

**Diplomarbeit**

**Kardiopulmonale Sporttestung und glykämische  
Kontrolle in Individuen mit Typ 1 Diabetes: ein  
systematischer Review mit Metaanalyse**

eingereicht von

**Florian Johannes Richard Dobler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin  
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Othmar Moser

und

Dr. Max Lennart Eckstein, BSc, MSc

Graz, am 14.06.2022

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 14.06.2022*

*Florian Dobler eh.*

## **Danksagungen**

Im Folgenden möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit und darüber hinaus bei der Absolvierung des Studiums zur Seite gestanden haben.

Vorweg gilt mein besonderer Dank meinen Diplomarbeitsbetreuern Prof. Dr. Othmar Moser und Dr. Max Eckstein für die Unterstützung bei der Erstellung der Diplomarbeit sowie für die stets große Hilfe und das zeitliche Engagement bei Fragen. Außerdem wurde mir durch meine Betreuer auch abseits der Diplomarbeit die Mitarbeit an interessanten und lehrreichen Forschungsprojekten ermöglicht, auch dafür möchte ich mich bedanken.

Für die Unterstützung und die anschaulichen Erklärungen hinsichtlich der statistischen Analysen danke ich Faisal Aziz, PhD, sehr herzlich.

Ich danke außerdem der Medizinischen Universität Graz und allen Lehrenden für die hervorragende Ausbildung sowie die Ressourcen zur Absolvierung dieses Studiums.

Ein herzlicher Dank gilt zudem meiner Familie, besonders meinen Eltern, die mich zu jeder Zeit und in vollem Umfang unterstützt haben, wodurch mir diese Ausbildung und die Zeit in Graz erst ermöglicht wurden.

Des Weiteren danke ich meiner Partnerin Marlene Dietrich für die menschliche und emotionale Unterstützung während der Erstellung dieser Diplomarbeit und auch während des restlichen Studiums.

Ich möchte mich auch bei allen anderen herzlich bedanken, die ein Teil meines Weges bis zum Abschluss dieses Studiums waren und hier namentlich zwar nicht erwähnt, aber gedanklich fest enthalten sind.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	1
Inhaltsverzeichnis .....	2
Abkürzungen .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	7
Zusammenfassung .....	8
Abstract.....	10
1 Einleitung .....	11
1.1 Allgemeines zu Diabetes Mellitus .....	11
1.2 Anatomie des Pankreas .....	13
1.3 Physiologie des Glukosestoffwechsels .....	14
1.3.1 Pankreas-Hormone .....	14
1.3.2 Glukosetransporter .....	15
1.4 Pathophysiologie des T1DM .....	16
1.5 Diagnostik des T1DM.....	17
1.6 Therapie des T1DM .....	19
1.6.1 Therapieansätze und Historie .....	19
1.6.2 First line Therapie: Insulin .....	20
1.6.3 Second line Therapie .....	23
1.6.4 Diät .....	24
1.7 Komplikationen bei T1DM.....	25
1.7.1 Diabetische Ketoazidose (DKA) .....	25
1.7.2 Hypoglykämie .....	26
1.7.3 Hyperglykämie-assoziierte Langzeitfolgen .....	27
1.8 T1DM und Sport.....	29
2 Material und Methodik .....	34
2.1 Suchstrategie .....	34
2.2 Auswahlkriterien.....	35
2.3 Screening-Prozess .....	36
2.4 Datenaufbereitung.....	37
2.5 Qualitätskontrolle.....	38
2.6 Statistische Analyse .....	40

3	Ergebnisse.....	40
3.1	Inkludierte Studien.....	41
3.2	Risk of Bias.....	49
3.3	Primäre Endpunkte .....	63
3.4	Subgruppen-Analyse.....	64
3.4.1	Univariate Meta-Regressionen .....	65
3.4.2	Multivariate Meta-Regressionen .....	65
4	Diskussion .....	66
4.1	Glykämische Kontrolle (HbA <sub>1c</sub> ).....	67
4.2	Maximale Sauerstoffaufnahme (VO <sub>2max</sub> ).....	68
4.3	Einfluss von HbA <sub>1c</sub> auf VO <sub>2max</sub> .....	69
4.4	Limitationen der Arbeit .....	71
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick .....	71
5	Literaturverzeichnis.....	73

## Abkürzungen

ADA = American Diabetes Association

AE = aerobic exercise

AGE = advanced glycated end products

ATP = Adenosintriphosphat

BE = Broteinheiten

BG = Blutglukose

BMI = body mass index

CGM = continuous glucose monitoring

CI = confidence interval/Konfidenzintervall

CO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxid

CPX = cardiopulmonary exercise

CSII = continuous subcutaneous insulin infusion

CVD = cardiovascular disease/kardiovaskuläre Erkrankungen

DKA = diabetische Ketoazidose

DM = Diabetes Mellitus

DNA = desoxyribonucleinacid

DOI = digital object identifier

DP = dawn phenomenon

ET-1 = Endothelin 1

GAD65 = Glutamatdecarboxylase

GH = growth hormone/Wachstumshormone

GI = glycaemic index

GLP-1 = Glucagon-like-peptide 1

GLUT = Glukosetransporter

HbA<sub>1c</sub> = glykiertes Hämoglobin

HIIT = high intensity interval training

HLA = Humanes Leukozytenantigen

HLA-DR und -DQ = Varianten von Oberflächenrezeptoren auf Chromosom 6 an Genlokus 6p21.31

IA-2 = Islet-cell-autoantibodies/Protein-Tyrosin Phosphatase

isCGM = intermittently scanned continuous glucose monitoring

ISPAD = International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

ITT = intention-to-treat  
KH = Kohlenhydrat  
LDL = low density lipoprotein  
LIZ = Langerhans'sche Inselzelle  
MDI = multiple daily injections  
MeSH = Medical Subject Headings  
O<sub>2</sub> = Sauerstoff  
OGTT = oraler Glukosetoleranztest  
pH = potentia hydrogenii  
PP = pankreatisches Polypeptid  
P-P = per-protocol  
PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic-reviews and Meta-Analyses  
QoL = quality of life  
RAGE = receptor for advanced glycated end products  
RCT = randomized controlled trial  
RE = resistance exercise  
ROB = risk of bias (tool)  
ROS = reaktive Sauerstoffspezies/Sauerstoffradikale  
rtCGM = real-time continuous glucose monitoring  
SD = standard deviation/Standardabweichung  
SE = standard error  
SEM = standard error of the mean  
SGLT-2 = sodium-glucose-cotransporter-2  
STT = Somatostatin  
T1DM = Typ 1 Diabetes Mellitus  
T2DM = Typ 2 Diabetes Mellitus  
TIR = time in range  
VEGF = vascular endothelial growth factor  
VO<sub>2(max/peak)</sub> = maximale Sauerstoffaufnahme

