

Aus dem Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft der Sporthochschule Köln;  
Abteilung Bewegungs- und Neurowissenschaft  
Leiterin: Prof. Dr. med. Dr. Sportwiss. Christine Joisten

**Der Effekt eines strukturierten  
Gruppensportprogrammes auf den Body-Mass-  
Index, den Hämoglobin A1c und die Health-  
Related Quality of Life bei Personen mit Diabetes  
mellitus Typ 1 und 2**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Max Golka  
aus Köln

promoviert am 27.10.2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2022

Dekan:                   Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin:   Professorin Dr. med. Dr. Sportwiss. C. Joisten
2. Gutachter:     Universitätsprofessor Dr. med. W. Krone

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.<sup>1</sup>

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Prof. Dr. Christine Joisten

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf den im November 2021 in „Translational Sports Medicine“ veröffentlichten Artikel, für dessen Erstellung und Publikation ich maßgeblich die Verantwortung trug. Die Aufschlüsselung der Arbeitsteilung können Sie dem Artikel (Abschnitt Acknowledgements) entnehmen.

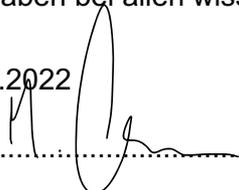
Der dem Artikel zugrunde liegende Datensatz für die retrospektive Analyse wurde ohne meine Mitarbeit in der Sporthochschule Köln von Herrn Mark Spiller erstellt und zur Verfügung gestellt und von mir selbst ausgewertet. Der Datensatz der postinterventionellen Erhebung, basierend auf einem eigenständig entwickelten Fragebogen, wurde von mir selbst erstellt und analysiert.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.05.2022

Unterschrift: .....



<sup>1</sup>Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

## Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, durch deren Mitwirken, Hilfe und Geduld diese Arbeit entstehen konnte.

Allen voran bedanke ich mich bei Prof. Christine Joisten für die jahrelange Unterstützung, die inspirierende und fachliche Anregung, für Geduld und Ausdauer.

Auch bedanken möchte ich mich bei Dr. Jan Matthes, für Beratung und Orientierung im sich stetig wandelnden Promotionsprozess und für den fachlichen Input durch ihn und seine Forschungsgruppe.

Vielen Dank an alle Co-Autor:innen, die mich im Laufe der Arbeit zuverlässig begleitet und einen unschätzbaren Beitrag geleistet haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Teilnehmer:innen und Organisator:innen des Diabetes Programmes Deutschland bedanken, die mir bereitwillig Zeit und Daten für meine Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

Ein besonderer Dank geht an meine Frau, Anna Golka, sowie Leonie und Finn-Frederik Schafmeyer, ohne deren kontinuierliche Motivation und Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
2.1 Diabetes Mellitus	8
2.1.1. Pathogenese	8
2.1.2. Epidemiologie	8
2.1.3. Diabetes-bedingte Morbidität und Mortalität	8
2.2 Hämoglobin A1c	9
2.3 Body-Mass-Index und Adipositas	10
2.4 Health-related Quality of Life	11
2.4.1. Begriffsklärung	11
2.4.2. HRQoL bei Menschen mit Diabetes mellitus	11
2.5 Körperliche Betätigung in der Therapie des Diabetes mellitus	12
2.5.1. Effekte körperlicher Betätigung	12
2.5.2. Empfehlungen	13
2.5.3. Hindernisse für körperliche Betätigung	13
2.6 Lifestyleinterventionen bei Diabetes mellitus	14
2.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit	16
<b>3. PUBLIKATION</b>	<b>17</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>28</b>
4.1 Diskussion der Ergebnisse	28
4.2 Conclusion	30
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>31</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ADA	= American Diabetes Association
ANCOVA	= Analysis of Covariance
BMI	= Body-Mass-Index
CVD	= Cardiovascular Disease
DDG	= Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPD	= Diabetes Programm Deutschland
DPP	= Diabetes Prevention Program (USA)
GP	= General Practitioner
HbA1c	= Hämoglobin A1c
HRQoL	= Health-related Quality of Life
IDPP	= Indian Diabetes Prevention Programme
MCS	= Mental Health Score
PCS	= Physical Health Score
PG	= Plasmaglukose
SF-12	= Short-Form Health Survey 12
SRF	= Subjectively Reported Fitness
T1D	= Diabetes mellitus Typ 1
T2D	= Diabetes mellitus Typ 2

## 1. Zusammenfassung

Die Haupttodesursache für Patient:innen mit Diabetes mellitus stellen kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) dar. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko wird durch körperliche Inaktivität deutlich gesteigert. Trotzdem gelingt es der Mehrzahl der Betroffenen nicht, die von der American Diabetes Association (ADA) empfohlenen 150 Minuten moderater bzw. 75 Minuten intensiver körperlicher Aktivität zu erreichen. Es ist dringend notwendig, wirksame Strategien zu entwickeln, um bei den Betroffenen einen aktiven Lebensstil zu etablieren und aufrecht zu erhalten.

Durch die Teilnahme an einem 6-monatigen strukturierten Laufprogramm sollten Patient:innen mit Diabetes mellitus Bewegung nachhaltig in Freizeit und Alltag integrieren. Zusätzlich wurde der Einfluss auf die Adhärenz, den Body-Mass-Index (BMI), den Hämoglobin A1c (HbA1c) und die Health-related quality of life (HRQoL) untersucht.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 428 Teilnehmer:innen des Diabetes Programmes Deutschland (DPD) mit Typ-1-Diabetes (n=177) und Typ-2-Diabetes (n=251). Nach Abschluss des Programmes zeigte sich eine Reduktion des HbA1cs um  $0,3 \pm 1,0\%$  ( $p \leq 0,001$ ) und des BMIs um  $0,7 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$  ( $p \leq 0,001$ ). Es profitierten insbesondere Teilnehmer:innen mit Adipositas ( $-1,3 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$ ;  $p \leq 0,001$ ) und Teilnehmer:innen mit Typ-2-Diabetes mit einem Ausgangs-HbA1c  $\geq 7,5\%$  ( $-1,4 \pm 1,7\%$ ,  $p \leq 0,001$ ). Die Adhärenz nach 6 Monaten lag bei 75,5%. In einer postinterventionellen Online-Befragung (Rücklauf: n=83) zeigte sich eine überdurchschnittliche physische HRQOL im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung.

Der Erfolg des strukturierten Laufprogrammes konnte durch eine hohe Adhärenzrate und signifikante Reduktionen des BMI und HbA1c bestätigt werden. Zusätzlich zeigte sich eine höhere Lebensqualität bei den Teilnehmer:innen.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Diabetes Mellitus**

#### **2.1.1. Pathogenese**

Typ-1-Diabetes (T1D) ist durch einen absoluten Mangel an Insulin charakterisiert, der durch eine autoimmune Zerstörung der Betazellen der Langerhans-Inseln des Pankreas verursacht wird<sup>1</sup>. Die Erkrankung wird bei Individuen mit einer genetischen Prädisposition wahrscheinlich durch bestimmte Umwelteinflüsse oder sogenannte Triggerevents hervorgerufen<sup>1,2</sup>. Obwohl auslösende Ursache bislang nicht eindeutig identifiziert werden konnten, werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert. Zu diesen gehören unter anderem Virusinfektionen<sup>3,4</sup>, Ernährung<sup>5</sup>, Übergewicht<sup>6,7</sup>, Frühgeburtlichkeit und ein hohes Geburtsgewicht<sup>8</sup>.

Typ-2-Diabetes (T2D) hingegen ist durch eine unterschiedlich stark ausgeprägte Insulinresistenz und einen relativen Insulinmangel gekennzeichnet<sup>9</sup>. Neben einer komplexen genetischen Komponente tragen vor allem Übergewicht und Bewegungsmangel zur Entstehung bei<sup>10-13</sup>. Der direkte Zusammenhang zwischen Übergewicht und T2D ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Bisherige Untersuchungen lassen insbesondere einen Zusammenhang mit dem regionalen Fettverteilungsmuster, genetischen Faktoren<sup>14,15</sup> und einer gesteigerten Inflammation<sup>16,17</sup> vermuten.

#### **2.1.2. Epidemiologie**

Diabetes mellitus hat mit einer weltweit steigenden Prävalenz epidemische Ausmaße angenommen<sup>18</sup>.

Schätzungen zufolge leben in Deutschland aktuell mindestens 8,5 Millionen Menschen mit T2D<sup>19</sup>. Zusätzlich lebten im Jahr 2019 geschätzt 373.000 deutsche Personen mit T1D<sup>20</sup>. Die Prävalenz des Diabetes mellitus ist weiterhin steigend<sup>21</sup>. Analysen deuten auf eine jährliche Diabetes-Inzidenz von 1,0% der deutschen Gesamtbevölkerung hin<sup>22</sup>.

Neben der großen Belastung für Betroffene und Angehörige<sup>23</sup> hat die Erkrankung weltweit massive ökonomische Auswirkungen. Einer Schätzung zufolge betragen die durch Diabetes mellitus verursachten Gesundheitskosten im Jahr 2015 international 1,3 Billionen US-Dollar, was einen Anteil von 1,8% am Global Gross Domestic Product (GDP) ausmacht<sup>24</sup>.

#### **2.1.3. Diabetes-bedingte Morbidität und Mortalität**

Alle Formen des Diabetes mellitus stellen einen der bedeutendsten Risikofaktoren für mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen dar<sup>25-28</sup>. Zu den bedeutendsten Komplikationen gehören

die diabetische Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie sowie die CVD, etwa im Sinne von Myokardischämien oder Schlaganfällen<sup>29</sup>.

T2D ist zudem häufig Folge eines metabolischen Syndroms, einem Symptomkomplex aus Hypertonie, Dyslipidämie, erhöhter Nüchtern glukose und abdomineller Adipositas, welche bereits für sich allein mit einem erhöhten Risiko für CVD einhergehen<sup>30-32</sup>.

Obwohl die Mortalität der Patient:innen mit Diabetes mellitus in den letzten Jahren gesunken ist, waren im Jahr 2010 weiterhin 16% aller Sterbefälle in Deutschland mit T2D assoziiert<sup>33</sup>.

Auch die Sterblichkeit bei Patient:innen mit T1D ist aufgrund verbesserter Therapiekonzepte rückläufig<sup>33</sup>. Dennoch ist Mortalität selbst bei guter Einstellung des Langzeitblutzuckers doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung<sup>34</sup>. In einer Untersuchung von 2017 an Patient:innen mit Diabetes mellitus, der im Alter zwischen 15-29 Jahren diagnostiziert wurde, zeigte sich insgesamt eine 4,4-fach erhöhte Mortalität<sup>35</sup>.

## 2.2 Hämoglobin A1c

Hämoglobin A1c ist glykosyliertes Hämoglobin, das durch die irreversible Bindung von Plasmaglukose an Hämoglobin entsteht und analog zur Lebensspanne des Erythrozyten eine Überlebensdauer von etwa 120 Tagen hat<sup>36,37</sup>. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass der HbA1c am engsten mit der durchschnittlichen Plasmaglukosekonzentration (PG) der letzten 8-12 Wochen korreliert<sup>37-40</sup>.

Die Bestimmung des HbA1c ist das klinische Standardverfahren zur Überwachung der Blutzuckerkontrolle. Sowohl die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) als auch die American Diabetes Association (ADA) empfehlen Messungen von mindestens zwei- bis viermal jährlich<sup>41,42</sup>. Dabei wird ein HbA1c >7% als erhöht definiert. Die Höhe des Wertes korreliert stark mit dem Auftreten diabetischer Sekundärkomplikationen und Komorbiditäten<sup>27,28,43-46</sup>. Anhand der Messungen können Therapeut:innen die Blutzuckereinstellung der letzten zwei bis drei Monate bewerten und bei Bedarf die Therapie anpassen.

Kritisiert wird unter anderem, dass sich ein kurzzeitiger Verlust der glykämischen Kontrolle nicht im HbA1c widerspiegelt<sup>47</sup>. Auch wird der HbA1c nicht von glykämischer Instabilität beeinflusst<sup>48</sup>. Diese Tagesschwankungen bergen ein größeres Risiko für Akutkomplikationen durch Hypo- und Hyperglykämien. Es findet sich jedoch kein Anhalt für eine vermehrte Entwicklung von mikrovaskulären Komplikationen<sup>49</sup>. Darüber hinaus sind genetische glykämische und nicht-glykämische Faktoren beschrieben, die die Höhe des HbA1c-Wertes beeinflussen und damit bei Betroffenen die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus erschweren können<sup>50,51</sup>.

Auf Grund der allgemein hohen Korrelation mit der durchschnittlichen PG und der weitreichenden Etablierung standardisierter Messverfahren ist der HbA1c jedoch weiterhin der

verlässlichste und am besten vergleichbare Parameter zur Beurteilung des Langzeitblutzuckers<sup>37-40,52</sup>.

