 1 diabetes	0.547	<u>5 × 10⁻¹⁴</u>	0.531	<u>2 × 10⁻¹²</u>	0.432	<u>1 × 10⁻¹⁰</u>	0.589	<u>2 × 10⁻¹⁶</u>
Type 2 diabetes	0.563	<u>5 × 10⁻¹⁷</u>	0.489	<u>3 × 10⁻¹²</u>	0.446	<u>2 × 10⁻¹⁰</u>	0.563	<u>5 × 10⁻¹⁷</u>
pNN50								
Type 1 diabetes	0.405	<u>9 × 10⁻⁸</u>	0.397	<u>4 × 10⁻⁷</u>	0.312	<u>5 × 10⁻⁵</u>	0.360	<u>3 × 10⁻⁶</u>
Type 2 diabetes	0.116	0.113	0.169	<u>0.022</u>	0.061	0.407	0.095	0.193
RMSSD								
Type 1 diabetes	0.401	<u>1 × 10⁻⁷</u>	0.385	<u>8 × 10⁻⁷</u>	0.342	<u>8 × 10⁻⁶</u>	0.350	<u>5 × 10⁻⁶</u>
Type 2 diabetes	0.123	0.092	0.165	<u>0.026</u>	0.088	0.230	0.097	0.185
SDNN								
Type 1 diabetes	0.461	<u>6 × 10⁻¹⁰</u>	0.443	<u>9 × 10⁻⁹</u>	0.397	<u>2 × 10⁻⁷</u>	0.404	<u>9 × 10⁻⁸</u>
Type 2 diabetes	0.228	<u>0.002</u>	0.260	<u>4 × 10⁻⁴</u>	0.142	<u>0.052</u>	0.210	<u>0.004</u>
SDANN								
Type 1 diabetes	0.297	<u>1 × 10⁻⁴</u>	0.302	<u>1 × 10⁻⁴</u>	0.303	<u>8 × 10⁻⁵</u>	0.299	<u>1 × 10⁻⁴</u>
Type 2 diabetes	0.039	0.597	0.128	0.085	0.078	0.289	0.037	0.611
SD of differences between adjacent NN intervals								
Type 1 diabetes	0.460	<u>6 × 10⁻¹⁰</u>	0.446	<u>7 × 10⁻⁹</u>	0.407	<u>7 × 10⁻⁸</u>	0.417	<u>3 × 10⁻⁸</u>
Type 2 diabetes	0.190	<u>0.009</u>	0.250	<u>0.001</u>	0.146	<u>0.046</u>	0.178	<u>0.015</u>
VLF power								
Type 1 diabetes	0.475	<u>1 × 10⁻¹⁰</u>	0.445	<u>7 × 10⁻⁹</u>	0.394	<u>2 × 10⁻⁷</u>	0.420	<u>2 × 10⁻⁸</u>
Type 2 diabetes	0.232	<u>0.001</u>	0.253	<u>0.001</u>	0.138	<u>0.059</u>	0.219	<u>0.003</u>
LF power								
Type 1 diabetes	0.442	<u>3 × 10⁻⁹</u>	0.429	<u>3 × 10⁻⁸</u>	0.393	<u>2 × 10⁻⁷</u>	0.379	<u>6 × 10⁻⁷</u>
Type 2 diabetes	0.230	<u>0.002</u>	0.247	<u>0.001</u>	0.133	0.068	0.214	<u>0.003</u>
HF power								
Type 1 diabetes	0.344	<u>7 × 10⁻⁶</u>	0.360	<u>4 × 10⁻⁶</u>	0.298	<u>1 × 10⁻⁴</u>	0.290	<u>2 × 10⁻⁴</u>
Type 2 diabetes	0.113	0.121	0.149	<u>0.045</u>	0.054	0.465	0.098	0.179

Bonferroni adjusted ($P < 0.0000416$): boldface indicates that the value remains significant after Bonferroni correction; underlined indicates that the value remains significant after adjustment for sex, age, height, weight, and smoking status. All data were log-transformed before analysis, except for HRRec.

diabetes, lower VO_{2max} was independently associated with lower HRV (e.g., SDNN: $\beta = 0.227$; $P = 0.005$), female sex ($\beta = -0.209$; $P = 0.006$), and lower M-value ($\beta = 0.408$; $P < 0.0001$). In the group with type 2 diabetes, lower VO_{2max} was independently associated with female sex ($\beta = -0.368$; $P < 0.0001$), lower M-value ($\beta = 0.200$;

$P = 0.008$), and higher BMI ($\beta = -0.296$; $P < 0.0001$).

CONCLUSIONS

The results of this study demonstrate reduced CRF in patients with recently diagnosed type 2 diabetes compared with age-matched glucose-tolerant control

subjects. In contrast, patients with type 1 diabetes showed no clear differences in CRF compared with healthy control subjects. Moreover, the current study not only points to reduced HRV in both recent-onset type 1 and type 2 diabetes but also suggests an association between CRF and HRV in type 1 diabetes rather than in type 2 diabetes.

Previous studies have demonstrated reduced CRF in patients with long-standing type 2 diabetes (15) but no impairment of CRF in small samples of individuals with long-term type 1 diabetes without CAN (28). In studies that reported diminished CRF in long-term type 1 diabetes, the latter was attributed to the presence of CAN (5). Thus, we extend this differential pattern of CRF involvement in type 2 as opposed to type 1 diabetes to the early phase of diabetes. One possible explanation for the differences between both diabetes

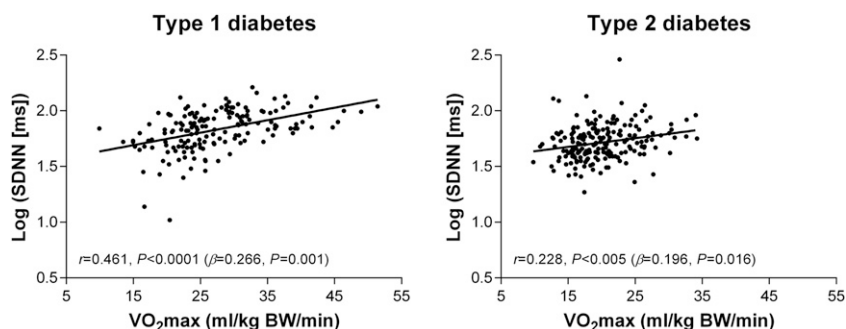


Figure 1—Correlation between VO_{2max} and SDNN in patients with type 1 and type 2 diabetes. Analyses were adjusted for sex, age, height, weight, and smoking status. BW, body weight.

types in this study could be the influence of insulin resistance, body composition (e.g., BMI), and mitochondrial impairment, which are more pronounced in long-term type 2 diabetes (29). Oxidative metabolism, which is primarily controlled by mitochondria, appears to play a critical role in glucose uptake. Therefore, defects in mitochondria biogenesis can decrease the ability of the muscle to oxidize substrates (21). In patients with insulin resistant type 2 diabetes, molecular impairments as well as morphological alterations lead to a decrease of mitochondrial activity and oxidative phosphorylation capacity (21). A recent study indirectly supports this notion by showing a positive correlation between insulin sensitivity and VO_{2max} in patients with recently diagnosed type 2 diabetes (30). On the other hand, disturbed vascular dynamics caused by autonomic dysfunction might lead to an impaired peripheral blood flow to skeletal muscles as well as to diminished cardiac output and, subsequently, to reduced CRF (4).

Furthermore, we demonstrate reduced HRR_{rec} and HRR_{es} in the type 2 diabetes group compared with age-matched glucose-tolerant control subjects, which persisted after adjustment for sex, age, BMI, HbA_{1c}, and smoking status. This has also been shown in people with impaired glucose tolerance (31) as well as in healthy adults with an increased risk for diabetes (9,32). This reduction could be due to a defective parasympathetic and sympathetic control of heart rate, which is a typical sign of cardiac autonomic dysfunction (4). Similar to the CRF parameters, participants with recently diagnosed type 1 diabetes did not show altered HRR_{rec} and HRR_{es} compared with age-matched control subjects. In contrast, patients with long-term type 1 diabetes (33) have shown reduced HRR_{rec} and HRR_{es}. Factors such as increasing age, diabetes duration, and poor glycemic control (4) conceivably contribute to altered heart rate modulation to exercise during the further course of type 1 diabetes. Furthermore, HRR_{es} was more strongly associated with CRF parameters in type 2 than in type 1 diabetes. Reduced CRF leads to impaired parasympathetic modulation, resulting in a lower HR_{max} during exercise and, as a consequence, to reduced HRR_{es} (4).

We also found that participants recently diagnosed with type 1 and type 2 diabetes already showed signs of cardiac

autonomic dysfunction. In line with our observations, a recent study in patients with newly diagnosed type 2 diabetes reported a prevalence of 1.8% for confirmed CAN and 15.3% for early CAN based on cardiovascular autonomic reflex tests (34). We previously found a similar rate in newly diagnosed type 1 diabetes (35). The current study extends these findings by measuring HRV over a prolonged period during resting euglycemic conditions. An explanation for the presence of CAN in recent-onset diabetes could be that HRV is impaired by early subtle glucometabolic disturbances. A recent study reported associations between glycemic variability and reduced cardiac autonomic modulation in patients with newly diagnosed and long-term type 2 diabetes (36). In line with this, nondiabetic hyperinsulinemia was associated with decreased HRV in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study (37).

These results agree with findings of exercise intervention studies in a small sample of patients with long-term type 2 diabetes (38) and in people at increased risk for diabetes, showing that increased physical activity, which may reflect an increase in oxidative capacity, is associated with an improvement in HRV (10,38). However, a predominant association of CRF with cardiac autonomic function in type 1 diabetes was found. Multiple regression analysis revealed that lower VO_{2max} was associated with higher BMI in type 2 but not in type 1 diabetes, whereas lower VO_{2max} was positively associated with lower insulin sensitivity in both diabetes types. Thus, the predominant association of VO_{2max} with HRV in type 1 diabetes may be explained by the attenuation of this relationship by higher BMI in type 2 diabetes rather than by differences in insulin sensitivity.