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Risk of Bias Bewertung - intention-to-treat Studien (n=112).....	39
<b>Abbildung 2:</b> Risk of Bias Bewertung - per-protocol Studien (n=10).....	39
<b>Abbildung 3:</b> Prisma Flow-Diagramm.....	41
<b>Abbildung 4:</b> Meta-Regression-Plot für HbA <sub>1c</sub> und VO <sub>2max</sub> .....	63

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Allgemeine Studiencharakteristika.....	51
<b>Tabelle 2:</b> Meta-Analyse - VO <sub>2max</sub> nach Geschlecht .....	64
<b>Tabelle 3:</b> Meta-Analyse - VO <sub>2max</sub> nach Altersgruppe .....	64
<b>Tabelle 4:</b> Meta-Analyse - VO <sub>2max</sub> nach Sportart .....	64
<b>Tabelle 5:</b> Meta-Regressionen für VO <sub>2max</sub> nach Geschlecht .....	65
<b>Tabelle 6:</b> Meta-Regressionen für VO <sub>2max</sub> nach Altersgruppe .....	65
<b>Tabelle 7:</b> Meta-Regressionen für VO <sub>2max</sub> nach Sportart .....	65
<b>Tabelle 8:</b> Multivariate Meta-Regressionen .....	66
<b>Tabelle 9:</b> Suchbegriffe und -treffer PubMed/Medline .....	98
<b>Tabelle 10:</b> Suchbegriffe und -treffer Embase.....	99
<b>Tabelle 11:</b> Suchbegriffe und -treffer Web of Science.....	101
<b>Tabelle 12:</b> Suchbegriffe und -treffer Cochrane (CENTRAL).....	102

# Zusammenfassung

## Einleitung:

Sport ist ein wichtiger Faktor für Menschen mit und ohne T1DM. Für die Forschung liefern kardiopulmonale Sporttestungen viele Informationen über den Fitnesszustand von Menschen mit Typ 1 Diabetes Mellitus. Neben der maximalen individuellen Sauerstoffaufnahme als Marker für Fitness und Gesundheit ist die Messung des glykierten Hämoglobins der Goldstandard zur Überprüfung einer guten Glukoseeinstellung. Inwieweit diese Parameter miteinander assoziiert sind, gilt es in dieser Studie zu untersuchen.

## Methoden:

Anhand der PRISMA Leitlinien wurden Daten aus den vier Datenbanken EMBASE, PubMed, Web of Science und Cochrane (CENTRAL) von zwei Untersuchenden anhand festgelegter Suchtermini erhoben. Das Format der Studie folgte dem PICOS Schema, während das „Revised Cochrane risk of bias tool“ sowie die Verwendung eines Prisma Flow-Diagramms die Qualität der Methodik sicherten. Die statistische Analyse umfasste die Bestimmung von Pearson-Korrelationen sowie die Durchführung einer Meta-Analyse nach dem Random-Effects Model mit Bestimmung der definierten Subgruppen mit Prüfung auf Heterogenität.

## Ergebnis:

Die finale Analyse umfasst 122 Studien mit 187 Datensätzen und studienübergreifend insgesamt 3278 Proband\*innen. Der gepoolte Wert für HbA<sub>1c</sub> belief sich auf 8,1% (95% CI: 7,9 - 8,3) und jener für den relativen VO<sub>2max</sub> auf 38,5 ml/kg/min (95% CI: 37,3 - 39,6). Der mittlere VO<sub>2max</sub> zeigte sich signifikant erniedrigt (36,9 ml/kg/min) in Studien mit einem mittleren HbA<sub>1c</sub> von >7,5% und im Gegensatz dazu erhöht (41,3 ml/kg/min) in Studien mit einem HbA<sub>1c</sub> ≤7,5%. Die Pearson-Korrelation zwischen VO<sub>2max</sub> und HbA<sub>1c</sub> ergab hierbei r = -0,19 (p<0,001). Die univariaten Meta-Regressionen ergaben, dass ein Anstieg des HbA<sub>1c</sub> um 1% mit einem statistisch signifikanten Abfall der VO<sub>2max</sub> um durchschnittlich 1,46 ml/kg/min einherging.

## Schlussfolgerung:

Hinsichtlich der Annahme, dass ein niedriger Wert für HbA<sub>1c</sub> mit verbesserter Fitness, gemessen mittels VO<sub>2max/peak</sub>, einhergeht, zeigt sich das Gesamtergebnis in der Pearson-Korrelation zwar statistisch signifikant, jedoch bedarf es einer Überprüfung auf klinische Relevanz. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind sowohl für Menschen mit T1DM, als auch für

Kliniker\*innen, die kardiopulmonale Sporttestung als adjuvante Therapie in Betroffenen unterhalten, entscheidend.

## **Abstract**

### **Introduction:**

Exercise is an important factor for people with and without T1DM. Cardiopulmonary exercise testing generates important data for research towards exercise capacity in people with T1DM. With maximum oxygen consumption as a marker for fitness and health status, the determination of glycated hemoglobin is the gold standard to test for good glycemic control. The aim of this study therefor is to investigate how and to what extent these parameters are associated with each other.

### **Methods:**

In accordance with the PRISMA guidelines two investigators collected data from four data bases (EMBASE, PubMed, Web of Science and Cochrane (CENTRAL)) using predefined search terms. The format of this study follows the PICOS process while the Revised Cochrane risk of bias tool as well as the use of a PRISMA flow diagram secures for methodical quality. The statistical analyses included determinations of Pearson-correlations along with the conduction of a meta-analysis according to the random-effects-model to assess defined subgroups and check for heterogeneity.

### **Results:**

The final analysis included 122 studies with 187 data sets and 3278 subjects in total. Pooled mean value for HbA<sub>1c</sub> was 8,1% (95% CI: 7,9 - 8,3). The relative value for VO<sub>2max</sub> was at 38,5ml/kg/min (95% CI: 37,3 - 39,6). The mean VO<sub>2max</sub> showed a significant decrease (36,9 ml/kg/min) with HbA<sub>1c</sub> values higher than 7,5%, along with an increase (41,3 ml/kg/min) with HbA<sub>1c</sub> levels of 7,5% and lower. Pearson-correlation between VO<sub>2max</sub> and HbA<sub>1c</sub> was at  $r = -0,19$  ( $p < 0,001$ ). Univariate meta-regressions showed that an increase in HbA<sub>1c</sub> by 1% caused a statistically significant decrease in VO<sub>2max</sub> by 1,46 ml/kg/min on average.