### 2.3 Body-Mass-Index und Adipositas

Der Body-Mass-Index (BMI) wird zur Klassifikation des Körpergewichts herangezogen. Er spiegelt das Gewicht in Relation zur Körpergröße (Einheit:  $\text{kg/m}^2$  Körperoberfläche) wider. Auch wenn es sich nur um eine rechnerische Größe handelt, korreliert der BMI stark mit dem Körperfettanteil. Ein BMI  $\geq 25 \text{kg/m}^2$  wird als Übergewicht,  $\geq 30 \text{kg/m}^2$  als Adipositas klassifiziert.<sup>53,54</sup>

Adipositas und Diabetes mellitus nehmen seit Jahren weltweit zu und stellen Therapeut:innen und Ökonom:innen vor eine erhebliche Herausforderung<sup>18</sup>. In Deutschland sind rund 54% der Menschen übergewichtig oder adipös. Der Anteil nimmt weiterhin zu<sup>55</sup>.

Adipositas, definiert nach BMI, ist einer der stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung eines T2D; die Reduktion gehört daher zu den Haupttherapieziele in der Diabetesbehandlung<sup>56-59</sup>. Adipositas fördert die Insulinresistenz, oxidativen Stress, Inflammation und die vaskuläre Reaktivität<sup>32,60-62</sup>. Menschen mit einem BMI  $\geq 30 \text{kg/m}^2$  haben ein substantiell größeres Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken als Normalgewichtige. Narayan et al. zeigten, dass das Lebenszeitrisiko einer Diagnose für Frauen mit Adipositas ab dem 18. Lebensjahr von 17,1 auf 74,4%, für Männer von 19,8 auf 70,3% steigt<sup>63</sup>.

Trotz der andersartigen Pathogenese führt das vermehrte Auftreten von Adipositas auch zu einer erhöhten Inzidenz von T1D<sup>64</sup>. Untersuchungen zeigen, dass ein erhöhter BMI mit dem früheren Auftreten eines T1D assoziiert ist, umgekehrt steigt die Prävalenz einer Adipositas im Verlauf des T1D schneller als in der Allgemeinbevölkerung<sup>7,65,66</sup>. Zunehmend an Bedeutung gewinnt die Existenz des Double Diabetes (DD), auch Diabetes Typ 1,5 genannt. Dieser ist durch das gleichzeitige Vorhandensein von Autoantikörpern und Insulinresistenz bei Kindern charakterisiert. Die klassische Einteilung in T1D oder T2D beschreibt die Erkrankung daher unzureichend. Double Diabetes ist mit dem frühen Auftreten mikro- und makrovaskulärer Komplikationen assoziiert<sup>67-69</sup>. Ein Zusammenhang mit der Zunahme von Adipositas und körperlicher Inaktivität in der Bevölkerung ist wahrscheinlich<sup>70,71</sup>.

Ein hoher BMI ist nicht nur unmittelbar mit der Pathogenese des Diabetes mellitus verknüpft, sondern wird auch mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonus, endothelialer Dysfunktion und alveolarer Hypoventilation assoziiert<sup>72,73</sup>. Adipositas führt zu einem gesteigerten Risiko für vaskuläre Folgeerkrankungen, einer Reduktion der Lebensqualität und einer gesteigerten Mortalität<sup>72-75</sup>.

Kritiker:innen bemängeln, dass die BMI-Klassifikation in Hinblick auf eine europäischen Population definiert wurde und daher nicht allgemein übertragbar sei. Untersuchungen zu

ethnischen Einflüssen auf die Korrelation von BMI und Körperkomposition erbrachten jedoch widersprüchliche Ergebnisse<sup>53,76</sup>.

Je nach Muskelmasse kann die Betrachtung des BMI allein dazu führen, dass der Körperfettanteil fälschlicherweise als zu hoch oder zu niedrig eingeschätzt wird<sup>53</sup>. Um dies zu vermeiden, lassen sich zusätzlich zur BMI-Bestimmung weitere Parameter zu erheben, wie etwa Bauchumfang, Waist-to-Height-Ratio und Körperfettanteil (z.B. durch Calipometrie oder bioelektrische Impedanzanalyse)<sup>77</sup>.

Auf Grund der einfachen Durchführbarkeit bietet sich der BMI unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht jedoch als gut reproduzierbarer Parameter zur Bestimmung der Körperkomposition an<sup>53,77</sup>.

## **2.4 Health-related Quality of Life**

### **2.4.1. Begriffsklärung**

Die Health-related Quality of Life (HRQoL) beschreibt die selbst-wahrgenommene körperliche und geistige Gesundheit im alltäglichen Leben. Sie wird unter anderem gemessen, um den Einfluss von Erkrankungen, Pflegekonzepten, Therapien und Interventionen auf das Wohlbefinden der Patient:innen zu untersuchen<sup>78-80</sup>. Zur Erhebung stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung, die entweder allgemein verwendet werden können, wie zum Beispiel der Short-Form Health Survey (SF-12, SF-36) und der EQ-5D, oder krankheitsspezifisch gestaltet sind, wie zum Beispiel der diabetesspezifische Audit of Diabetes Dependent Quality of Life (ADDQoL) und der Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL) für Schlaganfallpatient:innen.

### **2.4.2. HRQoL bei Menschen mit Diabetes mellitus**

Zahlreiche Veröffentlichungen belegen, dass Diabetes mellitus häufig mit einer niedrigeren HRQoL einhergeht, wobei es zu einer Reduktion sowohl der körperlichen als auch der mentalen Lebensqualität kommen kann<sup>81</sup>. Schunk et al. zeigten, dass Patient:innen mit T2D Diabetes in der deutschen Bevölkerung besonders unter einem signifikant schlechteren körperlichen Wohlbefinden leiden. Während in anderen Ländern in geringerem Maße auch das mentale Wohlbefinden reduziert ist, fiel unter deutschen Patient:innen nur bei Frauen ein negativer Einfluss auf.<sup>82,83</sup>

Obwohl sich die Lebensqualität zwischen den verschiedenen Diabetestypen unterscheidet, mögen sich diese Abweichungen eher durch Unterschiede in Therapieregime, Erkrankungsdauer und Alter erklären lassen, als durch die verschiedene Pathogenese.<sup>84</sup>

Einen wesentlichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit hat das Auftreten Diabetes-bedingter Komplikationen und

Komorbiditäten<sup>85,86</sup>. Am deutlichsten ist die HRQoL bei Patient:innen mit T2D, die eine Insulintherapie bekommen, eingeschränkt<sup>85,86</sup>. Eine weitere, häufig auftretende Komorbidität ist zudem die Depression, wobei die Prävalenz unter Patient:innen mit T2D mit Insulintherapie ebenfalls am höchsten ist<sup>87,88</sup>.

Patient:innen mit einer schlechten Lebensqualität haben statistisch eine erhöhte Morbidität, Mortalität und verursachen höhere Gesundheitskosten<sup>89,90</sup>. Bei älteren Patient:innen mit Diabetes mellitus ist das Vorliegen einer Dysphorie ein stärkerer Prädiktor für eine erhöhte Mortalität und eine vermehrte Hospitalisation als das Vorliegen von vaskulären Komplikationen<sup>91</sup>. Eine Steigerung der Lebensqualität durch gezielte Behandlungsansätze ist daher zusätzlich zur Therapie der Grunderkrankung von großer Bedeutung.

## **2.5 Körperliche Betätigung in der Therapie des Diabetes mellitus**

### **2.5.1. Effekte körperlicher Betätigung**

Die positiven Effekte körperlicher Betätigung sind zahlreich und spielen sowohl in der Prävention als auch in der Sekundärprophylaxe des Diabetes mellitus eine wichtige Rolle. Neben einer verbesserten kardiorespiratorischen Fitness<sup>92,93</sup> werden bei Patient:innen mit T2D positive Effekte auf die Blutzuckereinstellung<sup>94-97</sup>, Insulinsensitivität<sup>96-99</sup>, Betazellfunktion<sup>100</sup>, hepatische Glukoseverwertung<sup>99</sup> und die Mitochondrienfunktion<sup>98</sup> beschrieben. Auch Patient:innen mit T1D profitieren von einer verminderten Insulinresistenz und verbesserten Kontrolle des HbA1c<sup>101,102</sup>. Der Effekt auf das Körpergewicht wird in der Literatur kontrovers diskutiert<sup>94,96,97,103</sup>. Ein positiver Einfluss zeigt sich jedoch auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie<sup>95-97</sup>, Bauchumfang<sup>95</sup>, endotheliale Dysfunktion<sup>101,104</sup> und Dyslipidämie<sup>95-97,101</sup>. Dies spiegelt sich in einer verringerten kardiovaskulären und Gesamtmortalität wider<sup>101,105-108</sup>. Dabei bewirkt jegliche Form von Betätigung ein besseres Outcome als Inaktivität<sup>95,105,106,109</sup>. Hierbei könnte die Regulation von Myokinen eine wichtige Rolle spielen. Diese stellen eine Gruppe von Peptiden und Proteinen dar, die durch die Kontraktion von Skelettmuskulatur produziert und ausgeschüttet werden. Myokine wirken sich unter anderem positiv auf Glukosehomöostase, Lipidstoffwechsel, Mitochondrienfunktion und Körperkomposition aus<sup>110-113</sup>. Die Muskulatur kann somit als endokrines Organ begriffen werden, das durch körperliche Betätigung stimuliert werden kann.

Ein systematisches Review von Cai et al. beschreibt zudem eine starke Evidenz für den positiven Einfluss körperlicher Betätigung auf die HRQOL<sup>114</sup>.

Ein kombiniertes Training scheint gegenüber alleinigem Ausdauer- oder Krafttraining einen größeren Effekt insbesondere auf die Blutzuckerkontrolle, aber auch auf Cholesterin, den diastolischen Blutdruck und das Körpergewicht zu haben<sup>96,115,116</sup>.

### **2.5.2. Empfehlungen**

Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt für Erwachsene mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes wöchentlich 150 Minuten aerobes Training, wobei dieses auf mindestens 3 Tage aufgeteilt werden sollte und die Ruhephase 2 Tage nicht übersteigen sollte<sup>59</sup>. Körperlich fitte Patient:innen können die Zeit bei intensiverem Training auch auf 75 Minuten pro Woche reduzieren. Darüber hinaus rät die ADA zu 2-3 Einheiten Krafttraining pro Woche.

Das American College of Sports Medicine (ACSM) rät zudem zu mehrfachen kleinen Bewegungseinheiten im Tagesverlauf, um körperlicher Inaktivität entgegenzuwirken. Menschen im Jugend- und jungen Erwachsenenalter sollten sich an den Empfehlungen für körperliche Betätigung Gleichaltriger orientieren. Krafttraining sollte, wenn möglich, in Form von High-Intensity-Training (HIRT) durchgeführt werden.<sup>117</sup>

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt in der Basistherapie für Patient:innen mit T2D neben Diabeteschulungen, Ernährungstherapie und Tabakentwöhnung explizit körperliche Betätigung in strukturierten Bewegungsprogrammen<sup>56,57</sup>. Da positive Effekte, wie der verbesserte Muskelstoffwechsel, nach dem Training nur von kurzer Dauer sind, sei das Ziel die Etablierung regelmäßiger und wenn möglich lebenslanger körperlicher Aktivität<sup>118</sup>. Eine uneingeschränkte Empfehlung spricht die DDG auch für Patient:innen mit T1D aus, die in der Lage sind, ihre Blutzuckereinstellung den gesteigerten Anforderungen anzupassen<sup>118</sup>. Wenn die Patient:innen das Training regelmäßig zur gleichen Tageszeit durchführen und den gleichen Abstand zu Insulin und Mahlzeiten einhalten, können Blutzuckerentgleisungen und das Risiko für Sport-assoziierte Komplikationen zuverlässig verhindert werden<sup>119</sup>.

### **2.5.3. Hindernisse für körperliche Betätigung**

Entgegen den allgemeinen Empfehlungen zu körperlicher Betätigung, zeigen Untersuchungen in Industriestaaten, dass die meisten Patient:innen mit Diabetes inaktiv sind (61%-64% bei Typ1-Diabetes; 68%- 72% bei Typ 2 Diabetes)<sup>120,121</sup>.