Of note, the current study identified reduced VE_{max} in both diabetes types as well as reduced VCO_{2max} during exercise in recent-onset type 2 diabetes. In contrast, studies in small samples of patients with long-term type 2 diabetes with diabetic autonomic neuropathy (DAN) found no difference in VE_{max} compared with healthy control subjects (18,19). An explanation for these apparently contradictory results could be that DAN in long-term diabetes contributes to both vagal damage and overactivity in the sympathetic nervous system, the latter leading to an increased VE_{max} comparable to

levels observed in control subjects (5,18,19). On the other hand, individuals with type 1 and type 2 diabetes have shown reduced lung function independent of DAN (19,39). A reduction in the ventilatory response could be interpreted as an early sign of DAN, influencing the central chemoreceptors of the medullary neurons (17,22).

The strengths of this study are the relatively large number of patients per group who had well-controlled diabetes and underwent detailed phenotypic characterization assessed by a state-of-the-art methodology. Furthermore, HRV was determined during a 3-h hyperinsulinemic-euglycemic clamp, avoiding the impact of confounding factors such as glycemic imbalances (40), although we admit that this approach may not take into account possible sympathetic activation by insulin (40). However, if sympathetic activation would have been relevant, a higher LF/HF ratio as an indicator of sympathovagal balance would be expected due to higher insulin levels in the participants with type 2 diabetes than in control subjects. In fact, the LF/HF ratio was similar in the two groups, suggesting that sympathetic activation due to increased insulin levels did not appear to bias the HRV data to a relevant extent. A study limitation is the cross-sectional design, which does not provide insight into the temporal sequence of the observed abnormalities.

In conclusion, this study demonstrates that CRF is reduced in patients recently diagnosed with type 2 diabetes but preserved in those with recent-onset type 1 diabetes. Cardiac autonomic function was decreased in both diabetes types compared with age-matched glucose-tolerant control subjects, but a strong association of CRF with cardiac autonomic function was found primarily in type 1 diabetes. The temporal sequence of these findings remains to be established in a prospective study. Overall, the results support the therapeutic concept to promote physical activity and to achieve physical fitness, especially in the early course of diabetes. Indeed, exercise intervention programs show improvement in HRV in people with prediabetes and patients with early CAN independent of weight change (10,38). Improvement in CRF during exercise programs conceivably is mediated by favorably modulating the autonomic nervous system, which should be considered in future studies.

Funding. This work was supported by the Ministry of Science and Research of the State of North Rhine-Westphalia (MIWF NRW) and the German Federal Ministry of Health (BMG). This study was supported in part by a grant of the Federal Ministry for Research (BMBF) to the German Center for Diabetes Research and in part by a grant of the German Center for Diabetes Research. The funding sources had no influence on the design and conduct of this study; collection, analysis, and interpretation of the data; or preparation, review, or approval of the manuscript.

Duality of Interest. No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Author Contributions. M.Röh. researched the data and wrote the article. A.S., G.B., S.P., K.B., K.M., J.S., S.L., and D.Z. researched data, contributed to the discussion, and reviewed and edited the article. D.M. performed laboratory analyses. M.Rod. contributed to the discussion and reviewed and edited the article. D.Z. designed the study. M.Rod. and D.Z. are the guarantors of this work and, as such, had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Appendix

Members of the German Diabetes Study Group: A.E. Buyken, J. Eckel, G. Geerling, H. Al-Hasani, C. Herder, A. Icks, J. Kotzka, O. Kuss, E. Lammert, J. Lundbom, D. Markgraf, K. Müssig, W. Rathmann, J. Szendroedi, D. Ziegler, and M. Roden (speaker).

References

- Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;132:605–611
- Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006;29:334–339
- Ziegler D, Voss A, Rathmann W, et al.; 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;58:1118–1128
- Vinik AJ, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115:387–397
- Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *Diabetes* 1982;31:730–737
- Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes* 2002;51:3524–3531
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555
- Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study, 1987–1998. *Circulation* 2003;107:2190–2195
- Carnethon MR, Jacobs DR Jr, Sidney S, Liu K; CARDIA Study. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care* 2003;26:3035–3041
- Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G, Molitch ME; Diabetes Prevention Program Research Group. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2006;29:914–919
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639–653
- Voulgari C, Psallas M, Kokkinos A, Argiana V, Katsilambros N, Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2011;25:159–167
- Storstein L, Jervell J. Response to bicycle exercise testing in long-standing juvenile diabetes. *Acta Med Scand* 1979;205:227–230
- Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ, Parving HH, Bønn J. Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1982;22:318–323
- Bottini P, Tantucci C, Scionti L, et al. Cardiovascular response to exercise in diabetic patients: influence of autonomic neuropathy of different severity. *Diabetologia* 1995;38:244–250
- Kremser CB, Levitt NS, Borow KM, et al. Oxygen uptake kinetics during exercise in diabetic neuropathy. *J Appl Physiol* (1985) 1988;65:2665–2671
- Wanke T, Abrahamian H, Lahrmann H, et al. No effect of naloxone on ventilatory response to progressive hypercapnia in IDDM patients. *Diabetes* 1993;42:282–287
- Tantucci C, Bottini P, Dottorini ML, et al. Ventilatory response to exercise in diabetic subjects with autonomic neuropathy. *J Appl Physiol* (1985) 1996;81:1978–1986
- Tantucci C, Scionti L, Bottini P, et al. Influence of autonomic neuropathy of different severities on the hypercapnic drive to breathing in diabetic patients. *Chest* 1997;112:145–153
- Szendroedi J, Saxena A, Weber KS, et al.; GDS Group. Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS). *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:59
- Szendroedi J, Phielix E, Roden M. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:92–103
- Bernardi L, Bianchi L. Integrated cardiorespiratory control: insight in diabetes. *Curr Diab Rep* 2016;16:107
- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211–277
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–1065
- Herder C, Schamarek I, Nowotny B, et al.; German Diabetes Study Group. Inflammatory markers are associated with cardiac autonomic dysfunction in recent-onset type 2 diabetes. *Heart*. 1 August 2016 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309181
- Norman K, Smoliner C, Valentini L, Lochs H, Pirllich M. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? *Nutrition* 2007;23:564–569
- Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7–14
- Veves A, Saouaf R, Donaghue VM, et al. Aerobic exercise capacity remains normal despite impaired endothelial function in the micro- and macrocirculation of physically active IDDM patients. *Diabetes* 1997;46:1846–1852
- Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2015;64:1629–1639
- Apostolopoulou M, Strassburger K, Herder C, et al.; GDS Group. Metabolic flexibility and oxidative capacity independently associate with insulin sensitivity in individuals with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:2203–2207
- Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002;51:803–807
- Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, et al. Exercise heart rate reserve and recovery as predictors of incident type 2 diabetes. *Am J Med* 2016;129:536.e7–536.e12
- Turker Y, Aslantas Y, Aydin Y, et al. Heart rate variability and heart rate recovery in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Cardiol* 2013;68:145–150
- Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). *Diabetes Care* 2015;38:1487–1493
- Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992;15:908–911
- Fleischer J, Lebeck Cichosz S, Hoeyem P, et al. Glycemic variability is associated with reduced cardiac autonomic modulation in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:682–688
- Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, et al.; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2005;28:668–674
- Voulgari C, Pagoni S, Vinik A, Poirier P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism* 2013;62:609–621
- Innocenti F, Fabbri A, Anichini R, et al. Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:161–168
- Weissman A, Lowenstein L, Peleg A, Thaler I, Zimmer EZ. Power spectral analysis of heart rate variability during the 100-g oral glucose tolerance test in pregnant women. *Diabetes Care* 2006;29:571–574

Kapitel 6: Diskussion

6. Diskussion

6.1 Einfluss langfristiger Trainingsinterventionen auf die glykämische Kontrolle

Körperliche Aktivität ist ein wichtiger Bestandteil der Basistherapie bei Patienten mit Diabetes. Leitlinien und Handlungsempfehlungen der führenden Diabetesgesellschaften definieren den allgemeinen Rahmen für körperliche Aktivität als therapeutischen Ansatz. Diese Empfehlungen basieren auf Grundlage der Ergebnisse evidenzbasierter Medizin. Manuskript 1 konnte anhand kontrollierter Trainingsstudien zeigen, dass supervidiertes und langfristiges Kraft-, Ausdauer- oder kombiniertes Training ohne begleitende Kalorienrestriktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer klinisch relevanten Reduktion des HbA_{1c}-Wertes führen kann. Idealerweise sollten Patienten mit Typ-2-Diabetes ein kombiniertes Training vollziehen. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes konnte lediglich kombiniertes Training den HbA_{1c}-Wert signifikant reduzieren. Die in den Review einbezogenen Studien demonstrierten den größten Effekt auf die glykämische Kontrolle bei Trainingsinterventionen von mindestens drei Trainingseinheiten pro Woche mit einer Dauer von 45 min pro Einheit unter moderaten bis intensiven Trainingsbelastungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Weiterhin konnte die Übersichtsarbeit zeigen, dass intensives Training den Trainingsumfang pro Woche reduzieren kann bei klinisch relevanten HbA_{1c}-Effekten. Andere Untersuchungen zu diesem Thema identifizierten den Trainingsumfang in Minuten und die Trainingshäufigkeit pro Woche als die entscheidenden Faktoren für die Verbesserung der glukometabolischen Kontrolle [118, 220]. Unter Vernachlässigung der Trainingsart (Kraft-, Ausdauer- oder kombiniertes Training) bewirkte körperliches Training von maximal 150 Minuten pro Woche eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes um durchschnittlich -0,36% (95% KI -0,50% bis -0,23%). Trainingsumfänge über 150 Minuten pro Woche resultierten in einer noch größeren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes von durchschnittlich -0,89% (95% KI -1,26% bis -0,51%) [118]. Entgegen dieser Ergebnisse konnten andere Untersuchungen zeigen, dass leichte und umfangreiche körperliche Aktivität wie Yoga, Tai-Chi oder Therabandübungen mit einer Trainingsdauer von bis zu 250 min pro Woche keinen klinisch relevanten Effekt auf die glykämische Kontrolle hat [221-223] und dass intensiveres Training in größeren HbA_{1c}-Effekten resultiert [224]. Eine andere Metaanalyse fand in Übereinstimmung mit den Ergebnissen des ersten Manuskriptes, dass isoliertes Ausdauer- (-0,73% (95% KI -