### **Conclusion:**

Regarding the assumption that a low HbA<sub>1c</sub> suggests better fitness displayed by VO<sub>2max</sub> we were able to find a statistically significant result. This result may or may not be of clinical relevance and requires therefor further inspection. The results of this analysis states important information for people with T1DM as well as for care takers or clinicians in terms of adjuvant therapy and implementation of cardiopulmonary exercise testing.

# **1 Einleitung**

Die Verbindung von sportlicher Betätigung mit Diabetes Mellitus Typ 1 (T1DM) stellt häufig eine große Herausforderung für Betroffene, deren Umfeld sowie Behandelnde dar.(1)(2)(3) Trotz der stetigen Fortschritte in der Therapie von T1DM zeigen Betroffene häufig die Zeichen schlechter glykämischer Kontrolle und deren Folgen wie Übergewicht und Bluthochdruck.(4) Sport, welcher ein gutes Mittel zur Bekämpfung dieser Zustände darstellt, wird oft nicht oder zu wenig betrieben, da neben vielen verschiedenen Einflussfaktoren vor allem Bedenken bezüglich einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) bestehen.(5) Um jedoch Menschen mit T1DM in ihrem Wunsch, sportlich aktiv zu werden, zu unterstützen, ist es wichtig, sich mit der Entstehung sowie der genauen Manifestation dieser metabolischen Erkrankung auseinanderzusetzen. Dies erfordert eine Quantifizierung der Punkte Sport und T1DM mittels Zustands- und Langzeit- prognostischer Parameter, wie dem HbA<sub>1c</sub> (6) als Kontrollwert für gut oder schlecht therapierten T1DM, sowie der VO<sub>2max</sub> als Momentaufnahme der maximalen Sauerstoffaufnahme im Körper und somit der körperlichen Fitness.(7) Das Ziel unserer Analyse besteht darin, diese beiden Parameter für je glykämische Kontrolle und maximale Sauerstoffaufnahme miteinander zu vergleichen, um herauszufinden, in welcher Relation diese zueinanderstehen und ob, beziehungsweise inwiefern, ein gut eingestellter T1DM Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit hat.

## **1.1 Allgemeines zu Diabetes Mellitus**

Der Term „Diabetes Mellitus“ (DM) setzt sich aus den Worten „diabetes“, abgeleitet vom griechischen Wort „diabaino – hindurchgehen“, und „mellitus – honigsüß“ zusammen und beschreibt einen „honigsüßen Durchfluss“, was sich auf das Ausscheiden von Glukose über den Urin, eines der Hauptsymptome der Erkrankung, bezieht.(8)(9)(10) Kennzeichnend für Diabetes Mellitus ist eine dauerhaft erhöhte Blutglukose (11), welche auf Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel zurückzuführen ist.(12) Hierbei besteht das Problem in einem absoluten oder relativen Mangel an Insulin, dem Hormon, das für die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die Zellen entscheidend ist.(13)(14)

Während im Jahr 2006 eine Zunahme der von Diabetes betroffenen Bevölkerung auf 300 Millionen für das Jahr 2025 prognostiziert wurde (15), erreichte die allgemeine Prävalenz für DM bereits 2011 einen Wert von insgesamt 366 Millionen erfassten betroffenen Menschen aus 110 verschiedenen Ländern.(16) Diese Zahl wurde durch die „International Diabetes Federation“ zehn Jahre später auf 536,6 Millionen Fälle aus 144 Ländern geschätzt

und hatte sich somit auf einen Anteil von 10,5% der Weltbevölkerung erhöht.(17) Diese Entwicklung zeigt eine deutliche Zunahme der DM Fälle in der weltweiten Bevölkerung, was die Relevanz, sich mit diesem Thema zu beschäftigen, verdeutlicht.

Um dies zu ermöglichen, ist es notwendig, die verschiedenen Formen des DM näher zu betrachten. Mit 90% der bereits angeführten Zahlen an betroffenen Menschen mit DM stellt der Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM) den größten Anteil der Erkrankungen dar.(18) Dieser ist häufig vergesellschaftet mit Übergewicht (body-mass-index (BMI) = 25-30kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas (>30kg/m<sup>2</sup>)(19), entstehend durch hochkalorische Nahrungsaufnahme bei anhaltend ausbleibender sportlicher Betätigung und ausgeprägtem Nikotin-Abusus.(20)(21) Des Weiteren besteht eine erhöhte Prävalenz bei fortgeschrittenem Alter, vor allem zwischen der vierten und siebten Lebensdekade.(22)(23) Die Ursache für die Ausprägung von T2DM besteht in einer erworbenen Insulinresistenz, in welcher Zellen nicht mehr adäquat auf Insulin ansprechen, woraufhin vermehrt Glukose im Blut verbleibt.(24)

Ähnlich hierzu präsentiert sich der Gestations-Diabetes, der bei Frauen während der Schwangerschaft auftreten kann.(25) Betroffene haben hierbei auch ein erhöhtes Risiko im späteren Leben T2DM zu entwickeln.(26)

Anders als die durch Insulinresistenz bedingten Formen des DM hat ein absoluter Insulinmangel die Ausprägung des Diabetes Mellitus Typ 1 zur Folge, welcher das zentrale Thema dieser Studie darstellt und auf welchen in Folge genauer eingegangen wird.

Die weltweite Prävalenz aller Altersgruppen für T1DM belief sich im Jahr 2020 auf 9,5 Fälle pro 10 000 Einwohner\*innen bei einer Inzidenz von 15 Betroffenen pro 100 000 Einwohner\*innen pro Jahr.(27) Diese Zahlen zeigen eine hohe Varianz bezüglich des Manifestationsalters sowie der geographischen Verteilung.(20)(28) So belief sich in Europa die Inzidenz in Finnland und Sardinien bis 1994 auf 36,5 und 34,4 Fälle von T1DM pro 100 000 Einwohner\*innen pro Jahr, während diese im Gegensatz dazu in Deutschland in einem vergleichbaren Zeitraum bei 11,6-14,2 lag.(15) Grundsätzlich kann T1DM in jedem Alter auftreten, die Erstmanifestation zeigt sich allerdings hauptsächlich im Kindesalter.(29) Hierbei steigt die Inzidenz für T1DM mit zunehmenden Alter und hat ihren Höhepunkt in der Gruppe der 10- bis 14-Jährigen.(30)(29) Danach fällt die Inzidenz in der Regel ab, unterliegt allerdings allgemein starken regionalen Schwankungen.(31) So sinkt die Inzidenz für T1DM in der Gruppe der 15- bis 19-Jährigen und 20- bis 24-Jährigen in Oberösterreich von 10,0 auf 4,9 pro 100 000 Einwohner\*innen ab.(31) Diese Tendenz zeigt sich zwar auch in Finnland, jedoch mit weitaus höheren Fallzahlen von 22,5 und 16,1 pro 100 000