Als Hindernis steht für Patient:innen mit T1D die Angst vor Komplikationen im Vordergrund, insbesondere das Risiko metabolischer Entgleisungen während und nach körperlicher Belastung<sup>122,123</sup>. Als weitere Gründe nannten Befragte die zeitliche Koordination, Angst vor Verlust der Kontrolle über ihre Erkrankung und ein geringes Fitnesslevel<sup>123</sup>. Zudem gibt es auf Grund individuell divergierender Dosis-Wirkungs-Beziehungen keine allgemeingültige Empfehlung zur Einnahme von Kohlenhydraten und Insulinapplikation bei körperlicher Betätigung und die Einstellung muss individuell abgestimmt werden<sup>118</sup>.

Patient:innen mit Typ-2 Diabetes haben auf Grund des Alters und eines erhöhten BMI häufig körperliche Einschränkungen<sup>124</sup>. Die stärkste Abnahme der Leistungsfähigkeit zeigt sich bei einer reduzierten linksventrikulären Funktion, etwa als Folge einer CVD, und einer schlechten Blutzuckerkontrolle<sup>124</sup>. Untersuchung zur Nachhaltigkeit von sportlichen Interventionen bei

Patient:innen mit T2D haben gezeigt, dass die Langzeit-Compliance für sportliche Programme und Empfehlungen schlecht ist, regelmäßige Motivation durch Behandler die Adhärenz jedoch signifikant steigern kann<sup>125-128</sup>.

Für beide Typen gilt: Je größer die subjektive körperliche Einschränkung ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für Bewegungsmangel<sup>120</sup>.

## **2.6 Lifestyleinterventionen bei Diabetes mellitus**

Lifestyleinterventionen mit körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung zeigen bei Patient:innen mit T2D eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, eine Gewichtsreduktion, eine höhere HRQOL und verminderten Bedarf an Medikation<sup>103,129-132</sup>.

Eine Literaturanalyse von Seib et al. ergab, dass bereits Interventionen mit körperlicher Betätigung allein zu einer verbesserten Blutzuckerkontrolle führen. Die untersuchten Studien, die unterschiedliche sportliche Aktivitäten, jedoch größtenteils Ausdauertraining, beinhalteten, zeigten eine Reduktion des HbA1c um bis zu 1,2% in drei Monaten. Ein positiver Effekt auf das Körpergewicht wurden insbesondere in Interventionen, die eine Umstellung der Ernährung beinhalteten, beobachtet. Dort wurde eine Gewichtsreduktion um bis zu 7% in 6 Monaten erzielt.<sup>133</sup>

Die größte Studie zu Lifestyleinterventionen stellt die Look AHEAD Studie (n=5145) dar, die auf Gewichtsreduktion durch Änderung der Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten ausgerichtet war<sup>103</sup>. Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden die Proband:innen in 3 Gruppentreffen pro Woche von Expert:innen über Ernährungsumstellungen, Heimtraining, Verhaltensstrategien und Selbstmanagement des T2D aufgeklärt und begleitet. Die Frequenz der Treffen nahm im Verlauf des Programmes zunehmend ab. Die Kontrollgruppe erhielt diabetes-spezifische Edukation in 3 Treffen pro Jahr. Diese beinhalteten unter anderem Information über Hypoglykämie-management, Diät in Form von Kalorienrestriktion und allgemeine Bewegungsempfehlungen. Nach 10 Jahren regelmäßiger Konsultationen zeigte sich zwar ein bleibender Gewichtsverlust und ein positiver Effekt auf Komorbiditäten wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom, sexuelle Funktionsstörungen, Depressionen, Dyslipidämien, Hypertonie und schwere Niereninsuffizienz<sup>103,134-137</sup>, es ließ sich jedoch keine Reduktion makrovaskulärer Ereignisse feststellen<sup>138</sup>.

Als mögliche Gründe für den geringen Effekt werden unter anderem Folgende diskutiert: der Ausschluss von Patient:innen mit schlechter körperlicher Fitness und einem hohen kardiovaskulären Risiko; die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren durch Schulung und Einstellung der Medikation auch in der Kontrollgruppe; insgesamt weniger kardiovaskulärer Ereignisse als erwartet in beiden Gruppen<sup>139</sup>. Auch die abnehmende Frequenz des persönlichen Kontaktes und das fehlende soziale Gefüge könnten einen negativen Einfluss auf den erwarteten Effekt gehabt haben. Untersuchungen zeigen, dass betreutes

Gruppentraining im Vergleich zu individuellem Training einen größeren Effekt auf Adhärenz, Blutzuckerkontrolle und HRQOL hat <sup>140-142</sup>.

In der deutlich kleineren Steno-2 Studie (n=160) wurden die Hälfte Proband:innen einer intensivierten Therapie zugeteilt, die neben Edukation zu Bewegung und Ernährung auch eine Anpassung der antidiabetischen Therapie beinhaltete. Die andere Hälfte der Proband:innen diente als Kontrollgruppe, die lediglich die Diabetes-Standardtherapie fortführte. Hier zeigte sich ein signifikant langsames Fortschreiten von Retinopathie, Nephropathie und autonomer Neuropathie sowie eine niedrigere Rate an makrovaskulären Ereignissen in der Interventionsgruppe <sup>143,144</sup>.

Bezüglich einer Mortalitätsreduktion durch Lifestyleinterventionen fand sich in einem systematischen Review von Schellenberg et al. keine Evidenz <sup>145</sup>. Ein Grund hierfür könnte die enge zeitliche Begrenzung der meisten Interventionen und die schlechte Adhärenz hinsichtlich einer dauerhaften Lifestyle-Umstellung sein.

Im Bereich der Diabetesprävention kann die frühzeitige Änderung der Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten eine effektive Reduktion von Plasmaglukose, kardiovaskulären Risikofaktoren und einer verminderten Progression hin zum Diabetes mellitus bewirken <sup>146-148</sup>.

In einer Metaanalyse untersuchten Balk et al. 53 Studien zu Präventionsprogrammen bei Patient:innen mit hohem Risiko für die Entwicklung eines T2D. Alle Programme beinhalteten Lifestyle-Änderungen in Hinsicht auf körperliche Bewegung und Ernährung. Es ließ sich eine Senkung der Diabetes-Inzidenz um 59% im Vergleich zur Standardtherapie darstellen <sup>146</sup>. Die hohe Evidenz führte auch zur Entwicklung weiterer groß angelegter Präventionsprogramme. Vorhaben wie das US-amerikanische Diabetes Prevention Program (DPP; n= 3800) und das Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP; n= 869) belegten den positiven Effekt von Lifestyleänderungen und wiesen nach, dass dieser auch im Follow up aufrecht erhalten werden kann <sup>149-151</sup>. Im DPP zeigte sich 10 Jahre nach Teilnahme eine Reduktion der Inzidenz um 34% im Vergleich zur Kontrollgruppe <sup>151</sup>. Die signifikante Überlegenheit der Interventionsgruppe führt zu einem vorzeitigen Abbruch des Programmes und zur Etablierung neuer Strukturen und Empfehlung in der Diabetes-Prävention <sup>152,153</sup>. Im IDPP ließ sich nach 3 Jahren eine Reduktion der Inzidenz um 40% gegenüber der Kontrolle nachvollziehen <sup>149</sup>. Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch in anderen Ländern reproduzieren und zeigten, dass Lifestyleprogramme auf Bevölkerungsebene anwendbar und effektiv sind <sup>154</sup>. Programme dieser Art sind Musterbeispiele für die Applikation wissenschaftlicher Erkenntnisse in Form sogenannter „real world“ Anwendungen. Dieses Prinzip, wie es bereits in der Primärprävention des Diabetes mellitus angewendet wurde, verfolgte auch das Diabetes Programm Deutschland (DPD) in der Therapie von Patient:innen mit einem bestehenden T1D und T2D.

## **2.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Obwohl die positiven Auswirkungen von körperlicher Betätigung umfassend belegt sind, ist der überwiegende Teil der Patient:innen mit Diabetes mellitus inaktiv.

Das primäre Ziel des Diabetes Programm Deutschland war es daher, ein Programm zu etablieren, das Barrieren abbaut und es einer Vielzahl von Patient:innen mit Diabetes ermöglicht, sportliche Betätigung dauerhaft und erfolgreich in ihren Alltag zu integrieren. In der vorliegenden, anwendungsbasierten Feldstudie untersuchten wir den Einfluss des so entstandenen strukturierten Laufprogrammes auf Adhärenz, BMI, HbA1c und die HRQoL bei Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.



Received: 3 September 2021 | Accepted: 13 October 2021

DOI: 10.1002/tsm2.286

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

## The effect of structured aerobic exercise on adherence, body mass index, hemoglobin A1c, and quality of life in type 1 and type 2 diabetes mellitus

Max Golka<sup>1,2</sup> | Mark Spiller<sup>1</sup> | Nikola Schmidt<sup>1</sup> | Anna Turnowsky<sup>3</sup> |  
Martin Grauduszus<sup>1</sup> | Jan Matthes<sup>2</sup> | Christine Joisten<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute of Movement and Neurosciences, German Sport University Cologne, Cologne, Germany<sup>2</sup>Department of Pharmacology, University of Cologne, Cologne, Germany<sup>3</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

### Correspondence

Max Golka, Institute of Movement and Neurosciences, German Sport University Cologne, Am Sportpark Müngersdorf 6, Cologne, NRW, 50933, Germany.  
Email: Max.Golka@alumni.uni-koeln.de

### Funding information

No funding was received for this work.

**Introduction:** Cardiovascular mortality risk is significantly increased by inactivity. Nevertheless, most patients with diabetes fail to achieve the recommended amount of weekly physical activity. Thus, strategies to establish and maintain an active lifestyle are required.**Objective:** The aim of the present study was to examine the effects of a 6-month running program, Diabetes Programme Germany (DPD), on adherence, body mass index (BMI), hemoglobin A1c (HbA1c), and health-related quality of life (HRQOL).**Methods/Results:** A retrospective analysis of 428 participants with type 1 (n = 177) and type 2 diabetes (n = 251) was performed. Adherence at 6 months was 75.5%. For participants who completed the program, there was a reduction in HbA1c of  $0.3 \pm 1.0\%$  ( $P \leq .001$ ) and BMI of  $0.7 \pm 1.1 \text{ kg/m}^2$  ( $P \leq .001$ ). The greatest improvements were seen in participants with obesity ( $-1.3 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$ ;  $P \leq .001$ ) and with type 2 diabetes and a baseline HbA1c  $\geq 7.5\%$  ( $-1.4 \pm 1.7\%$ ,  $P \leq .001$ ). In a post-interventional survey (response rate: n = 83), participants reported an above-average physical HRQOL. Mental HRQOL showed no significant difference from other patients with diabetes.**Conclusion:** The program's success was confirmed by a high adherence and significant reductions in BMI and HbA1c. Furthermore, a positive effect, especially on physical HRQOL, can be assumed.

### KEYWORDS

body mass index, diabetes, exercise, Glycated Hemoglobin A, patient compliance, quality of life

## 1 | INTRODUCTION

Diabetes mellitus has reached epidemic proportions with an increasing prevalence worldwide.<sup>1</sup> It represents one ofthe most significant risk factors for micro- and macrovascular diseases.<sup>2,3</sup> Currently, at least 7.3 million people in Germany live with diabetes mellitus.<sup>4</sup> Twenty-one per cent of annual deaths in the German population are associated

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2021 The Authors. *Translational Sports Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

with diabetes.<sup>5</sup> Its numerous complications significantly impact health-related quality of life. Physical quality of life is up to 15.5 per cent lower for people with diabetes than for healthy individuals.<sup>6</sup>

In addition to drug therapy, lifestyle changes have always been an integral part of the treatment of diabetes mellitus. As well as improved cardiorespiratory fitness,<sup>7,8</sup> positive effects on glycaemic control,<sup>9-12</sup> insulin sensitivity,<sup>11-14</sup> beta cell function,<sup>15</sup> hepatic glucose metabolism,<sup>14</sup> and mitochondrial function<sup>13</sup> have been described in patients with type 2 diabetes. Patients with type 1 diabetes benefit from reduced insulin resistance and improved control of HbA1c as well.<sup>16,17</sup> The effect on body weight is controversially discussed in the literature.<sup>9,11,12,18</sup> However, there is a positive effect on cardiovascular risk factors such as arterial hypertension,<sup>10-12</sup> hip circumference,<sup>10</sup> endothelial dysfunction,<sup>16,19</sup> and dyslipidemia.<sup>10-12,16</sup> This is reflected in reduced cardiovascular and all-cause mortality.<sup>16,20-23</sup> Any form of exercise has a better outcome than inactivity.<sup>10,20,21,24</sup> Moreover, exercise has a positive impact on HRQOL.<sup>25</sup>

The American Diabetes Association (ADA) recommends 150 minutes of aerobic exercise per week, divided into at least three days and with rest periods of no more than two consecutive days.<sup>26</sup> In case of more intense sessions, training can be reduced to 75 minutes per week. Despite the explicit recommendation for physical activity and the obvious positive effects, samples in industrialized countries showed that most patients with diabetes are inactive (61%-64% for type 1 and 68%-72% for type 2 diabetes).<sup>27,28</sup>

According to surveys by Leroux et al<sup>29</sup> and Brazeau et al,<sup>30</sup> the main reason for patients with type 1 diabetes being inactive is the fear of complications, particularly the risk of metabolic derailments during and after physical exercise as well as a loss of control over long-term blood glucose. Other reasons given by respondents were the expenditure of time and low fitness levels. For patients with type 2 diabetes in particular, physical capacities are further limited by advanced age or increased BMI. Poor glycaemic control or comorbidities, such as heart failure, also lead to a considerable reduction in performance.<sup>31</sup> For all patients with diabetes, the greater the subjective physical limitation, the higher is the probability of physical inactivity.<sup>27</sup>

Current research therefore deals intensively with the development of effective and sustainable strategies for promoting physical activity. Accordingly, the primary goal of the Diabetes Programme Germany was to establish a program that breaks down barriers and enables a large number of patients with diabetes to permanently integrate physical activity into their daily routines. The present application-oriented study investigates the influence

of the structured running program on adherence, BMI, HbA1c, and HRQL in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Participants

In a retrospective analysis, we examined the data of 428 participants aged 14-81 years in the DPD-structured running program. The participants had become aware of the program through advertising or directly through the general practitioner (GP) or diabetologist treating them. Inclusion criteria were type 1 or type 2 diabetes mellitus and passing a medical fitness test. For all subjects, written informed consent was obtained before the intervention. The study was approved by the Ethics Committee of the German Sport University, Cologne (059/2021).