1,06% bis -0,40%)) und Krafttraining (-0,57% (95% KI -1,14% bis -0,01%)) oder kombiniertes Training (-0,51% (95% KI -0,79% bis -0,23%)) den HbA_{1c}-Wert klinisch relevant bei Patienten mit Typ-2-Diabetes reduzieren kann [118]. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurde die Trainingsintensität der inkludierten Studien bei der Analyse der Ergebnisse von Umpierre et al. nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden auch Trainingsstudien in die Metaanalyse einbezogen, die von einer Kalorienrestriktion begleitet waren, so dass der reine Trainingseffekt durch den Einfluss der Gewichtsabnahme und der Ernährungsumstellung verzerrt sein kann. Eine weitere Metaanalyse zu chronischem Training bei Patienten mit Typ-2-Diabetes konnte bestätigen, dass ein strukturiertes und kombiniertes Training (-0,67% (95% KI -0,98% bis -0,27%)) oder ein isoliertes Ausdauertraining (-0,60% (95% KI -0,93% bis -0,40%)) klinisch relevante Effekte bei der HbA_{1c}-Reduktion erzielt [225]. In diese Übersichtsarbeit wurden nur Trainingsprogramme einbezogen, die in Umfang, Intensität und Häufigkeit der Einheiten pro Woche klar definiert wurden und ein Mindestmaß an Energieverbrauch von mindestens 1000 kcal pro Woche beinhalteten. Die Ergebnisse der Übersichtsarbeiten und Metaanalysen verdeutlichen die Wichtigkeit sowie die klinisch relevanten Effekte durch körperliche Aktivität im Kontext der Basistherapie für Patienten mit Typ-2-Diabetes. Dennoch besteht hinsichtlich des Bestrebens einer effektiven und individualisierten Therapie für den Diabetes weiterer Forschungsbedarf, um den Zusammenhang von körperlicher Aktivität und der glykämischen Kontrolle weiter aufzuklären und effektive Handlungsempfehlungen für den Typ-2-Diabetes entwickeln zu können.

Der systematische Review konnte weiterhin zeigen, dass körperliche Aktivität, insbesondere kombiniertes Training, den HbA_{1c}-Wert bei Patienten mit Typ-1-Diabetes klinisch relevant reduzieren kann. Die geringe Anzahl der einbezogenen Studien limitierte allerdings die Definierung geeigneter Rahmenbedingungen für körperliches Training bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. In einer aktuellen Übersichtsarbeit mit wenigen Ausschlusskriterien ((1) mindestens zweimal pro Woche Training und (2) mindestens zwei Monate Interventionsdauer) konnte aber dennoch gezeigt werden, dass langfristige Trainingsregime bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zu einer durchschnittlichen Reduktion von -0,78% (95% KI -1,14% bis -0,41%) des HbA_{1c}-Wertes führen können [226]. Untersuchungen zu den Trainingsfaktoren *Intensität* und *Modalität* bei Patienten mit Typ-1-Diabetes werden in der Literatur kaum beschrieben. Insgesamt ist der Einfluss körperlichen Trainings bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nur unzureichend erforscht.

6.2 Einfluss akuter und chronischer körperlicher Aktivität auf die Glukoseaufnahme

Mit der zweiten Übersichtsarbeit galten einflussnehmende Signalwege und Schlüsselmoleküle umfassend dazustellen für ein tiefergehendes Verständnis des Zusammenspiels von körperlicher Aktivität und Glukoseaufnahme unter Berücksichtigung inflammatorischer Prozesse. Der Review konnte anhand des proximalen Insulinsignalweges (IRS-1, PI3-K), der Insulin-unabhängigen Signalwege (AMPK- und Ca^{2+} /Calmodulin-Signalweg) sowie anhand der Schlüsselmoleküle mTOR, Rac1, TBC1D1 und AS160 zeigen, dass sowohl akute als auch chronische körperliche Aktivität zu einer Aktivierung und/oder Expressionssteigerung der beteiligten Komponenten führt und in weiterer Folge zur Steigerung der Glukoseaufnahme in die Zelle beiträgt [146, 227]. Darüber hinaus zeigt sich, dass es eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen körperlicher Aktivität und den beteiligten Signalwegen und den Schlüsselkomponenten gibt [141, 146, 159, 228]. Je intensiver trainiert wurde, desto größer war die zelluläre Reaktion. Des Weiteren demonstriert die Übersichtsarbeit, dass sowohl Kraft- als auch Ausdauertraining zu einer Aktivitätserhöhung der beteiligten Signalwege und zur Steigerung der Glukoseaufnahme führen. Entgegen der gängigen Meinung, dass Patienten mit Diabetes primär nur moderates Ausdauertraining durchführen sollten [19, 178], kann und sollte in Abhängigkeit der jeweiligen Präferenz des Patienten ein individualisiertes Training, auch unter intensiveren Bedingungen, sofern kardiologisch abgesichert, empfohlen werden.

Ein weiterer Aspekt der Übersichtsarbeit war der Einfluss von körperlicher Aktivität auf inflammatorische Signalwege. Die einbezogenen klinischen Studien und Experimente an Tiermodellen demonstrierten, dass körperliche Bewegung Inflammationsprozesse, wie etwa die Aktivitäten von IKK/NF- κ B, Inflammasom oder JNK/MAPK, sowohl durch Kraft- als auch durch Ausdauertraining moduliert [70, 76, 77, 229-231]. Weiterhin unterliegt die Regulation der Entzündungsprozesse einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Je intensiver die körperliche Belastung ist, desto größer ist die immunologische Reaktion des Körpers. Insbesondere die einbezogenen Marathonstudien verdeutlichen diesen Zusammenhang eindrucksvoll [232-235]. Die erhöhte Aktivierung immunologischer Prozesse infolge sportlicher Betätigung wird als physiologische Immunantwort interpretiert, um DNS-Reparatur und Muskelregeneration einzuleiten [84]. Eine weitere Besonderheit des zweiten Manuskriptes verdeutlicht die gegenläufigen Regulationsmechanismen inflammatorischer Signalwege. Unter Akuttrainingsbedingungen erhöht sich die Aktivität inflammatorischer Prozesse, wohingegen ein chronischer Trainingsprozess zu einer Hemmung der untersuchten Inflammationssignalwege führt [40,

41, 76, 232]. Die Senkung der systemischen Konzentrationen proinflammatorischer Biomarker infolge eines längeren Trainingsprozesses charakterisiert einen verbesserten Immunstatus sowie eine physiologische Trainingsanpassung der supprimierten proinflammatorischen Signalwege [40, 70, 71, 75]. In den Studien zu den inflammatorischen Signalwegen IKK/NF- κ B und zum Inflammasom zeigt sich dennoch weiterer Forschungsbedarf, da insbesondere im Kontext des akuten sowie chronischen Trainings der Einfluss körperlicher Aktivität nicht ausreichend charakterisiert ist.

Ein wichtiger Punkt, welcher im zweiten Manuskript nur untergeordnet diskutiert wurde, ist der Einfluss einer Gewichtsabnahme auf inflammatorische Prozesse. Adiponektin, ein wichtiges Schlüsselmolekül im Fett- und Glukosestoffwechsel [236], sowie proinflammatorische Zytokine im Plasmaspiegel, wie z.B. TNF- α oder CRP werden durch eine Gewichtsabnahme in Personen mit und ohne Diabetes reduziert [237-239]. Weiterhin zeigt sich, dass körperliche Aktivität ohne Gewichtsverlust zur Reduktion der Blutkonzentrationen proinflammatorischer Zytokine bei Personen mit und ohne Diabetes führt [41, 240], obwohl die Studienlage auch kontroverse Ergebnisse zeigt [241, 242]. Darüber hinaus deutet die aktuelle Studienlage daraufhin, dass Training plus Gewichtsverlust in einem kumulativen Effekt auf die Senkung von Entzündungsparametern resultiert [243]. In Anlehnung an die zuvor genannten Ergebnisse könnte bei erhöhter inflammatorischer Aktivität sowohl körperliche Bewegung als auch eine sukzessive Gewichtsabnahme empfohlen werden.

6.3 Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der kardialen autonomen Dysfunktion bei Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Im Rahmen der Diabetestherapie kann sich eine Interaktion zwischen der CAN und körperlicher Aktivität nachteilig auswirken. Herzfrequenzveränderungen sowie orthostatische Dysregulation verhindern eine normale Trainingsteuerung über die Herzfrequenz und den Blutdruck und gelten als Zeichen einer CAN [198]. Frühere Studien konnten anhand kleinerer Kollektive zeigen, dass Patienten mit langjährigem Typ-2-Diabetes eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Glukosetoleranten Kontrollen aufweisen [244], während Patienten mit langjährigem Typ-1-Diabetes ohne CAN hingegen keine reduzierte Leistungsfähigkeit zeigen [245]. Andererseits beschrieben frühere Studien, dass Patienten mit Typ-1-Diabetes mit CAN

eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit aufweisen [199]. Ein mögliche Ursache für diese Beeinträchtigung könnte eine gestörte autonome Gefäßregulation sein, die zu einer Reduktion des peripheren Blutflusses zum Muskel sowie zu einer Störung der Auswurfleistung des Herzens und nachfolgend zu einer reduzierten Leistungsfähigkeit führt [204].