Einwohner\*innen.(31) Allgemein ist die Datenlage bezüglich der Inzidenz für T1DM in älteren Altersgruppen eher mangelhaft.(31)

## 1.2 Anatomie des Pankreas

Das im Falle von T1DM betroffene Organ, das Pankreas, besitzt eine exokrine sowie endokrine Komponente und setzt sich aus mehreren Lappen und Ausführungskanälen zusammen.(32) Dabei durchziehen bindegewebige Septen das Organ und teilen es in unterschiedliche funktionelle Teile ein.(33) Im Situs befindet sich das Pankreas retroperitoneal, also am hinteren Anteil des Bauchfells anliegend, und setzt sich aus Pankreasschwanz, -körper und -kopf zusammen, wobei letzterer an einer C-förmigen Schlaufe eines Teils des Dünndarms, dem Duodenum, anliegt.(34) Es kann 100-150g schwer und 15-25cm lang werden.(35) Bezüglich der Funktion beschreibt exokrin den Prozess der Abgabe von Drüsensekret an innere Oberflächen, während sich endokrin auf eine Abgabe von Stoffen in den Blutkreislauf bezieht.(36) Der exokrine Anteil des Pankreas, bestehend aus komplexen Drüsensystemen, die konisch zulaufend entlang der zahlreichen Kanäle des Organs liegen, synthetisiert in erster Linie Stoffe der enzymatischen Verdauung und stellt morphologisch bei Erwachsenen den Hauptbestandteil des Parenchyms dar.(37) Zu diesen Stoffen zählen unter anderem die Enzyme Amylase, Elastase sowie Trypsinogen und Pankreaslipasen, welche über das Ausführungssystem des Pankreas in das Duodenum abgegeben werden.(38) Die Aufgabe des endokrinen Anteils ist die Herstellung verschiedener metabolisch wirksamer Stoffe und Hormone.(39) Die  $\beta$ -Zellen des Pankreas dienen hierbei zur Herstellung von Insulin und stellen somit einen wichtigen Faktor in der Pathologie zu T1DM dar.(40) In den  $\alpha$ -Zellen dagegen wird der direkte Gegenspieler des Insulins, das Glukagon, hergestellt.(41) Weitere Zelltypen des endokrinen Pankreas sind  $\delta$ -Zellen als Produktionsstätten für Somatostatin, Polypeptid-sezernierende Zellen (42) sowie  $\epsilon$ -Zellen, die im menschlichen Pankreas nur in geringer Zahl vorhanden sind.(43) Die Gesamtheit dieser Komponenten bildet eine Langerhans'sche Inselzelle (LIZ), in welcher bei gesunden Menschen die  $\beta$ -Zellen des Pankreas das Hauptkompartiment darstellen.(33)(44) Durchschnittlich befinden sich etwa 3,2 Millionen LIZ im menschlichen Pankreas, welche in unterschiedlicher Zusammensetzung entlang dieses Organs zu finden sind.(45) So ist die Dichte der  $\beta$ -Zellen im Pankreaskopf und -körper ähnlich, während jene im Bereich des Pankreasschwanzes doppelt so hoch ist.(46) Die höchste Konzentration der PP produzierenden  $\delta$ -Zellen befindet sich im inferio-dorsalen Anteil des Pankreaskopfes bei

gleichenorts reduzierter Zahl an  $\alpha$ -Zellen, wobei sich dieses Verhältnis im Verlauf der restlichen Organstruktur umkehrt.(47)

### **1.3 Physiologie des Glukosestoffwechsels**

#### **1.3.1 Pankreas-Hormone**

In den  $\beta$ -Zellen des Pankreas befinden sich sogenannte Vesikel, welche als Transportmoleküle fungieren.(48) Darin enthaltenes Insulin wird mittels eines transmembranären Transportprozesses namens Exozytose aus der Zelle ausgeschleust.(49) Ein externer Trigger, in diesem Fall zugeführte Glukose, führt zur Stimulation der  $\beta$ -Zellen durch einen erhöhten Blutglukosespiegel, woraufhin Insulin ausgeschüttet wird.(48) Insulin ist ein körpereigenes erzeugtes und anabol wirksames Peptidhormon, welches in besagten  $\beta$ -Zellen des Pankreas produziert wird.(50) Die Aufgabe des Insulins besteht darin, an der Oberfläche unterschiedlicher Zellen zu binden und dort eine Reaktionskaskade zur Aufnahme von Glukose aus dem Blut einzuleiten.(51) Abhängig vom jeweiligen Gewebe induziert Insulin dadurch eine Reihe von unterschiedlichen Effekten.(13) In der Skelettmuskulatur fördert Insulin die Herstellung von Proteinen, den direkten Umsatz von Glukose (Glykolyse)(52) und dessen Speicherung als Glykogen, dem Speicherzustand von Glukose, indem der allgemeine Glukosetransport erhöht wird.(53) Auch in der Leber folgt die Einlagerung von Glukose als Glykogen bei gleichzeitiger Reduktion der Neubildung (Glukoneogenese) von Glukose.(54) Zudem folgt in weißem Fettgewebe durch gesteigerten Glukosetransit ein erhöhtes Maß an Bildung von neuen Fettzellen (Lipogenese), mit reduziertem Abbau derselben (Lipolyse).(54) Um sämtliche Organsysteme und Gewebe bis in den Endstrombereich mit Glukose versorgen zu können, bedingt Insulin eine durch Stickstoffmonoxid induzierte Gefäßerweiterung und stellt somit eine sowohl metabolische als auch vasoaktive Substanz dar.(55)

Als direkter Gegenspieler zum Insulin wird das Peptidhormon Glukagon aus den  $\alpha$ -Zellen der LIZ des Pankreas ausgeschüttet, um eine Hypoglykämie zu vermeiden und eine Normoglykämie zu erhalten.(56) Zu den Triggerfaktoren für die Ausschüttung von Glukagon zählt eine fallende Blutglukose nur zu geringeren Anteilen insofern, als dass die niedrige Glukosekonzentration zu einer niedrigeren  $\beta$ -Zell Aktivität führt, was die Inhibition von  $\beta$ - auf  $\alpha$ -Zellen aufhebt.(57)(58)(59) Einen weiteren auslösenden Faktor stellt eine neuronale Steuerung des Nervensystems durch Hypoglykämie-induzierten Stress dar, im Zuge welcher Adrenalin die Ausschüttung von Insulin hemmt und jene von Glukagon

fördert.(59)(60) Dieses wird anschließend in den Pfortaderkreislauf abgegeben und fördert die Glykogenolyse sowie bei längerem Fasten die Glukoneogenese in der Leber, wodurch der Blutglukosespiegel angehoben wird.(61)