### 2.2 | Study design

The subjects took part in a structured running program for 6 months between 2011 and 2014. Figure 1 shows the course of the study. Supervised endurance training twice a week prepared the participants for local running events, such as the Cologne Marathon, in which they completed partial distances. The sports program was offered at twelve different locations (Cologne, Bonn, Düsseldorf, Essen, Berlin, Minden, Meppen, Hamburg, Kiel, Frankfurt, Mainz, and Heidelberg). Following a standardized protocol, BMI and HbA1c were recorded by the treating GPs or diabetologists before and after the running program. In addition, the subjectively reported fitness (SRF) was assessed on a 5-level scale: 1 = very poor, 2 = poor, 3 = medium, 4 = good, 5 = very good.

To further evaluate each participant's socio-demographic background, medical, and nutritional history, as well as their daily physical activity, we developed an online questionnaire containing 43 questions (and sub-questions) and sent it out post-interventionally via email in 2015. For the assessment of HRQOL, the questionnaire was supplemented by the Short Form Health Survey (SF-12). The SF-12 contains a total of 12 Likert scale questions for the evaluation of physical functioning, role limitations due to physical health problems, bodily pain, general health perceptions, vitality, role limitations due to emotional problems, mental health, and social functioning.<sup>32-34</sup> The Physical Health Score (PCS) and the Mental Health Score (MCS) were calculated from these 8 subscales using a weighted formula.<sup>35</sup> The range of

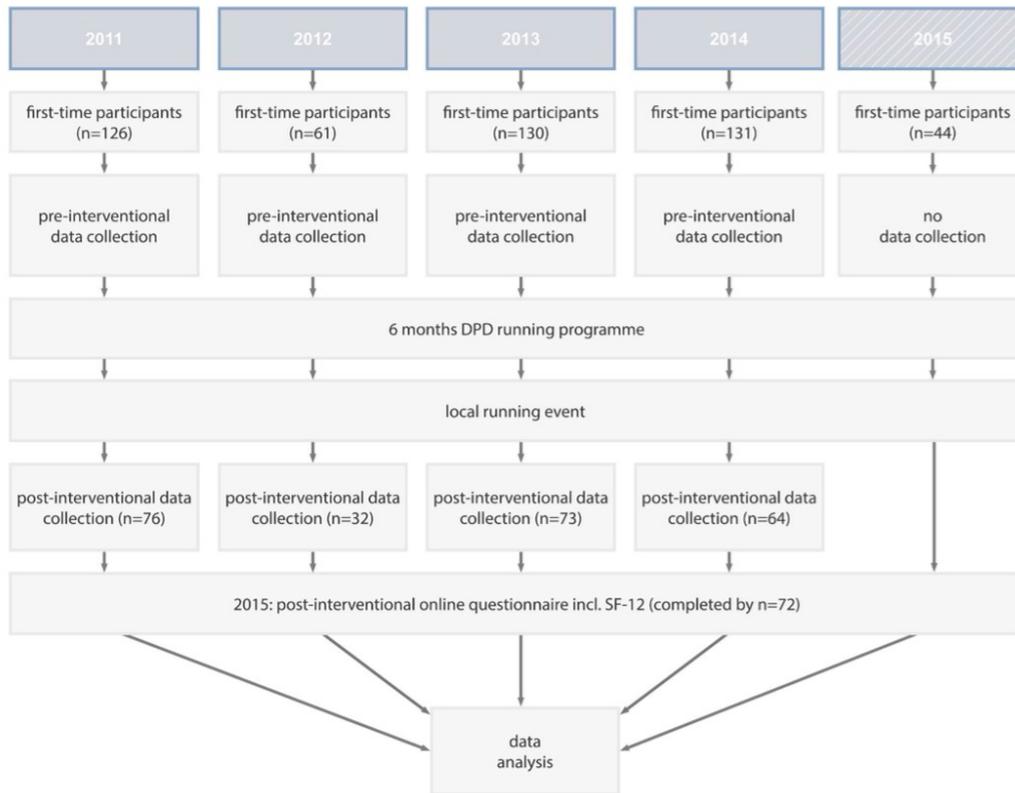


FIGURE 1 Study flow chart

possible scores is 0 to 100, with 100 representing the best possible HRQOL.

Eighty-three participants answered the online questionnaire. As the present study only focuses on patients with type 1 or 2 diabetes, 11 respondents were excluded: seven of them had prediabetes, and four did not specify their diabetes type. A total of 72 respondents were included (Table 2), of whom 66 respondents answered the SF-12.

### 2.3 | Participant training

Before starting the program, the participants were thoroughly informed in training sessions about how to adjust their medication in the context of physical activity and about strategies for avoiding glycemic imbalances. There was no fundamental change in medication. In addition, the participants received recommendations regarding adequate sports equipment for running or walking.

### 2.4 | Exercise regimen

The exercise regimen was based on the ADA recommendations for physical activity valid in the year of participation. Based on the self-assessment of the participants, they were initially divided into three performance classes: Beginners with little experience in sports and the goal of walking or running 5 km or 7 km; advanced participants with previous fitness experience but without regular training who had the goal of walking or running at least 10 km; and trained people who were already exercising regularly and had the goal of running 21 km or 42 km. If necessary, the group allocations were adjusted by the coaches during the first training sessions. A supervising sports director gave each group trainer a training plan that was oriented in intensity to the experience and physical condition of the participants in that group. In addition to endurance training, this plan also included short strength and coordination units, such as squats and balance exercises. The maximum group size

was 15 participants. To prevent glycemic imbalances and to be able to react as early as possible, participants carried out glucose checks at the beginning, during, and at the end of each training session. Before their first assignment, all coaches were trained by a diabetologist regarding disease-specific challenges in sports as well as the use of blood glucose and ketone meters, glucagon syringes, first aid kits, and fast-acting carbohydrates during the training sessions. The trainers were also required to hold at least a B trainer's licence or equivalent qualification.

## 2.5 | Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS software version 27.0 for Mac OS. For comparison between groups (type 1 vs. type 2 diabetes), the Mann-Whitney *U* Test and  $\chi^2$  or Fisher's exact test were used when appropriate. To compare pre- and post-interventional data, we performed a paired *t* test or, if necessary, Wilcoxon test. Differences in BMI reduction were evaluated by Analysis of Covariance (ANCOVA) according to each participant's BMI classification at baseline (Normal vs. Overweight vs. Obese), adjusted for individual and program variables. To identify predictors for  $\Delta$ HbA1c, we performed backward multiple linear regression using the same variables. Subsequently, the Spearman correlation coefficient was determined to calculate the correlations between  $\Delta$ SRF and baseline characteristics,  $\Delta$ HbA1c, and  $\Delta$ BMI. Possible influencing factors on PCS and MCS were evaluated by backward multiple regression using data obtained via the post-interventional questionnaire.

To set the post-interventional HRQOL into context, we compared our participants' results of the SF-12 questionnaire with the sample of the German general population ( $n = 9579$ ) and the subgroup of people with 2 diabetes ( $n = 846$ ) studied by Schunk et al.<sup>36</sup> in 2012. The unpaired *t* test was used in each case. Quantitative data are represented as mean  $\pm$  standard deviation, unless otherwise mentioned. All tests were two-tailed and *P*-values  $< .05$  were considered statistically significant.

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Participants' characteristics

We enrolled 428 participants, of whom 323 (75.5%) completed the entire 6 months of the running program and 207 (48.4%) participated in the final running event. Participants who discontinued the program had a higher

BMI at baseline ( $P = .001$ ), lower HbA1c ( $P = .001$ ), and were less likely to require insulin ( $P = .001$ ). The baseline characteristics and training parameters of all participants are summarized in Table 1. The evaluation of the online questionnaire about their socio-demographic background, medical history, health behavior, and daily physical activity is shown in Table 2 and Table 3.

### 3.2 | BMI reduction

After completion of the 6-months program, data of 211 participants were available for comparison of pre- and post-interventional BMI (see Figure 2). Overall, there was a BMI reduction of  $0.7 \pm 1.1$  kg/m<sup>2</sup> (Cohen's  $d = 0.618$ ,  $P < .001$ ). The most effective reduction was seen in patients who initially were obese ( $1.3 \pm 1.7$  in obese vs.  $0.6 \pm 0.8$  in overweight vs.  $0.3 \pm 0.5$  kg/m<sup>2</sup> in normal weight,  $\eta^2 = 0.109$ ,  $P < .001$ ). In addition, reduction in HbA1c had a slight positive effect on BMI reduction ( $\eta^2 = 0.043$ ,  $P = .008$ ).

### 3.3 | HbA1c reduction

In total, we were able to evaluate the long-term blood glucose values of 228 participants (Figure 3). There was a reduction in HbA1c of  $0.3 \pm 1.0\%$  (Cohen's  $d = 0.342$ ,  $P < .001$ ). The greatest changes were observed in participants with type 2 diabetes and an initial HbA1c  $\geq 7.5\%$  ( $-1.4 \pm 1.7\%$  vs.  $-0.4 \pm 0.8\%$  in type 1 diabetes,  $P < .001$ ). Other factors that influenced the magnitude of HbA1c changes are shown in Table 4.

### 3.4 | Effects on subjectively reported fitness

At the beginning of the program, most participants described their previous running experience as 'little' (see Table 1). Before starting the DPD, the participants' median running frequency was 'once a week'. After participating, median SRF improved from 3 points (corresponding to a 'neutral' assessment on the 5-point Likert scale) to 4 points (corresponding to a 'rather good' assessment) ( $P < .001$ ). Improvements in SRF correlated with lower running frequency before the program (Spearman's  $r = -.219$ ,  $n = 166$ ,  $P = .005$ ), lower running experience (Spearman's  $r = -.323$ ,  $n = 164$ ,  $P \leq .001$ ), and greater reduction in BMI during the intervention period (Spearman's  $r = -.270$ ,  $n = 159$ ,  $P = .001$ ). There was no significant association with diabetes type ( $P = .194$ ).

TABLE 1 Participants' characteristics

	Total group	Type 1	Type 2
Baseline characteristics			
Participants, n	428	177	251
Female	167 (39.0%)	77 (43.5%)	90 (35.9%)
Age, y	50.6 ± 11.8 (428)	43.6 ± 11.7 (177)	55.6 ± 9.0 (251)*
Time since diagnosis, y	11.7 ± 11.3 (345)	18.7 ± 12.6 (143)	6.8 ± 7.0 (202)*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.4 ± 5.0 (354)	25.9 ± 3.9 (141)	30.0 ± 5.2 (214)*
HbA1c, %	7.3 ± 1.2 (358)	7.5 ± 1.1 (154)	7.2 ± 1.2 (204)*
Insulin	175 (40.9%)	118 (66.7%)	57 (22.7)*
Oral antidiabetics	156 (63.6%)	5 (2.8%)	151 (60.2%)*
Subjectively reported fitness <sup>a</sup>	3.0, 1.0-5.0 (316)	3.0, 1.0-5.0 (121)	3.0, 1.0-5.0 (195) <sup>d</sup>
Running experience <sup>b</sup>	2.0, 1.0-5.0 (419)	3.0, 1.0-5.0 (174)	2.0, 1.0-5.0 (245) <sup>d</sup>
Running frequency <sup>c</sup>	3.0, 1.0-4.0 (410)	3.0, 1.0-4.0 (171)	2.0, 1.0-4.0 (240)*, <sup>d</sup>
Training parameters during the program			
Training hours per week	3.8 ± 2.5 (239)	4.3 ± 3.3 (110)	3.3 ± 1.3 (129)*
Running, kilometers per week	22.0 ± 17.2 (238)	28.2 ± 20.7 (110)	16.6 ± 10.9 (128)*

Note: Data in n (%) or mean ± SD (n), unless otherwise indicated.