Vor diesem Hintergrund konnte das 3. Manuskript zeigen, dass bereits Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-2-Diabetes eine reduzierte Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Glukose-toleranten Kontrollen gleichen Alters aufweisen, Patienten mit Typ-1-Diabetes jedoch nicht. Ein möglicher Grund für diesen Unterschied könnte eine Reduktion der mitochondrialen Kapazität sein, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beschrieben wurde [246]. Weiterhin deuten sich in der vorliegenden Studie sowohl bei Typ-1-Diabetes als auch bei Typ-2-Diabetes bereits erste Zeichen einer kardialen autonomen Dysfunktion im Sinne einer reduzierten HRV an. Auch in anderen Kohortenstudien mit neudiagnostiziertem Diabetes konnte eine erhöhte Prävalenz der CAN nachgewiesen werden [247, 248]. In Korrelationsanalysen zwischen HRV-Parametern und Variablen der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigte sich darüber hinaus ein stärkerer statistischer Zusammenhang bei Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Typ-2-Diabetes. Als mögliche Ursachen für diesen Unterschied werden Insulinresistenz, höherer BMI und mitochondriale Dysfunktion, welche bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verstärkt vorkommen, diskutiert [249]. In Subanalysen des 3. Manuskripts konnten in Übereinstimmung mit der o.g. Annahme der BMI und die Insulinsensitivität als Einflussfaktoren identifiziert werden, wobei der BMI primär beim Typ-2-Diabetes einen Einfluss ausübte.

Als weitere Merkmale im Kontext der CAN wiesen die Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-2-Diabetes eine gestörte Herzfrequenzreserve (HFR) und eine beeinträchtigte Herzfrequenzerholung (HFE) im Vergleich zu Glukose-toleranten Kontrollpersonen auf. Studienpopulationen mit gestörter Glukosetoleranz [250] sowie Kohorten mit erhöhtem Risiko für Diabetes zeigten ebenfalls eine Reduktion der HRF und der HFE [251, 252]. Eine Störung in diesen Parametern wird dem Einfluss eines sympathovagalen Ungleichgewichts zugeschrieben [204]. Patienten mit neudiagnostiziertem Typ-1-Diabetes zeigten dagegen keine Veränderungen der HRF oder der HFE. Im Gegensatz dazu beschrieb eine frühere Studie mit langjährigem Typ-1-Diabetes eine Reduktion von HRF und HFE [253]. Als mögliche Ursachen für diesen Unterschied könnten Faktoren wie Alter, Diabetesdauer sowie eine unzureichende Diabeteseinstellung in Betracht gezogen werden [204].

Alle hier durchgeführten Analysen wurden für Alter, Geschlecht, BMI, HbA_{1c} sowie Rauchen adjustiert. Die Adjustierung für HbA_{1c} sowie Rauchen als Kovariablen basieren auf den Ergebnissen früherer Studien, welche zeigten, dass die Diabeteseinstellung [205, 254] sowie Rauchgewohnheiten [255, 256] einen negativen Einfluss auf die autonome Regulation des Herzens bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes haben.

Zusammengefasst zeigt sich für die klinische Praxis ein positiver Zusammenhang zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der kardialen autonomen Funktion bei Patienten mit neudiagnostiziertem Diabetes. Diese Ergebnisse untermauern die Bedeutung körperlicher Aktivität in der Prävention und Therapie des Diabetes.

6.4 Schwächen und Stärken der Arbeit

Manuskript 1

Der systematische Review zu Langzeittrainingsinterventionen bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes konnte zeigen, dass Kraft-, Ausdauer- und kombiniertes Training zu klinisch relevanten Verbesserungen des HbA_{1c} führen kann. Dennoch hat die Übersichtsarbeit drei Einschränkungen: (1) Die Einschlusskriterien sowie das definierte Studiendesign reduzierten die Anzahl der eingeschlossenen Studien, insbesondere in Bezug auf den Typ-1-Diabetes. Die Aussagekraft der Ergebnisse zur Reduktion des HbA_{1c} infolge des Trainings ist daher nur eingeschränkt möglich. (2) In einem Teil der berücksichtigten Studien wurde die Diabetesmedikation im Studienverlauf als Folge der glukometabolischen Verbesserung angepasst. Es besteht daher die Möglichkeit der Unterschätzung des Trainingseffektes auf den HbA_{1c}. (3) Die Heterogenität der einzelnen Trainingsinterventionen, welche sich in Studiendesign und Populationsgröße unterschieden, verhinderte die Erstellung einer Metaanalyse sowie die Bestimmung des mittleren Effektes des Trainings auf den HbA_{1c}-Wert.

Darüber hinaus ist der systematische Review durch vier relevante Stärken charakterisiert: Zum einen ermöglichten der (1) systematische Ansatz mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien sowie der (2) klare Fokus auf den wichtigen Parameter HbA_{1c} eine Bewertung des Therapieeffektes durch körperliches Training. Zum anderen wurde die (3) methodische Qualität jeder einzelnen Studie von zwei unabhängigen Untersuchern bewertet sowie (4) ein möglicher Publikationsbias durch die Erstellung von Funnelplots berücksichtigt.

Manuskript 2

Die zweite Übersichtsarbeit sollte auf molekularer Ebene die Effekte akuter sowie chronischer körperlicher Aktivität unter Berücksichtigung von Trainingsintensität und Trainingsart auf die Glukoseaufnahme diskutieren. Weiterer Schwerpunkt der Arbeit konzentrierte sich auf den begleitenden Einfluss inflammatorischer Signalwege auf den Glukosestoffwechsel. Der Review weist eine Limitierung auf: (1) Die trainingsrelevante Thematik des Einflusses von körperlicher Aktivität auf das Mitochondrium fand bewusst keine Berücksichtigung, um den inhaltlichen Rahmen der Arbeit nicht zu groß zu gestalten. Als Stärken zu bewerten sind: (1) der translationale Ansatz, in dem Tier- und Humandaten verglichen wurden sowie (2) Zusammenführung der Themen Inflammation und Glukosestoffwechsel unter dem Einfluss der körperlichen Aktivität und deren Charakterisierungsparametern *Intensität, Modalität* und *Umfang* (akut oder chronisch).

Manuskript 3

Das dritte Manuskript untersuchte die Assoziationen zwischen Parametern der körperlichen Leistungsfähigkeit und der kardialen autonomen Funktion. Die Ergebnisse der Studie können aufgrund des Querschnittsdesigns keine zeitlichen Zusammenhänge beschreiben. Andererseits zeichnet sich die vorliegende Querschnittsanalyse durch mehrere Stärken aus: (1) Zum einen weisen die einzelnen Gruppen eine relativ große Studienteilnehmerzahl auf, (2) weiterhin ermöglichten State-of-the-Art Messmethoden eine detaillierte Phänotypisierung der Patienten mit gut eingestelltem Diabetes, und (3) zum anderen wurden die Parameter der kardialen autonomen Funktion unter euglykämischen Bedingungen während eines HEC gemessen, um den Einfluss glykämischer Schwankungen zu minimieren. (4) Weitere Stärken des Manuskriptes sind das klar definierte Probandenkollektiv, welches sich aus neudiagnostizierten Patienten mit (5) Typ-1- und Typ-2-Diabetes zusammensetzt, die innerhalb des 1. Jahres nach Diabetesdiagnose untersucht wurden.

6.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Patienten mit Diabetes sind durch Insulinresistenz, Betazellfunktion sowie durch die daraus resultierende Hyperglykämie charakterisiert. Der Manifestation des Typ-2-Diabetes geht eine längere Übergangsphase voraus, in der sich der Glukosestoffwechsel progredient verschlechtert und Begleiterkrankungen beginnen zu entstehen. Unter vielen Einfluss- und Risikofaktoren, die die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes begünstigen, stellt körperliche Inaktivität einen sehr wichtigen dar. Ausreichende Bewegung nimmt deshalb eine wichtige Rolle in der Prävention und Therapie des Diabetes ein. Aktuelle Empfehlungen zu körperlichem Training bei Diabetes kommen dem Bedürfnis nach einer individualisierten und detaillierten Handlungsempfehlung hinsichtlich der Trainingsparameter *Intensität, Art* und *Umfang* nur unzureichend nach [19].

Interventionsstudien zur Prävention sowie Trainingsstudien zur Therapie konnten zeigen, dass körperliche Aktivität die Inzidenz von Typ-2-Diabetes reduzieren sowie den HbA_{1c}-Wert klinisch relevant senken kann [118]. Sowohl Kraft- und Ausdauertraining als auch kombiniertes Training können unter moderaten bis intensiven Belastungsbedingungen zur Verbesserung der glukometabolischen Einstellung führen [118, 219]. Dennoch zeigt sich, auch in Anlehnung an die Look AHEAD-Studie, dass speziell zu der Vermeidung makrovaskulärer Ereignisse und Sterbefälle durch multifaktorielle Interventionen es derzeit keine verlässlichen Daten aus randomisierten und kontrollierten Studien gibt. Eine mögliche Ursache dafür könnten die zu kurzen Zeiträume der Nachuntersuchungen sein (Look AHEAD-Studie: 10,2 Jahre), da sich positive Effekte eventuell erst nach längerer Zeit einstellen könnten [102].

Um die Effektivität therapeutischer Maßnahmen in der Behandlung des Diabetes zu verbessern, ist es wichtig, auch auf molekularer Ebene die Signalwege und Schlüsselspieler zu identifizieren und zu verstehen. Eine Vielzahl an mechanistischen Studien sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen wurde durchgeführt, um die zellulären Signalwege und Wechselwirkungen zu untersuchen. Insbesondere der Einfluss der Trainingsart und der Intensität sind bisher jedoch nur wenig erforscht und wurden auch unter dem Aspekt des akuten sowie chronischen Trainingseffekts nur unzureichend diskutiert. Speziell auf dem Gebiet der Insulinsensitivität und der proximalen Insulin-signalweiterleitung besteht großer Forschungsbedarf. Daher untersuchen wir derzeit in einer Hochintensitätsintervalltrainingsstudie den Einfluss eines Fahrradergometer-basierten Ausdauertrainings bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, um den Effekt körperlichen Trainings auf die periphere und hepatische Insulinsensitivität besser zu verstehen. Eine Verbesserung

in der Effektivität der Therapie könnte neben der verbesserten glukometabolischen Einstellung auch zu einer Risikoreduktion für Diabetes-assoziierte Komorbiditäten führen. Eine dieser Begleiterkrankungen ist die CAN, welche sich infolge glukometabolischer Störungen in Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes entwickeln kann. Das Bestehen einer CAN ist mit einer Erhöhung der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität assoziiert [23, 208, 257]. Interventionsstudien sowie Querschnittsuntersuchungen haben jedoch gezeigt, dass körperliche Aktivität zu einer Steigerung der Herzfrequenzvariabilität und einem Rückgang der CAN führen kann [212, 215]. Zukünftige Untersuchungen sollten sich orientierend an der Studie prospektiv mit dem Einfluss körperlicher Leistungsfähigkeit auf die CAN auseinandersetzen, um den Effekt von körperlicher Aktivität auf die CAN im Verlauf zu untersuchen.