Das Somatostatin (STT) der  $\delta$ -Zellen wird ähnlich wie die Hormone der  $\beta$ - und  $\alpha$ -Zellen anhand des Glukosespiegels ausgeschüttet, wobei der Schwellenwert für STT niedriger liegt als jener für Insulin und Glukagon, was zu einer früheren Ausschüttung führt.(62) Über Rezeptoren an  $\beta$ - und  $\alpha$ -Zellen bindet STT und inhibiert dadurch die Ausschüttung von Insulin und Glukagon.(62) Bei pankreatischem Polypeptid (PP) sind der Essstatus sowie das Glukoselevel Trigger einer Ausschüttung aus den Inselzellen.(63) Hierbei werden PP in zunehmendem Maße im Verlauf der Verdauung sezerniert und beeinflussen vor allem die exokrine Aktivität des Pankreas und des Magens sowie die Motilität der Verdauungsorgane positiv.(63)

In der intestinalen Mukosa des Magens sowie in den  $\epsilon$ -Zellen der LIZ des Pankreas wird Ghrelin gebildet (43), ein Hormon, das auch als „Hunger-Hormon“ bezeichnet wird.(64) Dieser Name leitet sich aus dessen appetitsteigernder Wirkung mit zusätzlichem Einfluss auf Körpergewicht, Energiehaushalt und Wachstumshormone (GH) ab.(65)(66) Obwohl die genaue Wirkung von Ghrelin auf das Pankreas nicht geklärt ist, gibt es Hinweise darauf, dass Ghrelin das Zellwachstum von  $\beta$ -Zellen fördert sowie deren Apoptose (Zelltod) hemmt.(67)

### **1.3.2 Glukosetransporter**

Eine Voraussetzung für den Transport von Glukose über die Zellmembran hinweg ist das Vorhandensein funktionstüchtiger Membrantransportsysteme, sogenannter Glukosetransporter (GLUT).(68) Einige der wichtigsten im menschlichen Körper vorhandenen Transporter sind GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 und GLUT-4.(69) Alle dienen dazu, das hydrophile Molekül Glukose in das Zellinnere zu transportieren und damit die hydrophobe Zellmembran zu überwinden.(70) Dieser Prozess läuft je nach Art des GLUT unterschiedlich ab und ist abhängig von der Art des Gewebes, in welchem sie sich befinden.(71) GLUT-1, -2 und -3 funktionieren insulinunabhängig.(72) GLUT-1 sind Transporter, die vor allem im Gehirn und in Erythrozyten zu finden sind.(73) Sie besitzen eine hohe Affinität für Glukose und sorgen vor allem im Bereich der Blut-Hirn-Schranke für einen kontinuierlichen Strom von Glukose zur Versorgung des Gehirns.(74) Große Mengen von GLUT-2 Transportern finden sich in der Leber und dem Pankreas, wo sie einerseits für die Modulation der Glukosesensitivität von  $\beta$ -Zellen und deren Insulinsekretion (75) sowie

andererseits für den bimembranären Transport an Hepatozyten der Leber verantwortlich sind.(76) Der Hauptbestandteil der GLUT-3 Transporter befindet sich an Neuronen im Gehirn, in welchen ein hoher Glukoseumsatz besteht, weswegen diese Transporter eine entsprechend gesteigerte Glukoseaffinität aufweisen.(77)(78) GLUT-4 transportiert Glukose zwischen intra- und extrazellulärem Raum der Herzmuskelzellen, Skelettmuskelzellen sowie Adipozyten und ist hierbei als einziger der genannten Transporter von Insulin abhängig.(72) Dieses bewirkt bei erhöhter extrazellulärer Konzentration eine Translokation des anfänglich intrazellulär gelegenen GLUT-4 in die Zellmembran, wodurch die Glukose-Aufnahme erst ermöglicht wird.(79)(80)

## **1.4 Pathophysiologie des T1DM**

Da Glukose ein wichtiger Energielieferant für den menschlichen Körper ist, stellt der durch T1DM entstehende Insulinmangel eine große Herausforderung für Betroffene und Behandelnde dar.

Der induzierende Prozess für T1DM basiert auf einer Autoimmunreaktion, bei der sich fehlgeleitete Immunzellen gegen die  $\beta$ -Zellen des Pankreas richten.(81)(82)(83) Dies hat zur Folge, dass lebensnotwendiges Insulin nicht mehr oder nur noch ungenügend produziert wird, wodurch eine lebenslange exogene Insulinapplikation notwendig wird.(84) Dieser Prozess wird durch sogenannte T-Zellen vermittelt, welche einen Teil des angepassten Immunsystems darstellen, gegen zahlreiche Pathogene vorgehen können und somit grundsätzlich einen breiten Immunschutz bieten.(85) Diese ausgeprägte Immunisierung basiert auf einer Differenzierung und Spezialisierung von T-Zellen in lymphatischen Organen wie dem Thymus, nachdem sie im Knochenmark gebildet wurden.(86) Selektionsprozesse unterteilen die T-Zellen in Helferzellen (CD4+) sowie zytotoxische Zellen (CD8+) und vernichten jene, die während dieser Verfahren eine Autoreaktivität aufgezeigt haben.(87)(88) Jene autoreaktiven T-Zellen können jedoch unter Umständen persistieren und reagieren gegen körpereigene Antigene.(89) Diese Antigene sind Oberflächenstrukturen von Zellen, welche durch dendritische Zellen den T-Helferzellen präsentiert werden, die wiederum eine Immunreaktion einleiten, welche schlussendlich zur Produktion von Autoantikörpern führt.(84)(90) Eine Reihe dieser Autoantikörper kommen in Menschen mit T1DM gehäuft vor, vor allem jene, die auf Insulin, GAD65 (Glutamatdecarboxylase 2), Inselzellen und Protein-Tyrosin Phosphatase 2 (IA-2) reagieren.(49)(91) Dies ist zurückzuführen auf bestimmte genetische Kombinationen, sogenannte HLA Genotypen wie HLA-DR und HLA-DQ, die ein erhöhtes Risiko für die