<sup>a</sup>Represented as median, range (n); accessed on a 5-point scale: 1 = very poor, 2 = poor, 3 = moderate, 4 = good, 5 = very good.

<sup>b</sup>Represented as median, range (n); accessed on a 5-point scale: 1 = none, 2 = few, 3 = existing, 4 = longtime, 5 = marathon runners.

<sup>c</sup>Represented as median, range (n); accessed on a 4-point scale: 1 = never, 2 = once a month, 3 = once a week, 4 = several times a week.

<sup>d</sup>Compared with type 1 diabetes by Wilcoxon test.

\*Significantly different compared with type 1 diabetes ( $P < .05$ ).

### 3.5 | HRQOL

The SF-12 showed an above-average PCS for participants compared to other patients with diabetes in Germany ( $48.9 \pm 12.1$  vs.  $41.2 \pm 10.3$ ;  $P \leq .001$ ). Even compared to the German general population, there was a significant difference ( $48.9 \pm 12.1$  vs.  $45.7 \pm 9.5$ ;  $P = .007$ ). There were no relevant differences in the MCS ( $50.5 \pm 7.7$  vs.  $51.4 \pm 10.2$ ;  $P = .48$ ). Neither of the parameters was significantly influenced by any of the surveyed factors.

## 4 | DISCUSSION

Our aim was to investigate the effects of a structured running program on weight development, glucose metabolism, adherence, and HRQOL. The results show that patients with diabetes, especially those with an increased risk of health complications, benefit from this kind of intervention. For example, patients with a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> achieved an average weight loss of 1.4 kg/m<sup>2</sup>

after 6 months. Furthermore, there was a 1.4% reduction in HbA1c for patients with type 2 and a baseline HbA1c  $>7.5\%$ . Overall adherence was strong, with 75.5 percent completing the program.

Owing to heterogeneity in patient cohorts and study design, a comparison of lifestyle interventions is challenging. Previous studies of exercise-based lifestyle interventions in patients with diabetes have shown different results with weight loss between 0% and 7% of BMI.<sup>9-11</sup> The significant reduction in BMI in our study could partly be related to the large amount of exercise time per week.<sup>37</sup> At an average of 228 minutes per week, the amount of exercise in our program was well above the 150 minutes per week recommended by the ADA. In addition, training with combined endurance and strength units, as conducted by the DPD, leads to greater weight reduction than interventions with mere strength training.<sup>38</sup> Moreover, supervised group training has greater effects than educational guidance for self-managed exercise.<sup>18,39</sup>

Weight reduction was dependent on BMI classification at baseline and the concurrent reduction in HbA1c.

**TABLE 2** Questionnaire respondents (socio-demographic data, medical, and nutritional history)

	Total group	Type 1	Type 2
<b>Socio-demographic data</b>			
Responses, n	72	35	37
Female	47.2% (34)	54.3% (19)	40.5% (15)
Age, y	53.6 ± 10.6 (70)	49.1 ± 10.6 (35)	58.0 ± 8.8 (35)*
Education, y	11.8 ± 1.4 (65)	12.0 ± 1.3 (33)	11.5 ± 1.4 (32)
Migration background	2 (2.8%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
<b>Family status</b>			
Single	21 (29.2%)	10 (28.6%)	11 (29.7%)
Married/Partnership	51 (70.8%)	25 (71.4%)	26 (70.3%)
Children, n	1.3 ± 1.3 (72)	1.1 ± 1.3 (35)	1.6 ± 1.2 (37)*
<b>Medical history</b>			
Time since diagnosis, y	15.3 ± 12.4 (71)	21.6 ± 12.7 (34)	9.6 ± 9.1 (37)*
All comorbidities, n	1.0 ± 1.4 (72)	1.1 ± 1.5 (35)	0.8 ± 1.3 (37)
Hypertension	17 (23.6%)	6 (17.1%)	11 (29.7%)
Cardiovascular events	2 (2.8%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
Hyperlipidemia	6 (8.3%)	3 (8.6%)	3 (8.1%)
Neuropathy	3 (4.2%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Thyroid diseases	14 (19.4%)	11 (31.4%)	3 (8.1%)*
Orthopedic diseases	2 (2.8%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)
Psychiatric diseases	3 (4.2%)	1 (2.9%)	2 (5.4%)
Smoker	5 (6.9%)	1 (2.9%)	4 (10.8%)
Former smoker	29 (40.3%)	13 (37.1%)	16 (43.2%)
<b>Nutrition</b>			
Balanced diet prior to intervention	43 (59.7%)	21 (60.0%)	26 (70.2%)
Dietary changes during the program	27 (37.5%)	6 (17.1%)	21 (56.8%)*

Note: Data in n (%) or mean ± SD (n).

\*Significantly different compared with type 1 diabetes ( $P < .05$ ).

This indicates that patients with increased health risk have the greatest potential for improvement. Both the pressure of suffering and the confrontation with their own disease, as provoked by the program, may play a decisive role. Although previous studies showed a negative effect of insulin dependence on weight loss, no association was found in our study.<sup>18,40</sup> Furthermore, no other factors influencing weight reduction were identified in our analysis.

The reduction in HbA1c is comparable to previous interventions. A meta-analysis by Pillay et al on lifestyle interventions in patients with type 2 showed a reduction of 0.4%.<sup>41</sup> There, patients with a baseline HbA1c >7.0% and aged below 65 years benefited the most. In our analysis, the reduction was independent of the age of the participants.

The reduction in HbA1c was proportional to the number of kilometers completed per week. Previous interventions, however, found different results for the correlation

of exercise intensity and long-term blood glucose control.<sup>11,12</sup> A direct correlation would have an impact on the design of future interventions and should therefore be further investigated. Participants with long-standing diabetes were less successful in reducing HbA1c. This reinforced recommendations to start lifestyle interventions as early as possible.<sup>26,42</sup>

After completion of the program, participants reported a significantly above-average physical HRQOL, not only compared to previous studies among people with diabetes but also compared to the German general population.<sup>36</sup> HRQOL was not measured pre-interventionally. Therefore, a causal relationship between the above-average physical HRQOL and the sports intervention could not be concluded. In future studies, repeated surveys should be conducted before, during, and after the intervention. The post-interventional mental HRQOL was not significantly different from people with diabetes in the general

TABLE 3 Daily physical activity

	Total group	Type 1	Type 2
<b>Activity level at work</b>			
Exclusively sedentary activity	31 (54.4%)	17 (54.8%)	14 (53.8%)
Predominantly sedentary	10 (17.5%)	6 (19.4%)	4 (15.4%)
Moderate exercise	12 (21.2%)	6 (19.4%)	6 (23.1%)
Intensive exercise	4 (7.0%)	2 (6.5%)	4 (7.7%)
Length of commute (km)	14.3 ± 13.5 (53)	13.5 ± 13.8 (30)	15.5 ± 13.25 (23)
<b>Coping with the commute</b>			
On foot	2 (3.7%)	1 (3.3%)	1 (4.2%)
Bicycle	8 (14.8%)	5 (16.7%)	3 (12.5%)
Car	27 (50.0%)	14 (46.7%)	13 (54.2%)
Public transport	10 (11.1%)	3 (10.0%)	3 (12.5%)
Several	7 (13.0%)	11 (28.2%)	7 (23.3%)
Home office	4 (7.4%)	2 (6.7%)	2 (8.3%)
<b>Travel on foot/bike (leisure and work)</b>			
Hours per week	4.0 ± 6.4 (72)	3.0 ± 3.0 (35)	4.9 ± 8.4 (37)
<b>Physical work</b>			
Hours per week	5.6 ± 9.3 (72)	2.5 ± 3.1 (35)	8.0 ± 12.1 (37) <sup>*</sup>
<b>Sedentary work during the week (hours per day)</b>			
<b>At work</b>			
Mainly screen work	3.8 ± 3.5 (57)	4.5 ± 3.3 (27)	3.2 ± 3.5 (30)
Other office work	1.2 ± 1.8 (57)	1.4 ± 1.9 (27)	1.0 ± 1.8 (30)
Car	0.6 ± 1.2 (57)	0.4 ± 0.6 (27)	0.8 ± 1.5 (30)
Other sedentary work	0.4 ± 1.3 (57)	0.7 ± 1.7 (27)	0.2 ± 0.5 (30)
<b>Private</b>			
Computer	0.9 ± 0.8 (57)	0.8 ± 0.6 (27)	1.0 ± 0.9 (30)
TV	2.0 ± 1.1 (57)	1.8 ± 1.0 (27)	2.2 ± 1.2 (30)
Reading	0.6 ± 0.7 (57)	0.5 ± 0.6 (27)	0.7 ± 0.8 (30)
Car	0.5 ± 0.8 (57)	0.3 ± 0.5 (27)	0.6 ± 1.0 (30)
Other sedentary activities	0.3 ± 0.7 (57)	0.3 ± 0.7 (27)	0.4 ± 0.7 (30)
<b>Sedentary activities at weekends (Saturday and Sunday)</b>			
<b>At work</b>			
Mainly screen work	0.7 ± 1.7 (57)	0.9 ± 1.7 (27)	0.6 ± 1.7 (30)
Other office work	0.3 ± 0.9 (57)	0.4 ± 0.9 (27)	0.3 ± 0.8 (30)
Car	0.1 ± 0.4 (57)	0.1 ± 0.3 (27)	0.1 ± 0.4 (30)
Other sedentary work	0.1 ± 0.5 (57)	0.2 ± 0.6 (27)	0.1 ± 0.4 (30)
<b>Private</b>			
Computer	1.2 ± 1.2 (57)	1.3 ± 1.4 (27)	1.1 ± 1.1 (30)
TV	2.7 ± 2.1 (57)	2.4 ± 1.8 (27)	2.9 ± 1.8 (30)
Reading	1.0 ± 1.0 (57)	1.0 ± 0.9 (27)	1.1 ± 1.1 (30)
Car	0.6 ± 0.9 (57)	0.4 ± 0.7 (27)	0.7 ± 1.0 (30)
Other sedentary activity	0.5 ± 1.3 (57)	0.7 ± 1.5 (27)	0.3 ± 1.0 (30)
<b>Most common reasons for physical inactivity<sup>a</sup></b>			
No time	4.0, 1.0-5.0 (66)	4.0, 1.0-5.0 (32)	4.0, 1.0-5.0 (34) <sup>b</sup>
No motivation	3.0, 1.0-5.0 (66)	2.0, 1.0-5.0 (33)	4.0, 1.0-5.0 (33) <sup>b</sup>
Health reasons	2.0, 1.0-5.0 (68)	2.0, 1.0-5.0 (34)	2.0, 1.0-5.0 (34) <sup>b</sup>

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

	Total group	Type 1	Type 2
Subjective effect of the program <sup>a</sup>			
I feel physically healthier	4.0, 1.0-5.0 (47)	4.0 1.0-5.0 (18)	4.0, 1.0-5.0 (29) <sup>b</sup>
I feel mentally healthier	4.0, 1.0-5.0 (47)	4.0, 1.0-5.0 (18)	4.0, 1.0-5.0 (29) <sup>b</sup>
I feel more athletic	4.0, 1.0-5.0 (48)	4.0, 1.0-5.0 (18)	4.0, 1.0-5.0 (30) <sup>b</sup>

Note: Data in n (%) or mean  $\pm$  SD (n), unless otherwise indicated.

<sup>a</sup>Represented as median, range (n); accessed on a 5-point scale: 1 = strongly disagree, 2 = disagree, 3 = neutral, 4 = agree, 5 = strongly agree.

<sup>b</sup>Compared with type 1 diabetes by Wilcoxon test.

\*Significantly different compared with type 1 diabetes ( $P < .05$ ).