Die vorliegende Dissertation unterstreicht die Notwendigkeit der körperlichen Aktivität in der Basistherapie des Diabetes. Klinische sowie experimentelle Studien verdeutlichen den positiven Einfluss von Bewegung auf den Glukosestoffwechsel und reflektieren gleichzeitig die Unerlässlichkeit eines strukturierten Trainings in der Therapie des Diabetes, welches in *Umfang*, *Intensität* und *Modalität* effektiv konzipiert sein muss. Weiterhin wird deutlich, dass die Erhöhung der körperlichen Leistungsfähigkeit als Folge körperlicher Aktivität einen wichtigen Beitrag für die Prävention und Therapie von Diabetes-assoziierten Komorbiditäten leisten kann und als wichtiges Therapieziel definiert werden sollte.

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

1. Hawley, J.A., Maughan, R.J., and Hargreaves, M. Exercise Metabolism: Historical Perspective. *Cell Metab*, 2015. 22(1). p. 12-7.
2. Neufer, P.D., et al. Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms of Physical Activity-Induced Health Benefits. *Cell Metab*, 2015. 22(1). p. 4-11.
3. Zierath, J.R. and Wallberg-Henriksson, H. Looking Ahead Perspective: Where Will the Future of Exercise Biology Take Us? *Cell Metab*, 2015. 22(1). p. 25-30.
4. Zimmet, P., Alberti, K.G., and Shaw, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001. 414(6865). p. 782-7.
5. Wild, S., et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004. 27(5). p. 1047-53.
6. Rathmann, W., et al. Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. 110(19). p. 331-7.
7. Lee, I.M., et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, 2012. 380(9838). p. 219-29.
8. King, A. Public health: Health risks of physical inactivity similar to smoking. *Nat Rev Cardiol*, 2012. 9(9). p. 492.
9. Wei, M., et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 2000. 132(8). p. 605-11.
10. Wei, M., et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *Jama*, 1999. 282(16). p. 1547-53.
11. Hu, F.B. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*, 2011. 34(6). p. 1249-57.
12. Knowler, W.C., et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002. 346(6). p. 393-403.
13. Perreault, L., et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 2012. 379(9833). p. 2243-51.
14. Knowler, W.C., et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 2009. 374(9702). p. 1677-86.

15. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(11). p. 866-75.
16. Waden, J., et al. Physical activity and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care*, 2008. 31(2). p. 230-2.
17. Sluik, D., et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2012. 172(17). p. 1285-95.
18. Gaede, P., et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003. 348(5). p. 383-93.
19. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*, 2014. 37 Suppl 1. p. S5-13.
20. Bohm, A., et al. Exercise and diabetes: relevance and causes for response variability. *Endocrine*, 2016. 51(3). p. 390-401.
21. Forbes, J.M. and Cooper, M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*, 2013. 93(1). p. 137-88.
22. Ziegler, D., et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*, 2008. 31(3). p. 556-61.
23. Astrup, A.S., et al. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 2006. 29(2). p. 334-9.
24. Kremser, C.B., et al. Oxygen uptake kinetics during exercise in diabetic neuropathy. *J Appl Physiol (1985)*, 1988. 65(6). p. 2665-71.
25. Kakleas, K., et al. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*, 2015. 14(9). p. 781-97.
26. DeFronzo, R.A., et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 2015. 1. p. 15019.
27. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. Vol. 39 Suppl 1. 2016. S13-22.
28. Chen, L., Magliano, D.J., and Zimmet, P.Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. 8(4). p. 228-36.

29. Maahs, D.M., et al. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. 39(3). p. 481-97.
30. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 2015* [cited 2015; 7th edn:[Available from: <http://www.diabetesatlas.org>].
31. Robert-Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014; Available from: www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung.
32. Dabelea, D., et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*, 2014. 311(17). p. 1778-86.
33. Halban, P.A., et al. beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*, 2014. 37(6). p. 1751-8.
34. Haffner, S.M., et al. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes*, 1995. 44(12). p. 1386-91.
35. Tabak, A.G., et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*, 2009. 373(9682). p. 2215-21.
36. Del Prato, S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med*, 2009. 26(12). p. 1185-92.
37. Schuit, F.C., et al. Glucose sensing in pancreatic beta-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes*, 2001. 50(1). p. 1-11.
38. Robertson, R.P., et al. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*, 2003. 52(3). p. 581-7.
39. Maedler, K., et al. Glucose and leptin induce apoptosis in human beta-cells and impair glucose-stimulated insulin secretion through activation of c-Jun N-terminal kinases. *Faseb j*, 2008. 22(6). p. 1905-13.
40. Pedersen, B.K. and Bruunsgaard, H. Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. *Scand J Med Sci Sports*, 2003. 13(1). p. 56-62.
41. Petersen, A.M. and Pedersen, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 2005. 98(4). p. 1154-62.
42. Hopps, E., Canino, B., and Caimi, G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetol*, 2011. 48(3). p. 183-9.

43. Yu, X., et al. Clinical study of exercise on improvement of beta-cell function and insulin resistance in non-diabetic young offsprings of diabetic patients. *J Endocrinol Invest*, 2014. 37(4). p. 353-8.
44. Madsen, S.M., et al. High Intensity Interval Training Improves Glycaemic Control and Pancreatic beta Cell Function of Type 2 Diabetes Patients. *PLoS One*, 2015. 10(8). p. e0133286.
45. Slentz, C.A., et al. Effects of exercise training intensity on pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care*, 2009. 32(10). p. 1807-11.
46. Skurk, T., et al. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(3). p. 1023-33.
47. Szendroedi, J. and Roden, M. Ectopic lipids and organ function. *Curr Opin Lipidol*, 2009. 20(1). p. 50-6.
48. Phielix, E., et al. High oxidative capacity due to chronic exercise training attenuates lipid-induced insulin resistance. *Diabetes*, 2012. 61(10). p. 2472-8.
49. Kim, J.A., Wei, Y., and Sowers, J.R. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res*, 2008. 102(4). p. 401-14.
50. Anderson, E.J., et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest*, 2009. 119(3). p. 573-81.
51. Hesselink, M.K., Schrauwen-Hinderling, V., and Schrauwen, P. Skeletal muscle mitochondria as a target to prevent or treat type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2016.
52. Phielix, E., et al. Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. *Diabetologia*, 2010. 53(8). p. 1714-21.
53. Rathmann, W., et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*, 2003. 46(2). p. 182-9.
54. Hu, F.B., et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 2001. 345(11). p. 790-7.
55. WHO. *Obesity and overweight* 2014; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
56. Aune, D., et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *Bmj*, 2016. 353. p. i2156.

57. Kodama, S., et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama*, 2009. 301(19). p. 2024-35.
58. Pate, R.R., et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama*, 1995. 273(5). p. 402-7.
59. Bird, S.R. and Hawley, J.A. Exercise and type 2 diabetes: new prescription for an old problem. *Maturitas*, 2012. 72(4). p. 311-6.
60. Meisinger, C., et al. Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabet Med*, 2010. 27(3). p. 360-2.
61. Chen, M., et al. Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985. 60(1). p. 13-20.
62. Phielix, E., Szendroedi, J., and Roden, M. Mitochondrial function and insulin resistance during aging: a mini-review. *Gerontology*, 2011. 57(5). p. 387-96.
63. Herder, C., Karakas, M., and Koenig, W. Biomarkers for the prediction of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther*, 2011. 90(1). p. 52-66.
64. Herder, C. and Roden, M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*, 2011. 41(6). p. 679-92.
65. Osei, K., Cottrell, D.A., and Harris, B. Differences in basal and poststimulation glucose homeostasis in nondiabetic first degree relatives of black and white patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. 75(1). p. 82-6.
66. Chambers, J.C., et al. Epigenome-wide association of DNA methylation markers in peripheral blood from Indian Asians and Europeans with incident type 2 diabetes: a nested case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(7). p. 526-34.
67. Bouchard, C., et al. Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs. *J Appl Physiol (1985)*, 2011. 110(5). p. 1160-70.
68. Wang, X., et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2013. 36(1). p. 166-75.
69. Herder, C., et al. Chemokines as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984-2002. *Diabetologia*, 2006. 49(5). p. 921-9.
70. Ringseis, R., et al. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. *Exerc Immunol Rev*, 2015. 21. p. 58-68.

71. Ostrowski, K., et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*, 1999. 515 (Pt 1). p. 287-91.
72. Herder, C., et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*, 2009. 52(3). p. 433-42.
73. Ribeiro, F., et al. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol*, 2010. 141(3). p. 214-21.
74. Passos, M.C. and Goncalves, M.C. Regulation of insulin sensitivity by adiponectin and its receptors in response to physical exercise. *Horm Metab Res*, 2014. 46(9). p. 603-8.
75. Chen, L., et al. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol*, 2015. 2015. p. 508409.
76. Sriwijitkamol, A., et al. Reduced skeletal muscle inhibitor of kappaB beta content is associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetes: reversal by exercise training. *Diabetes*, 2006. 55(3). p. 760-7.
77. Kawanishi, N., et al. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev*, 2010. 16. p. 105-18.
78. Macpherson, R.E., et al. Adipose Tissue Insulin Action and IL-6 Signaling after Exercise in Obese Mice. *Med Sci Sports Exerc*, 2015. 47(10). p. 2034-42.
79. Mussig, K., et al. Shp2 is required for protein kinase C-dependent phosphorylation of serine 307 in insulin receptor substrate-1. *J Biol Chem*, 2005. 280(38). p. 32693-9.
80. Mussig, K., et al. Insulin-induced stimulation of JNK and the PI 3-kinase/mTOR pathway leads to phosphorylation of serine 318 of IRS-1 in C2C12 myotubes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005. 335(3). p. 819-25.
81. Kramer, H.F. and Goodyear, L.J. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)*, 2007. 103(1). p. 388-95.
82. Kefaloyianni, E., Gaitanaki, C., and Beis, I. ERK1/2 and p38-MAPK signalling pathways, through MSK1, are involved in NF-kappaB transactivation during oxidative stress in skeletal myoblasts. *Cell Signal*, 2006. 18(12). p. 2238-51.
83. Whitham, M., et al. Contraction-induced interleukin-6 gene transcription in skeletal muscle is regulated by c-Jun terminal kinase/activator protein-1. *J Biol Chem*, 2012. 287(14). p. 10771-9.
84. Karin, M. and Gallagher, E. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance. *IUBMB Life*, 2005. 57(4-5). p. 283-95.