Ausbildung dieser Autoantikörper gegen körpereigene Antigene aufweisen.(92)(93) Je mehr unterschiedliche Autoantikörper vorhanden sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, T1DM auszubilden.(94) Zudem stehen andere Faktoren wie Ernährung, das Mikrobiom und virale Infektionen (vor allem Enteroviridae) im Verdacht, einen Einfluss hinsichtlich der Ausprägung von T1DM aufzuweisen, weswegen sie häufig Gegenstand der Forschung sind.(95)(96)(97) Die beschriebene Antigen-Antikörper-Reaktion führt letztlich zur Zerstörung der endokrinen  $\beta$ -Zellen des Pankreas (98), woraus der für T1DM bekannte absolute Insulinmangel entsteht.(99)

Wie erwähnt bedingt Insulin einen Einbau des GLUT-4 Transporters in die Zellmembran von Herz- und Skelettmuskelzellen sowie Fettzellen.(79) Dementsprechend führt ein Mangel an Insulin dazu, dass GLUT-4 nicht adäquat in die Zellmembran eingebaut wird, woraufhin die im Blut zirkulierende Glukose nicht in die Zellen aufgenommen werden kann.(14) Das Resultat ist ein intrazellulär bestehender Glukosemangel bei gleichzeitig extrazellulär bestehender Glukoseübersättigung.(100) Trotz ausreichend vorhandener Glukose außerhalb der Zelle wird eine Reaktionskaskade eingeleitet, bei der Wege der Glukosegewinnung aktiviert werden.(101) So wird beispielsweise vermehrt Glukagon zur Mobilisierung eigener Glukosereserven ausgeschüttet (101) - ein Effekt, der durch die sukzessive autoimmunologische Zerstörung von  $\beta$ -Zellen sowie den vorherrschenden Insulinmangel und die daraus folgende Aufhebung der Inhibition von  $\alpha$ -Zellen noch potenziert wird.(102)(103)

Der in Folge dieses vom Körper als „Hypoglykämie“ interpretierte Zustand bewirkt wiederum den bereits erwähnten Hypoglykämie-induzierten Stress, welcher mit einer Ausschüttung von Adrenalin, Cortisol, Wachstumshormon sowie Glukagon als Hormone zur Glukosemobilisierung einhergeht und eine weitere Steigerung der Blutglukose bedingt.(101) Da dieser Prozess allerdings das grundlegende Problem der inaktiven Glukosetransporter nicht behebt und der Kohlenhydratstoffwechsel im Körper gestört ist (104)(105), steigt dieser auf den Fettstoffwechsel um und nutzt die hierbei in weiterer Folge entstehenden Ketonkörper als sekundäre Energieträger, welche auch vom Gehirn genutzt werden können.(106)

## **1.5 Diagnostik des T1DM**

Einer der wichtigsten diagnostischen Schritte ist die Beurteilung des klinischen Erscheinungsbildes. Menschen mit T1DM präsentieren sich bei Erstmanifestation oft mit den gleichen Beschwerden, wie zum Beispiel vermehrtes Durstgefühl (Polydipsie), erhöhter

Harndrang (Polyurie) und Gewichtsverlust.(28) In weiterer Folge können bei ausgeprägter Stoffwechsellage schwerwiegendere Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinstörung auftreten.(107)(108)(109)

Daher ergibt sich die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung, um Komplikationen früh abfangen zu können. Es gibt hierbei verschiedene apparative Möglichkeiten der Untersuchung. Eine erhöhte Plasma-Glukose von über 126mg/dl nach acht Stunden Nahrungskarenz (110), eine zufällig gemessene Plasma-Glukose von über 200mg/dl (110), oder ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit über 200mg/dl Plasma-Glukose zwei Stunden nach Einnahme von 75g Glukoselösung (110) sind mögliche Anzeichen für eine Erkrankung in der Diagnostik von T1DM.(11)

Weiterführend besteht die Möglichkeit zur Bestimmung von glykiertem Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>), welches sich auch als Parameter zur Verlaufskontrolle eignet und ab  $\geq 6,5\%$  hinweisend auf eine Diabeteserkrankung ist.(110) Ein Anstieg dieses Wertes entsteht durch die dauerhaft erhöhte Blutglukose, welche strukturelle Veränderungen von Bestandteilen im Blut nach sich zieht.(111) Hierzu zählt das in Erythrozyten enthaltene Hämoglobin, welches im Rahmen von persistierender Hyperglykämie Glukoseanbauten entwickelt, wobei das Ausmaß dieses Prozesses, der zu gewissen Graden physiologisch auftritt, laborchemisch im Rahmen des HbA<sub>1c</sub> gemessen werden kann.(112) Der HbA<sub>1c</sub> ist zudem ein langzeitprognostischer Wert, da er anders als die gemessene Blutglukose weniger Schwankungen unterliegt und den Verlauf der Blutglukose (BG) in den letzten drei Monaten beschreibt.(113) Dieser zeitliche Umfang ergibt sich aus der Lebenszeit eines Erythrozyten, die bei etwa 120 Tagen liegt.(114) Ein hoher oder niedriger Wert für HbA<sub>1c</sub> lässt hierbei Rückschlüsse auf eine schlechte oder gute glykämische Kontrolle zu.(115)

Ein weiteres diagnostisches Mittel, das bei T1DM zum Einsatz kommt, ist die Urindiagnostik, durch welche Glukose und Ketone, die unter Umständen mit dem Urin ausgeschieden werden, nachgewiesen werden können.(116)(108)(117) Durch eine kontinuierlich bestehende Hyperglykämie wird die Rückresorptionsfähigkeit der Niere überschritten, woraufhin Glukose über den Harn ausgeschieden wird.(118) Weiters werden im Zuge der Grunderkrankung wie erwähnt Ketone produziert, welche bei erhöhter Bildungsrate ebenfalls im Harn auftreten und nachgewiesen werden können.(119)

Bei vollständiger Abwesenheit von mit T1DM assoziierten Symptomen bedarf es eines zweimaligen Nachweises pathologischer Werte mittels oben aufgeführter Testverfahren zur Diagnosestellung.(110)

Ein weiteres Testverfahren, welches das Risiko zur Ausprägung von T1DM früh erfassen kann, ist die Bestimmung bereits zuvor erwähnter Autoantikörper.(110)(15)(93) Diese Methode erscheint für Personen mit erhöhtem genetischen Risiko oder bei einer Herkunft aus Ländern mit hoher Inzidenz, wie Finnland, sinnvoll und erlaubt ein frühzeitiges Staging der Erkrankung.(120)(30)