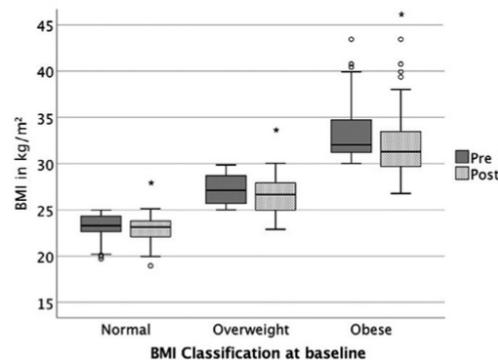


FIGURE 2 Pre- and post-interventional BMI is shown as boxplots according to the participants' BMI classification at baseline (x-axis). The median is represented as a thick line. The box delineates the first and third quartiles, and whiskers show minimum and maximum values, except for outliers marked with a dot°. Tested for by Analysis of Covariance (ANCOVA), the change in BMI differs significantly between groups, with the greatest reduction being present in obese patients ( $P < .001$ ). Significant weight loss was observed in each group (significant in-group changes are marked by an asterisk\* ( $P < .001$ ))

population. This might be because mental HRQOL is less affected by diabetes mellitus than physical HRQOL.<sup>6</sup>

As expected, further limitations result from the retrospective nature of the study. Data acquisition was mainly based on self-reporting, making it more prone to errors, especially response and non-response bias. Our post-interventional online survey was conducted anonymously, so qualitative analysis of nonresponders was not possible.

Clinical studies examining physical activity are often susceptible to selection bias. In our field test, efforts were made to reach patients with diabetes who would usually not seek exercise interventions. Treating GPs and diabetologists could actively enrol their patients directly close to their hometown to facilitate entry instead of referring them to a distant center. In general, it is difficult to reach

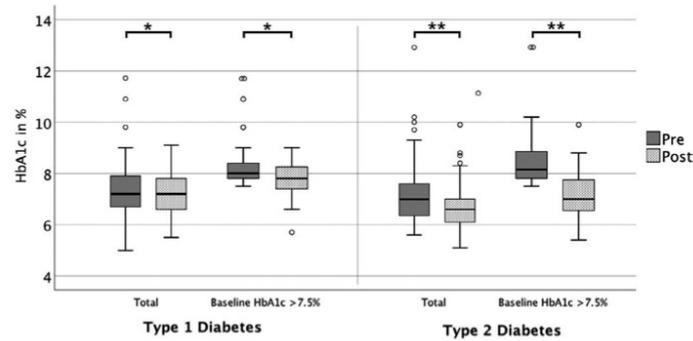
socially disadvantaged populations for medical interventions.<sup>43</sup> The DPD succeeded in recruiting participants with a balanced gender and age distribution. Nevertheless, it is noticeable that, compared to the general population, participants were predominantly of German nationality,<sup>44</sup> reported German as their preferred language,<sup>45</sup> and had an above-average level of education.<sup>44</sup> However, various studies have shown that similar lifestyle interventions were also effective in socially disadvantaged groups.<sup>41,46</sup>

We need to stress that our study is application-oriented working with multiregional groups. Therefore, measures as expected in a clinical study would have drastically raised the organizational burden for participants and sports providers making this study impracticable. For future research, the objective assessment of individual fitness in terms of ergometric stress testing as well as the evaluation of pre- and post-exercise blood pressure and heart rate would be desirable. Also, anthropometric measurements like fat mass, lean mass, water content, and waist-to-hip ratio could enhance the informative value.

## 5 | CONCLUSION

Given the high rate of inactivity among people with diabetes mellitus, we investigated a structured running program targeted at a heterogeneous group of patients with diabetes. Significant positive effects on HbA1c and BMI were found, especially in the group of patients with a high cardiovascular risk due to obesity or elevated long-term blood glucose levels. In addition, positive effects on HRQOL can be assumed.

Future studies should examine whether the integration of exercise into everyday life and the observed health progress can be maintained in the long term. A comparison with a control group in the form of a waiting group design is recommended. Furthermore, additional efforts should be made to reach socially disadvantaged groups. Physical activity remains one of the most important influencing factors on cardiovascular morbidity of people with diabetes. A barrier-free integration into the daily life of as many



**FIGURE 3** Boxplots show the average HbA1c at baseline and after intervention separated by type of diabetes and further specified for subjects with an HbA1c  $\geq 7.5\%$  at baseline. The median is represented as a thick line. The box delineates the first and third quartiles, and whiskers show minimum and maximum values, except for outliers marked with a dot<sup>o</sup>. The greatest changes were observed in patients with type 2 diabetes and an HbA1c  $>7.5\%$  at baseline. Significant in-group changes are marked by an asterisk\* ( $P < .05$ ) or two asterisks\*\* ( $P < .001$ )

	$\beta$	$\beta_{SE}$	Standard $\beta$	T	Significance
Baseline HbA1c	-0.670	0.043	-0.733	-15.401	<0.001*
Diabetes type	-0.329	0.120	-0.156	-2.732	0.007*
Years since diagnosis	0.018	0.005	0.199	3.622	<0.001*
$\Delta$ BMI	0.148	0.043	0.164	3.428	0.001*
Kilometers per week	-0.009	0.003	-0.145	-2.965	0.003*

Note: Significant findings are marked by an asterisk\*. Adjusted  $r^2 = 0.616$ .

**TABLE 4** Independent correlations according to multiple regression for  $\Delta$ HbA1c after 6 months of structured group exercise

patients as possible is crucial to reduce cardiovascular risk in the long term.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Michael Rosenbaum and his staff who organized the DPD and continuously supported our study. We also thank all participants who took part in the program.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

MG analyzed the data and wrote the manuscript. CJ supervised the process of analysis and provided methodological and interpretational guidance. MS, MG, and CJ contributed to data acquisition. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content. All authors reviewed and approved the final submitted manuscript.

#### ETHICAL APPROVAL

Ethics approval was granted by the Sports University of Cologne for the ethic request with the number 059/2021.

For all subjects, written informed consent was obtained prior to the intervention.

#### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data set used for our analysis is accessible upon reasonable request to the corresponding author via Max. Golka@alumni.uni-koeln.de.

#### REFERENCES

1. Farag YM, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):28-35.
2. Group, D.C.a.C.T.R. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44(8):968-983.
3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S125-S150.
4. Jacobs E, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. *Deutscher Gesundheitsbericht*. 2020.
5. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, et al. Burden of mortality attributable to diagnosed diabetes: a nationwide analysis based on claims data from 65 million people in Germany. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1703-1709.

6. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res.* 2004;13(2):283-298.
7. Wenger HA, Bell GJ. The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness. *Sports Med.* 1986;3(5):346-356.
8. Haddad E, Wells GA, Sigal RJ, et al. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2003;46(8):1071-1081.
9. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA.* 2001;286(10):1218-1227.
10. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1228-1237.
11. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2518-2527.
12. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK 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):1790-1799.
13. Phielix E, Meex R, Moonen-Kornips 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):1714-1721.
14. Kirwan JP, Solomon TPJ, Wojta DM, et al. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2009;297(1):E151-E156.
15. Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, et al. Effects of exercise training intensity on pancreatic  $\beta$ -Cell function. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1807-1811.
16. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, et al. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia.* 2012;55(3):542-551.
17. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Sports Med.* 2012;42(12):1059-1080.
18. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1374-1383.
19. Sixt S, Beer S, Bluher M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;31(1):112-119.
20. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012;172(17):1285-1295.
21. Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, et al. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013;36(2):471-479.
22. LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, et al. Pittsburgh insulin-independent diabetes mellitus morbidity and mortality study: physical activity and diabetic complications. *Pediatrics.* 1986;78(6):1027-1033.
23. Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1795-1801.
24. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(1):83-88.
25. Cai H, Li G, Zhang P, et al. Effect of exercise on the quality of life in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Qual Life Res.* 2016;26:515-530.
26. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021, in *Diabetes Care.* 2021. p. S53-S72.
27. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(8):1526-1534.
28. Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J.* 2004;80(943):287-291.
29. Leroux C, Brazeau A-S, Gingras V, et al. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review. *Can J Diabetes.* 2014;38(1):62-69.
30. Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, et al. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(11):2108-2109.
31. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, et al. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1643-1648.
32. Kathe N, Hayes CJ, Bhandari NR, et al. Assessment of reliability and validity of SF-12v2 among a diabetic population. *Value Health.* 2018;21(4):432-440.
33. Cheak-Zamora NC, Wyrwich KW, McBride TD. Reliability and validity of the SF-12v2 in the medical expenditure panel survey. *Qual Life Res.* 2009;18(6):727-735.
34. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1171-1178.
35. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, et al. *User's Manual for the SF-12v2 Health Survey Second Edition.* QualityMetric, Incorporated; 2009.
36. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, et al. Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. *Diabet Med.* 2012;29(5):646-653.
37. Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, et al. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):684-689.
38. Church TS, Blair SN, Cocreham S, 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(20):2253-2262.
39. Dadgostar H, Firouzehzad S, Ansari M, et al. Supervised group-exercise therapy versus home-based exercise therapy: their effects on quality of life and cardiovascular risk factors in women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2 Suppl 1):S30-S36.

40. Guare JC, Wing RR, Grant A. Comparison of obese NIDDM and nondiabetic women: short- and long-term weight loss. *Obes Res.* 1995;3(4):329-335.
41. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Behavioral programs for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):848-860.
42. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, 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):1343-1350.
43. Bonevski B, Randell M, Paul C, et al. Reaching the hard-to-reach: a systematic review of strategies for improving health and medical research with socially disadvantaged groups. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(1):1-29.
44. Bundesamt S, Statistisches Jahrbuch 2015, in *Deutschland und Internationales.* 2015, Wiesbaden. p. 40, 78.
45. Statistisches Bundesamt. [Internet] *Mikrozensus 2017 - Bevölkerung und Erwerbstätigkeit* [cited 17.05.2021]. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Publikationen/Downloads-Migration/migrationshintergrund-2010220177004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Publikationen/Downloads-Migration/migrationshintergrund-2010220177004.pdf?__blob=publicationFile&v=4)
46. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, et al. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1675-1688.

**How to cite this article:** Golka M, Spiller M, Schmidt N, et al. The effect of structured aerobic exercise on adherence, body mass index, hemoglobin A1c, and quality of life in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Transl Sports Med.* 2021;4:826-836. doi:[10.1002/tsm2.286](https://doi.org/10.1002/tsm2.286)

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

Unser Ziel war es, die Effekte eines strukturierten Gruppensportprogrammes auf Körpergewicht, Langzeitblutzucker, Adhärenz und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient:innen mit Diabetes mellitus zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass insbesondere Betroffene mit einem erhöhten Risiko für gesundheitliche Komplikationen, von dieser Art der Intervention profitieren. Nach 6 Monaten stellte sich ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 1,3 kg/m<sup>2</sup> unter Patient:innen mit einem BMI  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup> dar. Zudem zeigte sich eine Reduktion des HbA1c um insgesamt 0,3% bzw. 1,4% für Patient:innen mit T2D mit einem Ausgangs-HbA1c  $\geq$  7,5%. Die Adhärenz am Ende der 6 Monaten DPD war hoch: 75,5% der Teilnehmer:innen verblieben bis zum Abschluss der Programmes.

Ein direkter Vergleich von Lifestyle-Interventionen ist auf Grund der Heterogenität in Studiendesign und Patient:innenkollektiv nicht einfach. Metaanalysen zu sportlichen Lifestyle-Interventionen bei Patient:innen mit Diabetes berichteten Gewichtsverluste zwischen 0% und 7% des BMI<sup>94-96</sup>. Im Durchschnitt waren die Auswirkungen auf den BMI trivial bis moderat, die meisten Interventionen zeigten keinen signifikanten Effekt. Die untersuchten Programme beinhalteten Ausdauer- und/oder Krafttraining für Patient:innen mit T2D und erstreckten sich über mindestens 8 Wochen. Der Umfang des Trainings bemaß sich auf 90 bis 300 Minuten pro Woche. Eine einzelne Studie zum Effekt täglichen Walkings schätzte die wöchentlich aufgewandte Zeit auf 14 Stunden<sup>155</sup>. Im DPD zeigte sich ein Gewichtsverlust von 2,5% insgesamt und 4% unter Patient:innen mit einem BMI  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>. Die Intervention reiht sich damit in die Studien mit vergleichsweise hohem Effekt ein. Dies könnte unter anderem an der hohen Trainingszeit pro Woche liegen. Mit durchschnittlich 228 Minuten pro Woche lag der Umfang unseres Programmes über den von der ADA empfohlenen wöchentlichen 150 Minuten. Jefferey et al. zeigten, dass ein hoher wöchentlicher Energieverbrauch zu einer effektiveren Gewichtsreduktion führt<sup>156</sup>. Somit ist anzunehmen, dass sich ein hoher zeitlicher Trainingsaufwand ebenfalls positiv auf die Gewichtsreduktion auswirkt. Zusätzlich ist kombiniertes Training, wie es auch beim DPD erfolgte, Interventionen mit alleinigem Ausdauer- oder Krafttraining überlegen<sup>116</sup>. Supervidiertes Gruppentraining erzielt zudem größere Effekte als individuelles Training<sup>140-142</sup>.