85. Kadowaki, T., et al. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003. 228(10). p. 1111-7.
86. Herder, C., Carstensen, M., and Ouwens, D.M. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2013. 15 Suppl 3. p. 39-50.
87. Kriketos, A.D., et al. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*, 2004. 27(2). p. 629-30.
88. Fatouros, I.G., et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(11). p. 5970-7.
89. Simpson, K.A. and Singh, M.A. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. 16(2). p. 241-56.
90. Kondo, T., Kobayashi, I., and Murakami, M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J*, 2006. 53(2). p. 189-95.
91. Herder, C., et al. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care*, 2014. 37(5). p. 1401-9.
92. Belalcazar, L.M., et al. Adiponectin and the mediation of HDL-cholesterol change with improved lifestyle: the Look AHEAD Study. *J Lipid Res*, 2012. 53(12). p. 2726-33.
93. Kim, C., Newton, K.M., and Knopp, R.H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 2002. 25(10). p. 1862-8.
94. Bao, W., et al. Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*, 2014. 174(7). p. 1047-55.
95. Heraclides, A., et al. Psychosocial stress at work doubles the risk of type 2 diabetes in middle-aged women: evidence from the Whitehall II study. *Diabetes Care*, 2009. 32(12). p. 2230-5.
96. Shomaker, L.B., et al. Longitudinal study of depressive symptoms and progression of insulin resistance in youth at risk for adult obesity. *Diabetes Care*, 2011. 34(11). p. 2458-63.
97. van der Heijden, M.M., et al. Effects of exercise training on quality of life, symptoms of depression, symptoms of anxiety and emotional well-being in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetologia*, 2013. 56(6). p. 1210-25.

98. Caspersen, C.J., Powell, K.E., and Christenson, G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, 1985. 100(2). p. 126-31.
99. Psaltopoulou, T., Ilias, I., and Alevizaki, M. The role of diet and lifestyle in primary, secondary, and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analyses. *Rev Diabet Stud*, 2010. 7(1). p. 26-35.
100. Johannsen, N.M., et al. Categorical analysis of the impact of aerobic and resistance exercise training, alone and in combination, on cardiorespiratory fitness levels in patients with type 2 diabetes: results from the HART-D study. *Diabetes Care*, 2013. 36(10). p. 3305-12.
101. Lehmann, R., et al. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care*, 1997. 20(10). p. 1603-11.
102. Wing, R.R., et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013. 369(2). p. 145-54.
103. Kitabchi, A.E., et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes*, 2005. 54(8). p. 2404-14.
104. Ainsworth, B.E., et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*, 1993. 25(1). p. 71-80.
105. Ainsworth, B.E., et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 2000. 32(9 Suppl). p. S498-504.
106. Kokkinos, P., et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. *Circulation*, 2010. 122(8). p. 790-7.
107. Kokkinos, P., et al. Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation*, 2008. 117(5). p. 614-22.
108. Hollmann W, S.H., *Sportmedizin. Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin*. Vol. 5. 2009, Stuttgart: Schattauer.
109. Loe, H., Steinshamn, S., and Wisloff, U. Cardio-respiratory reference data in 4631 healthy men and women 20-90 years: the HUNT 3 fitness study. *PLoS One*, 2014. 9(11). p. e113884.
110. Gram, M., Dahl, R., and Dela, F. Physical inactivity and muscle oxidative capacity in humans. *Eur J Sport Sci*, 2014. 14(4). p. 376-83.
111. Kelley, D.E., et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002. 51(10). p. 2944-50.

112. Schrauwen, P. and Hesselink, M.K. Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004. 53(6). p. 1412-7.
113. Laukkanen, J.A., et al. The predictive value of cardiorespiratory fitness combined with coronary risk evaluation and the risk of cardiovascular and all-cause death. *J Intern Med*, 2007. 262(2). p. 263-72.
114. Boule, N.G., et al. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2003. 46(8). p. 1071-81.
115. Laukkanen, J.A., et al. Long-term Change in Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality: A Population-Based Follow-up Study. *Mayo Clin Proc*, 2016. 91(9). p. 1183-8.
116. Rohlfing, C.L., et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2002. 25(2). p. 275-8.
117. Thomas, D.E., Elliott, E.J., and Naughton, G.A. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(3). p. Cd002968.
118. Umpierre, D., et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2011. 305(17). p. 1790-9.
119. Zierath, J.R., Krook, A., and Wallberg-Henriksson, H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 2000. 43(7). p. 821-35.
120. Otten, J., Ahren, B., and Olsson, T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia*, 2014. 57(9). p. 1781-8.
121. Nowotny, B., et al. Low-energy diets differing in fibre, red meat and coffee intake equally improve insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomised feasibility trial. *Diabetologia*, 2015. 58(2). p. 255-64.
122. Dube, J.J., et al. Exercise dose and insulin sensitivity: relevance for diabetes prevention. *Med Sci Sports Exerc*, 2012. 44(5). p. 793-9.
123. Way, K.L., et al. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016. 40(4). p. 253-71.
124. Henriksen, E.J. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol (1985)*, 2002. 93(2). p. 788-96.
125. Roden, M. Exercise in type 2 diabetes: to resist or to endure? *Diabetologia*, 2012. 55(5). p. 1235-9.

126. Wojtaszewski, J.F., et al. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes*, 2000. 49(3). p. 325-31.
127. Cusi, K., et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*, 2000. 105(3). p. 311-20.
128. Howlett, K.F., et al. Insulin-stimulated insulin receptor substrate-2-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity is enhanced in human skeletal muscle after exercise. *Metabolism*, 2006. 55(8). p. 1046-52.
129. O'Gorman, D.J., et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2006. 49(12). p. 2983-92.
130. Wojtaszewski, J.F., et al. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. *J Clin Invest*, 1999. 104(9). p. 1257-64.
131. Treadway, J.L., et al. Effect of exercise on insulin receptor binding and kinase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1989. 256(1 Pt 1). p. E138-44.
132. Sakamoto, K., et al. Contraction regulation of Akt in rat skeletal muscle. *J Biol Chem*, 2002. 277(14). p. 11910-7.
133. Goodyear, L.J., et al. Effects of contractile activity on tyrosine phosphoproteins and PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1995. 268(5 Pt 1). p. E987-95.
134. Frosig, C. and Richter, E.A. Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. *Obesity (Silver Spring)*, 2009. 17 Suppl 3. p. S15-20.
135. Ritchie, I.R., et al. Adiponectin is sufficient, but not required, for exercise-induced increases in the expression of skeletal muscle mitochondrial enzymes. *J Physiol*, 2014. 592(12). p. 2653-65.
136. Holten, M.K., et al. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004. 53(2). p. 294-305.
137. Frosig, C., et al. Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160. *Diabetes*, 2007. 56(8). p. 2093-102.
138. Kahn, B.B., et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*, 2005. 1(1). p. 15-25.
139. Kemp, B.E., et al. Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. *Trends Biochem Sci*, 1999. 24(1). p. 22-5.

140. Musi, N., et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes*, 2001. 50(5). p. 921-7.
141. Vissing, K., et al. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. *Scand J Med Sci Sports*, 2013. 23(3). p. 355-66.
142. Calegari, V.C., et al. Endurance training activates AMP-activated protein kinase, increases expression of uncoupling protein 2 and reduces insulin secretion from rat pancreatic islets. *J Endocrinol*, 2011. 208(3). p. 257-64.
143. Luo, L., et al. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats. *Exp Gerontol*, 2013. 48(4). p. 427-36.
144. Park, D.R., et al. Exercise ameliorates insulin resistance via Ca²⁺ signals distinct from those of insulin for GLUT4 translocation in skeletal muscles. *Diabetes*, 2015. 64(4). p. 1224-34.
145. Lanner, J.T., et al. Ca(2+) and insulin-mediated glucose uptake. *Curr Opin Pharmacol*, 2008. 8(3). p. 339-45.
146. Egan, B. and Zierath, J.R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*, 2013. 17(2). p. 162-84.
147. Rose, A.J., Kiens, B., and Richter, E.A. Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase expression and signalling in skeletal muscle during exercise. *J Physiol*, 2006. 574(Pt 3). p. 889-903.
148. Pereira, M.J., et al. mTOR inhibition with rapamycin causes impaired insulin signalling and glucose uptake in human subcutaneous and omental adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*, 2012. 355(1). p. 96-105.
149. Kleinert, M., et al. Acute mTOR inhibition induces insulin resistance and alters substrate utilization in vivo. *Mol Metab*, 2014. 3(6). p. 630-41.
150. Katta, A., et al. Altered regulation of contraction-induced Akt/mTOR/p70S6k pathway signaling in skeletal muscle of the obese Zucker rat. *Exp Diabetes Res*, 2009. 2009. p. 384683.
151. Fraenkel, M., et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008. 57(4). p. 945-57.
152. Philp, A., Hamilton, D.L., and Baar, K. Signals mediating skeletal muscle remodeling by resistance exercise: PI3-kinase independent activation of mTORC1. *J Appl Physiol (1985)*, 2011. 110(2). p. 561-8.