## **1.6 Therapie des T1DM**

Da es sich bei T1DM aktuell um eine nicht heilbare Erkrankung handelt (121)(122), zielt die derzeitige Therapie darauf ab, die Lebensqualität von Betroffenen zu erhalten und Komplikationen, die mit T1DM assoziiert sind, zu minimieren.(108)(94)(123)

### **1.6.1 Therapieansätze und Historie**

Vor der Entdeckung und dem Einsatz von Insulin als Medikament zur Behandlung von T1DM war die Erkrankung auf Dauer nicht mit dem Leben vereinbar.(124)(9)(125)

Noch bevor Insulin als therapeutisches Mittel zur Verfügung stand, wurden Versuche gestartet, mittels Fasten und absichtlich herbeigeführten Hungerperioden die erhöhte Blutglukose und dadurch vermittelte Komplikationen bei T1DM zu reduzieren.(126) Trotz dieser Maßnahmen verstarben die meisten Kinder mit T1DM wenige Monate oder Jahre nach Diagnosestellung an diabetisch induziertem Koma.(127) Eine Therapie zur Senkung von Blutglukose in Hunden wurde erstmalig 1922 durch Banting et al erfolgreich durchgeführt, indem Hunde-Pankreas operativ entnommen und zu einem Extrakt aufbereitet wurde, welches dann in depankreatisierte Hunde reinjiziert wurde.(128) Das Extrakt wurde in weiterer Folge für die Anwendung im Menschen gereinigt und verabreicht, wodurch eine erste Glukosereduktion in Betroffenen mit T1DM erreicht werden konnte.(124) Ein Jahr später wurde Insulin, gewonnen aus tierischem Pankreasgewebe, bereits von mehreren Firmen in verschiedenen Ländern hergestellt.(129)

Die Anfänge der Insulintherapie bestanden darin, dass mehrere tägliche Applikationen erfolgen mussten, da das aus Tieren gewonnene Insulin nicht über längere Zeit stabil war.(124) In den 1940er Jahren konnte durch Hagedorn, Scott und Fisher et al eine Verlängerung der Wirkung durch Zusätze wie Protamin und Zink erreicht werden.(124)(130) Diese Entwicklung ermöglichte fortan die Kombination von schnell und verzögert wirksamem Insulin. 1977 konnte schließlich synthetisches Insulin (Insulin human) rekombiniert aus DNA hergestellt werden, woraufhin die Produktion großer Mengen möglich wurde.(130)

## **1.6.2 First line Therapie: Insulin**

Die indizierte Therapie für T1DM ist die lebenslange Verabreichung von externem Insulin.(108)(131) Durch dessen stetige Weiterentwicklung konnte eine Vielzahl verschiedener Insuline hergestellt werden, die unterschiedliche Kombinationen ermöglichen und somit die Therapie flexibler gestalten.(132) Hierzu wird in der Regel nach dem sogenannten Basis-Bolus-Prinzip vorgegangen.(133)(134) Unter Basis- beziehungsweise Basal-Insulin versteht man langwirksame Insuline, welche über längeren Zeitraum die Aufnahme von Glukose in Körperzellen bewirken.(134) Die Wirkdauer dieser Präparate ist je nach Substanz unterschiedlich und kann 8 bis >42 Stunden betragen, wodurch in der Regel eine ein- bis zweimalige Applikation pro Tag ausreicht.(108) Das Bolus-Insulin hat einen schnellen Wirkeintritt sowie eine kürzere Wirkdauer, weshalb es meist zu den Mahlzeiten verabreicht wird, um somit Glukosespitzen im Blut abzufangen.(108) Die Verabreichung kann je nach Wirkeintritt des jeweiligen Präparats entweder unmittelbar vor dem Essen erfolgen oder es müssen Spritz-Ess-Abstände von bis zu 30 Minuten eingehalten werden.(108)(131) Das bedeutet, dass nach dem Spritzen mit dem Beginn der Mahlzeit abgewartet wird, bis die Wirkung des Insulins einsetzt, um somit den postprandialen Anstieg der BG gering zu halten.(108) Die Kombination aus Basis- und Bolus-Insulin ermöglicht somit eine Annäherung an den physiologischen Verlauf der Insulinkonzentration, bei welchem sich die Konzentration dynamisch an der Nahrungsaufnahme orientiert.(135)(136)(131)

### **1.6.2.1 Blutzuckermessung**

Das verabreichte Insulin richtet sich nach dem Maß der Glukose im Blut.(135)(108) Um diese zu bestimmen, müssen Messungen durchgeführt werden, anhand welcher die im Anschluss notwendige Dosis des Insulins berechnet werden kann.(108) Die Bestimmung der Glukose kann auf unterschiedliche Weise erfolgen und wurde indes insofern weiterentwickelt, als dass Betroffene Messungen auch zu Hause durchführen können.(108) Eine Option stellt hierbei die sogenannte Fingerprick-Methode dar, mit welcher durch Nadel-Lanzetten eine Stichinzision an der Fingerbeere gesetzt wird, um Tropfen von kapillären Blut zu entnehmen.(137) Diese werden im Anschluss auf einen Messträger aufgetragen und von einem Handgerät ausgewertet.(137) Diese Testung sollte laut aktueller Leitlinie mindestens 3- bis 4-mal täglich durchgeführt werden.(108)

Eine modernere Form der Glukosemessung stellen die sogenannten Sensorsysteme dar. Voraussetzung für die Funktion dieser Systeme ist ein subkutan minimalinvasiv

implantierter Sensor, der Glukose in der interstitiellen Flüssigkeit misst (138) und diese Messwerte an ein Empfängergerät sendet.(139) Dieses Prinzip lässt sich mittlerweile auf Smartphones, Smartwatches oder Tablets anwenden, was eine erhöhte Anwender\*innenfreundlichkeit bedingt.(139) Ein Beispiel bilden sogenannte intermitt-scanning continuous-glucose-monitoring Geräte (isCGM), oder flash-glucose monitoring devices, welche keine automatische Messung generieren, sondern auf ein Auslesen mittels Lesegerät (Smartphone oder Empfänger) durch den\*die Anwender\*in angewiesen sind.(140) Eine weitere Form ist das real-time CGM (rtCGM), das alle 1-5 Minuten den Glukosespiegel misst, welcher anschließend automatisch auf das Empfängergerät übermittelt wird.(2)