Die Gewichtsreduktion war abhängig von der BMI-Klassifikation zu Beginn des Programmes und der gleichzeitigen Reduktion des HbA1c. Das deutet darauf hin, dass Patient:innen mit bereits erhöhtem gesundheitlichem Risiko das größte Potential für Verbesserungen haben. Dabei mag sowohl der individuelle Leidensdruck als auch die durch das Programm geförderte Auseinandersetzung mit der eigenen Erkrankung eine Rolle spielen. Während sich in früheren Untersuchungen ein negativer Effekt der Insulinabhängigkeit auf den Gewichtsverlust zeigte,

konnte in unserer Studie keine Assoziation festgestellt werden<sup>103,157</sup>. Andere Einflussfaktoren auf die Gewichtsreduktion konnten in unserer Analyse nicht identifiziert werden.

Die Reduktion des HbA1c ist mit anderen Interventionen vergleichbar. In einer Metaanalyse von Pillay et al. zu Lifestyleinterventionen bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes zeigte sich eine Reduktion um 0,4%<sup>130</sup>. Dort profitierten insbesondere Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c  $\geq 7,0\%$  und einem Alter unter 65 Jahren. In der Analyse des heterogenen Patient:innenkollektivs des DPD mit einem medianen Alter von 52 Jahren (Minimum: 14; Maximum: 81) zeigte sich keine Altersabhängigkeit. Bewegungsprogramme in Sportgruppen sollten daher auch Patient:innen in höherem Alter empfohlen werden.

Die Senkung des HbA1c verhielt sich proportional zur Anzahl der absolvierten Kilometer pro Woche. Frühere Interventionen fanden hingegen unterschiedliche Ergebnisse zur Korrelation der Trainingsintensität und der Langzeitblutzuckerkontrolle<sup>96,97</sup>. Diskutiert wird ein sogenannter stable state, ab dem trotz Steigerung der Trainingsintensität kein weiterer Effekt zu erwarten ist<sup>96</sup>. Dies ließe jedoch die Annahme zu, dass in der anfänglichen Phase einer Intervention das Ausmaß der HbA1c-Reduktion durch vermehrtes oder intensiveres Training beeinflusst werden kann. Eine wöchentliche Trainingszeit von unter 150 Minuten ist einem geringeren Effekt assoziiert<sup>97</sup>. Ein direkter Zusammenhang zwischen HbA1c und Trainingsintensität hätte Auswirkung auf das Design zukünftiger Interventionen und sollte daher weiter untersucht werden. Teilnehmer:innen mit langjährig bestehendem Diabetes konnten den HbA1c weniger effektiv reduzieren. Dies bestärkte Empfehlungen, dass Lifestyleinterventionen möglichst früh begonnen werden sollten<sup>158,159</sup>.

Nach Abschluss des Programmes berichteten unsere Teilnehmer:innen eine signifikant überdurchschnittliche physische HRQoL nicht nur im Vergleich mit anderen Patient:innen mit Diabetes mellitus, sondern auch im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung<sup>82</sup>. Die präinterventionelle HRQoL wurde allerdings nicht bestimmt. Ein kausaler Zusammenhang der überdurchschnittlichen physischen HRQoL mit der sportlichen Intervention ließ sich in unserem Feldversuch daher nicht prüfen. Generell ist aber ein positiver Effekt körperlicher Bewegung auf die HRQoL in klinischen Studien bereits ausreichend belegt<sup>114</sup>. In zukünftigen anwendungsbasierten Studien sollten wiederholte Erhebungen vor, während und nach der Intervention durchgeführt werden. Die postinterventionelle mentale HRQoL unterschied sich nicht signifikant von Patient:innen mit Diabetes in der Allgemeinbevölkerung. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass die mentale HRQoL durch Diabetes mellitus ohnehin weniger beeinträchtigt ist als die körperliche<sup>83</sup>.

Weitere Limitationen ergaben sich erwartungsgemäß aus dem retrospektiven Charakter der Studie. Ein großer Teil der von uns ausgewerteten Daten basierte auf Selbstauskünften und machte sie anfälliger für Fehler, insbesondere Response- und Non-Response-Bias. Unsere

postinterventionelle Onlineumfrage wurde anonym durchgeführt, sodass eine qualitative Analyse der Non-Responder nicht möglich war. Diese hätte uns Aufschluss über potenzielle Unterschiede im sozioökonomischen und medizinischen Hintergrund, Bewegungsverhalten und der postinterventionellen HRQoL geben können.

Als anwendungsbasierter Studie fehlt im DPD eine Kontrollgruppe zur Überprüfung der internen Validität. Für weiterführende Studien empfiehlt sich der Vergleich mit einer Kontrollgruppe in Form eines Wartegruppensdesigns.

Bei Studien zu körperlicher Betätigung kommt es häufig zu einer positiven Selektion. Es wurden jedoch Anstrengungen unternommen, auch Patient:innen mit Diabetes zu erreichen, die nicht aus eigenem Antrieb nach sportlichen Interventionen suchen. Behandelnde Hausärzt:innen und Diabetolog:innen konnten ihre Patient:innen aktiv auf das Programm hinweisen und diese direkt über die behandelnde Praxis anmelden, um den Einstieg zu erleichtern. Allgemein ist es schwierig, sozial benachteiligte Populationen für medizinische Interventionen zu erreichen<sup>160</sup>. Es gelang dem DPD, Teilnehmer:innen mit einer ausgeglichenen Geschlechter- und Altersverteilung zu rekrutieren. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung fällt jedoch auf, dass die Teilnehmer:innen vorwiegend die deutsche Nationalität besaßen<sup>161</sup>, Deutsch als bevorzugte Sprache angaben<sup>162</sup> und ein überdurchschnittliches Bildungsniveau aufwiesen<sup>161</sup>. Diverse Untersuchungen belegen jedoch, dass Lifestyleinterventionen für Patient:innen mit Diabetes auch in sozial benachteiligten Gruppen effektiv sind<sup>130,163</sup>.

Es muss betont werden, dass unsere Studie anwendungsbasiert ist und mit multizentrischen Gruppen arbeitete. Daher hätten Maßnahmen, die von einer klinischen Studie erwartet werden, die organisatorische Hürde für Teilnehmer:innen und Veranstalter:innen drastisch erhöht und die Studie undurchführbar gemacht. Für zukünftige Untersuchungen wäre es erstrebenswert, die objektive Fitness der Teilnehmer:innen durch ergometrische Belastungsuntersuchungen sowie Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz vor und nach dem Training zu evaluieren. Zudem könnten anthropometrische Messungen des Körperfettanteils, der fettfreien Körpermasse, des Körperwasseranteils und der Waist-to-Height-Ratio die Aussagekraft verbessern.

## **4.2 Conclusion**

In unserer Untersuchung zeigten sich zusammenfassend positive Effekte auf HbA1c und BMI, insbesondere in der Gruppe der Patient:innen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko etwa durch Adipositas oder erhöhte Langzeitblutzuckerwerte. Zusätzlich lassen sich positive Auswirkungen auf die HRQOL vermuten.

Zukünftige Untersuchungen sollten betrachten, ob sich die Integration in den Alltag und die beobachteten gesundheitlichen Fortschritte langfristig aufrechterhalten lassen. Dabei empfiehlt sich der Vergleich zu einer Kontrollgruppe in Form eines Wartegruppensdesigns. Des

Weiteren sollten Bemühungen unternommen werden, um sozial benachteiligte Gruppen zu erreichen. Sportliche Aktivität ist und bleibt einer der wichtigsten beeinflussbaren Faktoren auf die kardiovaskuläre Morbidität der an Diabetes Erkrankten. Eine Integration in den Alltag möglichst vieler Patient:innen muss so barrierefrei wie möglich gestaltet werden, um auf Dauer das kardiovaskuläre Risiko zu senken.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Atkinson MA, Maclaren NK. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 1994; **331**(21): 1428-36.
2. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet* 2008; **40**(12): 1399-401.
3. Lonrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia* 2017; **60**(10): 1931-40.
4. Hyoty H, Hiltunen M, Knip M, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995; **44**(6): 652-7.
5. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1994; **37**(4): 381-7.
6. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *International Journal of Obesity* 2009; **33**(7): 716-26.
7. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**(10): 2865-70.
8. Goldacre RR. Associations between birthweight, gestational age at birth and subsequent type 1 diabetes in children under 12: a retrospective cohort study in England, 1998-2012. *Diabetologia* 2018; **61**(3): 616-25.
9. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; **94**(5): 1714-21.
10. Florez JC. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**(12): 4633-42.
11. Sullivan PW, Morimoto EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care* 2005; **28**(7): 1599-603.
12. Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. Overweight and obesity in Germany 1984-2003. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; **48**(12): 1348-56.
13. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; **325**(3): 147-52.
14. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; **420**(6913): 333-6.
15. Choi SI, Chung D, Lim JS, et al. Relationship between Regional Body Fat Distribution and Diabetes Mellitus: 2008 to 2010 Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. *Diabetes & metabolism journal* 2017; **41**(1): 51-9.
16. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; **116**(7): 1793-801.
17. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; **17**(2): 179-88.

18. Farag YM, Gaballa MR. Diabetes: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant* 2011; **26**(1): 28-35.
19. Tonnies T, Rockl S, Hoyer A, et al. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med* 2019.
20. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW. Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Journal of Health Monitoring* 2019; **4**(2).
21. Tönnies T, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. *Deutscher Gesundheitsbericht* 2022.
22. Schmidt C, Reitzle L, Dreß J, Rommel A, Ziese T, Heidemann C. Prävalenz und Inzidenz des dokumentierten Diabetes mellitus–Referenzauswertung für die Diabetes-Surveillance auf Basis von Daten aller gesetzlich Krankenversicherten. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2020; **63**(1): 93-102.
23. Debono M, Boland E. The impact of diabetes on psychological well being and quality of life. The role of patient education. *Psychology, health & medicine* 2007; **12**: 545-55.
24. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; **5**(6): 423-30.
25. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015; **132**(8): 691-718.
26. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuss OS, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2016; **113**(11): 177-82.
27. Group DCaCTR. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; **44**(8): 968-83.
28. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; **329**(14): 977-86.
29. Morgan CL, Currie CJ, Stott NCH, Smithers M, Butler CC, Peters JR. The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diabetic Medicine* 2000; **17**(2): 146-51.
30. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; **120**(16): 1640-5.
31. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2004; **4**(1): 63-8.
32. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; **14**(3): 173-94.
33. Holl R, Prinz N. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. *Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Kirchheim, Mainz* 2019: 136-S45.
34. Mameli C, Mazzantini S, Ben Nasr M, Fiorina P, Scaramuzza AE, Zuccotti GV. Explaining the increased mortality in type 1 diabetes. *World journal of diabetes* 2015; **6**(7): 889-95.
35. Gagnum V, Stene LC, Leivestad T, Joner G, Skrivarhaug T. Long-term Mortality and End-Stage Renal Disease in a Type 1 Diabetes Population Diagnosed at Age 15-29 Years in Norway. *Diabetes Care* 2017; **40**(1): 38-45.
36. Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? *N Engl J Med* 1984; **310**(6): 384-5.
37. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; **310**(6): 341-6.

38. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* 2008; **31**(8): 1473-8.
39. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; **50**(11): 2239-44.
40. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA1c. *Diabetes Care* 2002; **25**(2): 275.
41. Heinemann L, Deiss D, Siegmund T, et al. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; **14**: S119-S41.
42. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; **42**(Suppl 1): S61-S70.
43. Group UPDSU. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; **352**(9131): 837-53.
44. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010; **59**(5): 1244-53.
45. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care* 2015; **38**(2): 308-15.
46. Dahl-Jorgensen K, Bjoro T, Kierulf P, Sandvik L, Bangstad HJ, Hanssen KF. Long-term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; **41**(4): 920-3.
47. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA(1c) affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003; **26**(10): 2728-33.
48. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 2001; **24**(12): 2023-9.
49. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**(7): 1486-90.
50. Sarnowski C, Leong A, Raffield LM, et al. Impact of Rare and Common Genetic Variants on Diabetes Diagnosis by Hemoglobin A1c in Multi-Ancestry Cohorts: The Trans-Omics for Precision Medicine Program. *Am J Hum Genet* 2019; **105**(4): 706-18.
51. Wheeler E, Leong A, Liu CT, et al. Impact of common genetic determinants of Hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med* 2017; **14**(9): e1002383.
52. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, et al. HbA1c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2011; **54**(1): 69-72.
53. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996; **143**(3): 228-39.
54. Micozzi MS, Albanes D, Jones DY, Chumlea WC. Correlations of body mass indices with weight, stature, and body composition in men and women in NHANES I and II. *Am J Clin Nutr* 1986; **44**(6): 725-31.
55. Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R, Lange C. Overweight and obesity among adults in Germany. 2017.
56. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; **14**(S 02): S167-S87.
57. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Therapie des Typ-2-Diabetes. *Nationale Versorgungsleitlinie* 2014; **1. Ausgabe**.
58. Menke A, Rust KF, Fradkin J, Cheng YJ, Cowie CC. Associations Between Trends in Race/Ethnicity, Aging, and Body Mass Index With Diabetes Prevalence in the United States: A Series of Cross-sectional Studies. *Annals of Internal Medicine* 2014; **161**(5): 328-35.

59. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2021; **45**(Supplement\_1): S60-S82.
60. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *J Clin Invest* 1992; **89**(2): 701-5.
61. Del Prato S, Bonadonna RC, Bonora E, et al. Characterization of cellular defects of insulin action in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; **91**(2): 484-94.
62. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of Free Fatty Acids Induces Inflammation and Impairs Vascular Reactivity in Healthy Subjects. *Diabetes* 2003; **52**(12): 2882-7.
63. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2007; **30**(6): 1562-6.
64. Hyppönen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2000; **23**(12): 1755-60.
65. Conway B, Miller RG, Costacou T, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010; **27**(4): 398-404.
66. Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2014; **27**(3-4): 209-14.
67. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2007; **18**(2): 52-7.
68. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia* 2013; **56**(7): 1462-70.
69. Merger SR, Kerner W, Stadler M, et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016; **119**: 48-56.
70. Schober E, Holl RW, Grabert M, et al. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 2005; **164**(11): 705-7.
71. Pozzilli P, Guglielmi C. Double diabetes: a mixture of type 1 and type 2 diabetes in youth. *Endocr Dev* 2009; **14**: 151-66.
72. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**(5): 968-76.
73. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; **53**(21): 1925-32.
74. Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbee JC. Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology* 2008; **15**(2): 79-89.
75. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body Weight and Mortality among Women. *New England Journal of Medicine* 1995; **333**(11): 677-85.
76. Razak F, Anand SS, Shannon H, et al. Defining Obesity Cut Points in a Multiethnic Population. *Circulation* 2007; **115**(16): 2111-8.
77. Force USPST. Screening for Obesity in Adults: Recommendations and Rationale. *Annals of Internal Medicine* 2003; **139**(11): 930-2.
78. Zubritsky C, Abbott KM, Hirschman KB, Bowles KH, Foust JB, Naylor MD. Health-related quality of life: expanding a conceptual framework to include older adults who receive long-term services and supports. *The Gerontologist* 2013; **53**(2): 205-10.
79. Grandy S, Chapman RH, Fox KM, Group SS. Quality of life and depression of people living with type 2 diabetes mellitus and those at low and high risk for type 2 diabetes: findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *International journal of clinical practice* 2008; **62**(4): 562-8.
80. Luscombe FA. Health-related quality of life measurement in type 2 diabetes. *Value Health* 2000; **3 Suppl 1**: 15-28.
81. Trikkalinou A, Papazafropoulou AK, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. *World J Diabetes* 2017; **8**(4): 120-9.

82. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, et al. Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. *Diabet Med* 2012; **29**(5): 646-53.
83. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* 2004; **13**(2): 283-98.
84. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 1999; **15**(3): 205-18.
85. Anderson RM, Fitzgerald JT, Wisdom K, Davis WK, Hiss RG. A comparison of global versus disease-specific quality-of-life measures in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; **20**(3): 299-305.
86. Trief PM, Grant W, Elbert K, Weinstock RS. Family Environment, Glycemic Control, and the Psychosocial Adaptation of Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21**(2): 241-5.
87. Li C, Ford ES, Strine TW, Mokdad AH. Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care* 2008; **31**(1): 105-7.
88. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care* 2004; **27**(5): 1066-70.
89. DeSalvo KB, Fan VS, McDonnell MB, Fihn SD. Predicting mortality and healthcare utilization with a single question. *Health Serv Res* 2005; **40**(4): 1234-46.
90. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Relationship of health-related quality of life to health care utilization and mortality among older adults. *Aging clinical and experimental research* 2002; **14**(6): 499-508.
91. Rosenthal MJ, Fajardo M, Gilmore S, Morley JE, Naliboff BD. Hospitalization and mortality of diabetes in older adults. A 3-year prospective study. *Diabetes Care* 1998; **21**(2): 231-5.
92. Wenger HA, Bell GJ. The Interactions of Intensity, Frequency and Duration of Exercise Training in Altering Cardiorespiratory Fitness. *Sports Medicine* 1986; **3**(5): 346-56.
93. Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; **46**(8): 1071-81.
94. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; **286**(10): 1218-27.
95. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of Exercise on Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. *A meta-analysis* 2011; **34**(5): 1228-37.
96. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients. *A meta-analysis* 2006; **29**(11): 2518-27.
97. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, 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): 1790-9.
98. Pielix E, Meex R, Moonen-Kornips E, Hesselink MKC, Schrauwen P. 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): 1714-21.
99. Kirwan JP, Solomon TPJ, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2009; **297**(1): E151-E6.
100. Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, et al. Effects of Exercise Training Intensity on Pancreatic  $\beta$ -Cell Function. *Diabetes Care* 2009; **32**(10): 1807-11.
101. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012; **55**(3): 542-51.
102. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, et al. Effects of Different Types of Acute and Chronic (Training) Exercise on Glycaemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus. *Sports Medicine* 2012; **42**(12): 1059-80.

103. Look ARG, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; **30**(6): 1374-83.
104. Sixt S, Beer S, Blüher M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *European Heart Journal* 2009; **31**(1): 112-9.
105. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; **172**(17): 1285-95.
106. Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, et al. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care* 2013; **36**(2): 471-9.
107. LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, et al. Pittsburgh Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Morbidity and Mortality Study: Physical Activity and Diabetic Complications. *Pediatrics* 1986; **78**(6): 1027-33.
108. Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**(10): 1795-801.
109. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise Capacity and Body Composition as Predictors of Mortality Among Men With Diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**(1): 83-8.
110. Kwon JH, Moon KM, Min K-W. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare* 2020; **8**(4): 378.
111. Díaz BB, González DA, Gannar F, Pérez MCR, de León AC. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunology Letters* 2018; **203**: 1-5.
112. Ost M, Coleman V, Kasch J, Klaus S. Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. *Free Radical Biology and Medicine* 2016; **98**: 78-89.
113. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise – the role of IL-6 as a myokine. *Trends in Pharmacological Sciences* 2007; **28**(4): 152-6.
114. Cai H, Li G, Zhang P, Xu D, Chen L. Effect of exercise on the quality of life in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Qual Life Res* 2016.
115. Oliveira C, Simões M, Carvalho J, Ribeiro J. Combined exercise for people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012; **98**(2): 187-98.
116. Church TS, Blair SN, Cocroham S, 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**(20): 2253-62.
117. KANALEY JA, COLBERG SR, CORCORAN MH, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2022; **54**(2): 353-68.
118. Esefeld K, Heinicke V, Kress S, et al. Diabetes, Sport und Bewegung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; **14**(S 02): S214-S21.
119. Temple MY, Bar-Or O, Riddell MC. The reliability and repeatability of the blood glucose response to prolonged exercise in adolescent boys with IDDM. *Diabetes Care* 1995; **18**(3): 326-32.
120. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2006; **38**(8): 1526-34.
121. Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgraduate Medical Journal* 2004; **80**(943): 287-91.
122. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review. *Can J Diabetes* 2014; **38**(1): 62-9.
123. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; **31**(11): 2108-9.
124. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of Exercise Capacity in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**(7): 1643-8.

125. Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF, Clemow L, Ruderman NB. Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; **15**(11): 1800-10.
126. Harris T, Kerry SM, Limb ES, et al. Physical activity levels in adults and older adults 3–4 years after pedometer-based walking interventions: Long-term follow-up of participants from two randomised controlled trials in UK primary care. *PLOS Medicine* 2018; **15**(3): e1002526.
127. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, et al. Effect of a Behavioral Intervention Strategy on Sustained Change in Physical Activity and Sedentary Behavior in Patients With Type 2 Diabetes: The IDES\_2 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019; **321**(9): 880-90.
128. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005; **28**(6): 1295-302.
129. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; **369**(2): 145-54.
130. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Behavioral Programs for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2015; **163**(11): 848-60.
131. Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **318**(7): 637-46.
132. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet* 2018; **391**(10120): 541-51.
133. Seib C, Parkinson J, McDonald N, Fujihira H, Zietek S, Anderson D. Lifestyle interventions for improving health and health behaviours in women with type 2 diabetes: A systematic review of the literature 2011–2017. *Maturitas* 2018; **111**: 1-14.
134. Look ARG. 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. *Archives of Internal Medicine* 2010; **170**(17): 1566-75.
135. Group LAR. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**(10): 801-9.
136. Wing RR, Bond DS, Gendrano IN, 3rd, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on sexual dysfunction in women with type 2 diabetes: results from an ancillary Look AHEAD study. *Diabetes Care* 2013; **36**(10): 2937-44.
137. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, et al. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep* 2013; **36**(5): 641-9a.
138. Look ARG, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; **369**(2): 145-54.
139. Arterburn DE, O'Connor PJ. A look ahead at the future of diabetes prevention and treatment. *JAMA* 2012; **308**(23): 2517-8.
140. Esteves M, Gouveia A, Rodrigues R, et al. Supervised Exercise Patterns among Diabetic and Non-diabetic Portuguese Adults. *Annals of Applied Sport Science* 2019; **7**(3): 49-56.
141. Nicolucci A, Balducci S, Cardelli P, Zanuso S, Pugliese G, Italian Diabetes Exercise Study Investigators ft. Improvement of Quality of Life With Supervised Exercise Training in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine* 2011; **171**(21): 1951-3.
142. Dadgostar H, Firouzinezhad S, Ansari M, Younespour S, Mahmoudpour A, Khamseh ME. Supervised group-exercise therapy versus home-based exercise therapy: Their effects on Quality of Life and cardiovascular risk factors in women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2016; **10**(2 Suppl 1): S30-6.
143. Gæde P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *The Lancet* 1999; **353**(9153): 617-22.

144. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008; **358**(6): 580-91.
145. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle Interventions for Patients With and at Risk for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2013; **159**(8): 543-51.
146. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2015; **163**(6): 437-51.
147. Gillett M, Royle P, Snaith A, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012; **16**(33): 1-236, iii-iv.
148. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué IFM, Metzendorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **12**(12): Cd003054.
149. Ramachandran A, Arun N, Shetty AS, Snehalatha C. Efficacy of primary prevention interventions when fasting and postglucose dysglycemia coexist: analysis of the Indian Diabetes Prevention Programmes (IDPP-1 and IDPP-2). 2010; **33**: 2164-8.
150. Gruss SM, Nhim K, Gregg E, Bell M, Luman E, Albright A. Public Health Approaches to Type 2 Diabetes Prevention: the US National Diabetes Prevention Program and Beyond. *Current Diabetes Reports* 2019; **19**(9): 78.
151. Diabetes Prevention Program Research G, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. 2009; **374**: 1677-86.
152. Ratner RE. An Update on The Diabetes Prevention Program. *Endocrine Practice* 2006; **12**: 20-4.
153. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2021; **45**(Supplement\_1): S39-S45.
154. Aziz Z, Absetz P, Oldroyd J, Pronk NP, Oldenburg B. A systematic review of real-world diabetes prevention programs: learnings from the last 15 years. *Implementation Science* 2015; **10**(1): 172.
155. Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1995; **18**(6): 775-8.
156. Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE, Tate DF. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr* 2003; **78**(4): 684-9.
157. Guare JC, Wing RR, Grant A. Comparison of obese NIDDM and nondiabetic women: short- and long-term weight loss. *Obes Res* 1995; **3**(4): 329-35.
158. Association AD. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*; 2021: S53-S72.
159. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, 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): 1343-50.
160. Bonevski B, Randell M, Paul C, et al. Reaching the hard-to-reach: a systematic review of strategies for improving health and medical research with socially disadvantaged groups. *BMC medical research methodology* 2014; **14**(1): 1-29.
161. Bundesamt S. Statistisches Jahrbuch 2015. Deutschland und Internationales: Wiesbaden; 2015. p. 40, 78.
162. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017 - Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Publikationen/Downloads-Migration/migrationshintergrund-2010220177004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Publikationen/Downloads-Migration/migrationshintergrund-2010220177004.pdf?__blob=publicationFile&v=4) (Zuletzt abgerufen am 14.05.2022).

163. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, Willson K. A Systematic Review of Interventions to Improve Diabetes Care in Socially Disadvantaged Populations. *Diabetes Care* 2006; **29**(7): 1675-88.