153. Stuart, C.A., et al. Cycle training increased GLUT4 and activation of mammalian target of rapamycin in fast twitch muscle fibers. *Med Sci Sports Exerc*, 2010. 42(1). p. 96-106.
154. Fujita, S., et al. Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes*, 2007. 56(6). p. 1615-22.
155. Pugh, J.K., et al. Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. *Physiol Rep*, 2015. 3(4).
156. Mascher, H., et al. Enhanced rates of muscle protein synthesis and elevated mTOR signalling following endurance exercise in human subjects. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011. 202(2). p. 175-84.
157. Maarbjerg, S.J., Sylow, L., and Richter, E.A. Current understanding of increased insulin sensitivity after exercise - emerging candidates. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011. 202(3). p. 323-35.
158. Albers, P.H., et al. Human muscle fiber type-specific insulin signaling: impact of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2015. 64(2). p. 485-97.
159. Sylow, L., et al. Rac1 signaling is required for insulin-stimulated glucose uptake and is dysregulated in insulin-resistant murine and human skeletal muscle. *Diabetes*, 2013. 62(6). p. 1865-75.
160. Vendelbo, M.H., et al. Sustained AS160 and TBC1D1 phosphorylations in human skeletal muscle 30 min after a single bout of exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 2014. 117(3). p. 289-96.
161. Treebak, J.T., et al. Potential role of TBC1D4 in enhanced post-exercise insulin action in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 2009. 52(5). p. 891-900.
162. Sylow, L., et al. Rac1 is a novel regulator of contraction-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes*, 2013. 62(4). p. 1139-51.
163. Orchard, T.J., et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet Med*, 2013. 30(1). p. 46-55.
164. Goldberg, R.B., et al. Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention: the Diabetes Prevention Program randomized trial by the Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care*, 2009. 32(4). p. 726-32.

165. Wing, R.R. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*, 2010. 170(17). p. 1566-75.
166. Tuomilehto, J., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001. 344(18). p. 1343-50.
167. Lindstrom, J., et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006. 368(9548). p. 1673-9.
168. Lindstrom, J., et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*, 2013. 56(2). p. 284-93.
169. de Mello, V.D., et al. Insulin secretion and its determinants in the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in impaired glucose-tolerant individuals: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*, 2012. 35(2). p. 211-7.
170. Lindstrom, J., et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*, 2003. 26(12). p. 3230-6.
171. Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*, 2002. 25(12). p. 2165-71.
172. Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care*, 2000. 23(11). p. 1619-29.
173. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(11). p. 866-75.
174. Hivert, M.F., et al. Lifestyle and Metformin Ameliorate Insulin Sensitivity Independently of the Genetic Burden of Established Insulin Resistance Variants in Diabetes Prevention Program Participants. *Diabetes*, 2016. 65(2). p. 520-6.
175. Esefeld K, Z.P., Stummvoll M, Halle M. Diabetes, Sport und Bewegung. *Diabetologie*, 2014. 9. p. 196-201.
176. Sigal, R.J., et al. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes*, 2013. 37 Suppl 1. p. S40-4.

177. Ryden, L., et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. *Diab Vasc Dis Res*, 2014. 11(3). p. 133-73.
178. Nagi, D.G., I. ABCD position statement on physical activity and exercise in diabetes. *Pract Diab Int*, 2010. 27(4). p. 6.
179. Colberg, S.R., et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 2010. 33(12). p. e147-67.
180. Bravata, D.M., et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *Jama*, 2007. 298(19). p. 2296-304.
181. Halle M, K.F., Stumvoll M, Thurm U, Zimmer P. *Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. 2008.
182. Rahl, R. Physical Activity and Health Guidelines: Recommendations for Various Ages, Fitness Levels, and Conditions from 57 Authoritative Sources. 2010, Champaign, IL, USA: Human Kinetics Publishers.
183. Chimen, M., et al. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*, 2012. 55(3). p. 542-51.
184. Fox, C.S., et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *Jama*, 2004. 292(20). p. 2495-9.
185. Winer, N. and Sowers, J.R. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol*, 2004. 44(4). p. 397-405.
186. Marshall, S.M. and Flyvbjerg, A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *Bmj*, 2006. 333(7566). p. 475-80.
187. Jonsson, B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*, 2002. 45(7). p. S5-12.
188. Van Gaal, L.F., Mertens, I.L., and De Block, C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006. 444(7121). p. 875-80.
189. Grant, P.J. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*, 2007. 262(2). p. 157-72.
190. Andersson, C., et al. Relationship between HbA1c levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and all-cause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2012. 55(9). p. 2348-55.
191. Lind, M., et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2014. 371(21). p. 1972-82.

192. Livingstone, S.J., et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*, 2012. 9(10). p. e1001321.
193. Tielemans, S.M., et al. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*, 2013. 56(1). p. 82-91.
194. Blomster, J.I., et al. The influence of physical activity on vascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2013. 15(11). p. 1008-12.
195. Klein, R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 1995. 18(2). p. 258-68.
196. Rossing, P. The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2005. 48(8). p. 1439-44.
197. Callaghan, B.C., et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*, 2012. 11(6). p. 521-34.
198. Vinik, A.I., et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003. 26(5). p. 1553-79.
199. Hilsted, J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *Diabetes*, 1982. 31(8 Pt 1). p. 730-7.
200. Antonetti, D.A., Klein, R., and Gardner, T.W. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 2012. 366(13). p. 1227-39.
201. Ritz, E. and Orth, S.R. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999. 341(15). p. 1127-33.
202. Fox, C.S., et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*, 2012. 380(9854). p. 1662-73.
203. Kriska, A.M., et al. The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study--VII. *J Clin Epidemiol*, 1991. 44(11). p. 1207-14.
204. Vinik, A.I. and Ziegler, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007. 115(3). p. 387-97.
205. Schroeder, E.B., et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*, 2005. 28(3). p. 668-74.

206. Ziegler, D., et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia*, 2015. 58(5). p. 1118-28.
207. Pop-Busui, R., et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*, 2010. 33(7). p. 1578-84.
208. Liao, D., et al. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes*, 2002. 51(12). p. 3524-31.
209. Maser, R.E., et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2003. 26(6). p. 1895-901.
210. Carnethon, M.R., et al. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation*, 2003. 107(17). p. 2190-5.
211. Weissman, A., et al. Power spectral analysis of heart rate variability during the 100-g oral glucose tolerance test in pregnant women. *Diabetes Care*, 2006. 29(3). p. 571-4.
212. Carnethon, M.R., et al. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 2006. 29(4). p. 914-9.
213. Howorka, K., et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res*, 1997. 34(1). p. 206-14.
214. Loimaala, A., et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003. 52(7). p. 1837-42.
215. Voulgari, C., et al. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism*, 2013. 62(5). p. 609-21.
216. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2012. 35 Suppl 1. p. S64-71.
217. Szendroedi, J., et al. Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS). *Cardiovasc Diabetol*, 2016. 15. p. 59.
218. Hu, F.B., et al. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama*, 2003. 289(14). p. 1785-91.

219. Kadoglou, N.P., et al. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2013. 30(2). p. e41-50.
220. Umpierre, D., et al. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*, 2013. 56(2). p. 242-51.
221. Cramer, H., et al. Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2014. 173(2). p. 170-83.
222. McGinley, S.K., et al. Effects of exercise training using resistance bands on glycaemic control and strength in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Diabetol*, 2015. 52(2). p. 221-30.
223. Lee, M.S., et al. A systematic review and meta-analysis of tai chi for treating type 2 diabetes. *Maturitas*, 2015. 80(1). p. 14-23.
224. Mann, S., et al. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014. 30(4). p. 257-68.
225. Chudyk, A. and Petrella, R.J. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2011. 34(5). p. 1228-37.
226. Yardley, J.E., et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. 106(3). p. 393-400.
227. Stanford, K.I. and Goodyear, L.J. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*, 2014. 38(4). p. 308-14.
228. Egan, B., et al. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2010. 588(Pt 10). p. 1779-90.
229. Mardare, C., et al. Endurance and Resistance Training Affect High Fat Diet-Induced Increase of Ceramides, Inflammasome Expression, and Systemic Inflammation in Mice. *J Diabetes Res*, 2016. 2016. p. 4536470.
230. Aronson, D., et al. Exercise stimulates c-Jun NH2 kinase activity and c-Jun transcriptional activity in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998. 251(1). p. 106-10.
231. Galpin, A.J., et al. High-power resistance exercise induces MAPK phosphorylation in weightlifting trained men. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2012. 37(1). p. 80-7.

232. Boppart, M.D., et al. Marathon running transiently increases c-Jun NH2-terminal kinase and p38 activities in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2000. 526 Pt 3. p. 663-9.
233. Ostrowski, K., et al. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol*, 1998. 508 (Pt 3). p. 949-53.
234. Starkie, R.L., et al. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001. 280(4). p. C769-74.
235. Suzuki, K., et al. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol*, 2000. 81(4). p. 281-7.
236. Belalcazar, L.M., et al. Improving Adiponectin Levels in Individuals With Diabetes and Obesity: Insights From Look AHEAD. *Diabetes Care*, 2015. 38(8). p. 1544-50.
237. Pedersen, L.R., et al. Weight loss is superior to exercise in improving the atherogenic lipid profile in a sedentary, overweight population with stable coronary artery disease: A randomized trial. *Atherosclerosis*, 2016. 246. p. 221-8.
238. Fisher, G., et al. Effect of diet with and without exercise training on markers of inflammation and fat distribution in overweight women. *Obesity (Silver Spring)*, 2011. 19(6). p. 1131-6.
239. Belalcazar, L.M., et al. Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. 21(5). p. 944-50.
240. Kadoglou, N.P., et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007. 14(6). p. 837-43.
241. Church, T.S., et al. Exercise without weight loss does not reduce C-reactive protein: the INFLAME study. *Med Sci Sports Exerc*, 2010. 42(4). p. 708-16.
242. Beavers, K.M., et al. Independent and combined effects of physical activity and weight loss on inflammatory biomarkers in overweight and obese older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2013. 61(7). p. 1089-94.
243. Ryan, A.S., et al. Aerobic exercise and weight loss reduce vascular markers of inflammation and improve insulin sensitivity in obese women. *J Am Geriatr Soc*, 2014. 62(4). p. 607-14.
244. Bottini, P., et al. Cardiovascular response to exercise in diabetic patients: influence of autonomic neuropathy of different severity. *Diabetologia*, 1995. 38(2). p. 244-50.

245. Veves, A., et al. Aerobic exercise capacity remains normal despite impaired endothelial function in the micro- and macrocirculation of physically active IDDM patients. *Diabetes*, 1997. 46(11). p. 1846-52.
246. Szendroedi, J., Phielix, E., and Roden, M. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. 8(2). p. 92-103.
247. Ziegler, D., et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care*, 1992. 15(7). p. 908-11.
248. Zoppini, G., et al. Prevalence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in a Cohort of Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). *Diabetes Care*, 2015. 38(8). p. 1487-93.
249. Kaul, K., Apostolopoulou, M., and Roden, M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2015. 64(12). p. 1629-39.
250. Panzer, C., et al. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes*, 2002. 51(3). p. 803-7.
251. Carnethon, M.R., et al. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care*, 2003. 26(11). p. 3035-41.
252. Jae, S.Y., et al. Exercise Heart Rate Reserve and Recovery as Predictors of Incident Type 2 Diabetes. *Am J Med*, 2016. 129(5). p. 536.e7-536.e12.
253. Turker, Y., et al. Heart rate variability and heart rate recovery in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Cardiol*, 2013. 68(2). p. 145-50.
254. Fleischer, J., et al. Glycemic variability is associated with reduced cardiac autonomic modulation in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2015. 38(4). p. 682-8.
255. Anan, F., et al. Smoking is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*, 2006. 36(7). p. 459-65.
256. Poulsen, P.L., et al. Effects of smoking on 24-h ambulatory blood pressure and autonomic function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am J Hypertens*, 1998. 11(9). p. 1093-9.
257. Young, L.H., et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *Jama*, 2009. 301(15). p. 1547-55.

Anhang

Anhang

A Selbstständigkeitserklärung

B Lebenslauf

C Danksagung

A. Selbstständigkeitserklärung

Name, Vorname: Röhling, Martin
Anschrift: Dormagener Str. 1
40221 Düsseldorf
Email/Tel.-Nr.: martin.roehling@googlemail.com/01783670510

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich

1. die von mir eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe,
2. nur die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt und alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche unter Angabe der Quelle gekennzeichnet habe,
3. die Dissertation in der gegenwärtigen oder einer anderen Fassung noch keinem anderen Fachbereich oder noch keiner wissenschaftlichen Hochschule vorgelegt habe,
4. bislang keine Promotionsversuche unternommen habe und die Dissertation bisher in keinem anderen Fachbereich einer wissenschaftlichen Hochschule vorgelegen hat,
5. mit der Anwesenheit von Zuhörern, die nicht Mitglieder der Prüfungskommission sind, einverstanden bin.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Dissertation wissenschaftlich interessierten Personen oder Institutionen zur Einsichtnahme zur Verfügung gestellt werden kann. Korrektur- oder Bewertungshinweise in meiner Arbeit dürfen nicht zitiert werden.

Wuppertal,

.....

(Unterschrift)

B. Lebenslauf

LEBENS LAUF

MARTIN RÖHLING

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entnommen.

PUBLIKATIONEN

Peer-reviewed:

Röhling M, Müssig K, Stemper T. Diabetes und Sport. DuS Refresher. Diabetologie und Stoffwechsel 2014, 9: R21-R34

Röhling M, Herder C, Stemper T, Müssig K. Influence of Acute and Chronic Exercise on Glucose Uptake. J Diabetes Res 2016; 2016: 2868652

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 2016; 124: 1–8

Röhling M, Strom A, Bodis K, Püttgen S, Bönhof G, Lehr S, Szendroedi J, Müssig K, Roden M, Ziegler D. Differential patterns of impaired maximal aerobic capacity and cardiac autonomic dysfunction in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care 2016. pii: dc161898 [Epub ahead of print]

Sonstige:

Röhling M, Müssig K. (2014). Inkretin-basierte Therapien und kardiovaskuläres Risiko: Neue Studienergebnisse. Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung, Innovation und Praxis (DZKF), 5, 24-26

Röhling M, Müssig K, Stemper T. (2015). Praktische Anleitung für mehr Bewegung für Diabetiker. Eine Hilfe für den Hausarzt. internistische praxis, 55, 557-568

Röhling M, Müssig K, Stemper T. (2016). Training für Diabetespatienten. Nicht ohne den Hausarzt! Der Allgemeinarzt, 38, 40-43

Röhling M, Müssig K, Stemper T. (2016). Training für Diabetespatienten. Nicht ohne den Hausarzt. Ars Medici, 106, 720-722

KONFERENZVORTRÄGE UND POSTERPRÄSENTATIONEN

- 05 / 2015 Wissenschaftlicher Vortrag auf dem 50. Diabetes Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 2015 (Symposium der AG Diabetes und Sport), Berlin, Deutschland
Titel: Richtig Trainieren mit Diabetes
(Erstautor)
- 05 / 2016 Wissenschaftlicher Vortrag auf dem 51. Diabetes Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 2016 (Symposium der AG Diabetes und Sport), Berlin, Deutschland
Titel: Sport als integraler Bestandteil der Diabetestherapie: Welche Leistung für welches Therapieziel? (Erstautor)
- 05 / 2016 Posterpräsentation auf dem 51. Diabetes Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 2016 (Sitzungsname: Diabeteskomplikationen/ Begleiterkrankungen (klinisch)), Berlin, Deutschland
Titel: Lungendysfunktion bei Patienten mit neudiagnostiziertem Diabetes (Erstautor)
- 06 / 2016 Posterpräsentation auf dem 76. Diabetes Kongress der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) 2016 (Fachbereich: Exercise), New Orleans (LA), USA
Titel: Improvement of Physical Capacity, but Not of Pulmonary Function, Is Sustained upon High-Intensity Interval Training in Type 2 Diabetes (Erstautor)
- 06 / 2016 Posterpräsentation auf dem 76. Diabetes Kongress der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) 2016 (Fachbereich: Exercise), New Orleans (LA), USA
Titel: High-Intensity Interval Training Improves Insulin Sensitivity but Not Beta-Cell Function Indices in Patients with Type 2 Diabetes (Koautor)

06 / 2016

Posterpräsentation auf dem 76. Diabetes Kongress der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) 2016 (Fachbereich: Exercise), New Orleans (LA), USA

Titel: Impaired Insulin-stimulated Fatty Acid Synthesis in Subcutaneous Adipose Tissue Associates with Liver Fat Content in Type 2 Diabetes (Koautor)

06-07/ 2016

Posterpräsentation auf dem 31. Kongress der Zentraleuropäischen Diabetesgesellschaft (FID) 2016 (Allgemeine Postersession), Bern, Schweiz

Titel: Comparable effects of high-intensity interval training and detraining on physical capacity and pulmonary function in obese glucose-tolerant persons and patients with type 2 diabetes (Erstautor)

C. Danksagung

Zum Abschluss meiner Dissertation möchte ich mich beim Deutschen Diabetes-Zentrum Düsseldorf und meinen Kolleginnen und Kollegen, vor allem Herrn Prof. Dr. Michael Roden, für die Möglichkeit bedanken, meine Doktorarbeit im Institut für Klinische Diabetologie anfertigen zu dürfen sowie an Kongressen und Fortbildungen teilzunehmen.

Meinem Doktorvater am Deutschen Diabetes-Zentrum, Herrn Prof. Dr. Karsten Müssig möchte ich großen Dank aussprechen. Ich habe ihn als einen sehr einfühlsamen und aufopferungsvollen Mentor kennengelernt. Auch in Zeiten größerer Arbeitsbelastung konnte ich mich immer auf ihn verlassen und möchte mich daher hiermit für die gemeinsame Arbeit und Zeit bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Doktorvater aus der Bergischen Universität Wuppertal, Herrn Prof. Dr. Theodor Stemper, bedanken. Seine Unterstützung und fachliche Begleitung ermöglichten mir meine Promotion am Deutschen Diabetes-Zentrum. Ohne seine empathische Art und sein großes Vertrauen mir gegenüber, auch für Vorträge und Posterpräsentationen auf Kongressen, wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Besonderen Dank möchte ich außerdem meinem lieben Kollegen und guten Freund PD Dr. Christian Herder aussprechen. Seine wertvollen Ratschläge und stets konstruktiven und hilfreichen Worte unterstützen mich bei der Erstellung der Manuskripte und der Promotion.

Herrn Prof. Dr. Dan Ziegler sowie Herrn Dr. Alexander Strom möchte ich für die tolle Zusammenarbeit am 3. Manuskript danken und freue mich auf weitere gemeinsame interessante Projekte in meiner wissenschaftlichen Karriere.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Schwester Claudia für Ihre Unterstützung während meiner ganzen universitären Laufbahn bedanken, die auch in Zeiten großer Anstrengung und eigener beruflicher Verpflichtungen mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Ihre Leidenschaft für Beruf, Karriere und Selbstverwirklichung waren für mich eine wahre Inspiration.

Meiner Mutter Karla Sabine lasse ich bewusst in meiner Danksagung einer Sonderrolle zuteilwerden. Es ist für mich schwer in Worte zu fassen, wie unendlich dankbar ich dafür bin, dass sie meine Mutter ist. Ohne ihre aufopferungsvolle und bedingungslose mütterliche Liebe hätte ich nie meine Freiheit und meine eigenen Träume leben können. Erst ihre Gegenwart und Existenz macht diese Doktorarbeit vollkommen und daher widme ich sie meiner Heldin und Mutter, Karla Sabine Röhling, geborene Henschel.

Diese Arbeit widme ich in größter Hochachtung meiner lieben Mutter

Karla Sabine Röhling, geborene Henschel