Eine in beiden Versionen vorhandene Funktion ist die Ermittlung sogenannter Glukosetrends.(141)(142) Diese ergeben sich aus einer bestimmten Anzahl von Messungen in einer direkt vorausgegangenen Zeitspanne, aus welcher sich eine Tendenz für den Verlauf des Glukoseniveaus errechnen lässt.(141) Diese Trends werden dann meist als Pfeile mit unterschiedlichem Neigungswinkel dargestellt, wobei der Winkel für die jeweilige Rate des Glukoseabfalls oder -anstiegs steht.(143) Je steiler der Pfeil, desto schneller ist eine Änderung im Glukosespiegel zu erwarten.(143) Diese Technologie vermittelt den Betroffenen vermehrt Sicherheit sowie ein Maß an Planungsfreiheit durch ein verbessert interpretierbares Glukoseprofil.(143)(141) Quantifizierbar wird der positive Aspekt von CGM durch Betrachtung einer Reduktion in HbA<sub>1c</sub>, des langzeitprognostischen Parameters für T1DM, und der time-in-range (Zeit in der BG zwischen 70 und 180mg/dl liegt - TIR) sowie eines Rückgangs schwerer Hypoglykämien über den gesamten Tages- und Nachtverlauf.(144)(145)(146) Im Klinikalltag wird T1DM häufig rein durch Messungen der BG und des HbA<sub>1c</sub> überwacht, was jedoch bei verschiedenen Akutpathologien wie Anämien, Hämoglobinopathien oder Nephropathien verfälscht sein kann.(139)(147)(148) Zudem spiegeln HbA<sub>1c</sub> Werte allein keine adäquate Range des Glukoseprofils wider.(149) Hierbei können die graphischen Darstellungen von Tages- und Langzeitprofilen, sowie die erfassten Daten zu hypo- und hyperglykämien Entgleisungen via CGM hilfreich für die klinische Therapie sein.(144)(2)

### **1.6.2.2 Applikation des Insulins**

Ein weiterer entscheidender Punkt ist auch der Umgang mit Insulin und seine Verabreichungsform. Dieses kann als Depot mittels Injektions-Pens oder in kontinuierlicher Form via Pumpensystemen verabreicht werden.(131)(108)

Die am häufigsten angewandte Therapie erfolgt mittels Spritzen-Pen, durch welchen eine nach Wunsch verstellbare Menge von lang-, oder kurzwirksamem Insulin subkutan verabreicht wird.(108) Die Dosierung für kurzwirksame Bolus-Insuline wird mit Bezug auf die zugeführten Mahlzeiten bestimmt, während die Dosierung der langwirksamen Basis-Insuline anhand des nüchternen Tagesglukoseprofils ermittelt wird.(108)(135) Diese Form der Therapie wird als multiple-daily-injections (MDI) bezeichnet, da mehrere Injektionen pro Tag erforderlich sind.(131) Vor der Applikation kann eine Desinfektion oder zumindest eine Säuberung der Einstichstelle zum Schutz vor Infektionen erfolgen.(131) Zudem ist ein regelmäßiger Wechsel der Einstichstelle notwendig, um die Gefahr der Ausbildung von Fettgewebswucherungen durch übermäßige Lipogenese, vermittelt durch den anabolen Effekt von Insulin, zu minimieren.(150)

Neben der Applikation von Insulin mittels Pen stehen zusätzlich diverse Pumpensysteme zur Verfügung, über welche in einem kontinuierlichen Fluss bedarfsgerecht adaptierbar ein kurzwirksames Insulin verabreicht wird.(151)(108) Die aktuell gebräuchlichste Variante ist eine externe Pumpe mit Reservoir, die mittels Handsender gesteuert werden kann und Insulin über eine subkutan gelegene Kanüle verabreicht.(152) Implantierte Geräte umgehen den Applikationsweg über das subkutane Fettgewebe und verabreichen das Insulin intraperitoneal, was einen physiologischeren Ablauf darstellt und das Infektionsrisiko reduziert.(153) Das Insulin wird hierbei durch die Pumpe in einer bestimmten Flussrate abgegeben. Diese Flussrate wird auch als Basalrate bezeichnet und entspricht dem Basal-Insulin der konventionellen Therapie.(154) Die Rate des Insulinflusses kann bedarfsgerecht angepasst werden. Neben dem kontinuierlichen Fluss kann bei einigen Pumpen zu Mahlzeiten manuell ein Bolus desselben Insulins abgegeben werden.(155) Durch dieses Prinzip der sogenannten continuous-subcutaneous-insulin-infusion (CSII) kann anstelle zweier Präparate ein kurzwirksames Insulin verwendet werden.(156)

Die nächste Stufe bilden sogenannte artificial-pancreas Systeme, welche in drei Generationen unterteilt werden können.(155) Die erste Generation umfasst Geräte, welche ihre Insulinabgabe reduzieren oder abschalten, wenn zum einen der Alarm durch CGM gemessene niedrige BG-Werte vom Benutzer nicht wahrgenommen wird, oder eine Hypoglykämie durch das Gerät vorausgesagt wird.(155) Die zweite Generation beinhaltet sogenannte closed-loop Systeme.(155) Diese verbinden die Messfunktion des CGM mit der Hormontherapie durch die Pumpe.(157) Über das CGM werden folglich BG-Daten an eine Steuereinheit gesendet, welche die Werte analysiert und Entscheidungen hinsichtlich der Hormonabgabe trifft und die Insulinpumpe entsprechend instruiert.(157)(155) Diese

Systeme existieren sowohl mit (=hybrid-closed-loop) als auch ohne (=closed-loop) der Option, einen Mahlzeiten-Bolus manuell zuzugeben.(155) Die dritte Generation stellt vollautomatisierte Systeme dar, welche neben dem Insulin auch zur Abgabe von Glukagon anhand der BG-Werte befähigt sind.(155)

Durch das Konzept der CSII konnte im Vergleich zur MDI eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle sowie eine Reduktion schwerer Hypoglykämien erzielt werden.(156)

### **1.6.3 Second line Therapie**

Die Verwendung von anderen injizierbaren sowie oralen Antidiabetika (OAD), wie man sie aus der Behandlung von Menschen mit T2DM kennt (158), ist bei T1DM aktuell Gegenstand der Forschung.(135)(131) Hierbei ist zu erwähnen, dass diese zwar im Einzelfall erwogen, jedoch nur als zusätzliche und nicht als das Insulin ersetzende Therapeutika verwendet werden können.(131)

Metformin zählt zur Wirkstoffgruppe der Biguanide, welche an und für sich eine Glukoneogenese-hemmende sowie Insulinsensitivität-steigernde Wirkung haben.(159) Bei Menschen mit T1DM und Adipositas kann ein Einsatz erwogen werden, um eine Reduktion des Gewichts zu erreichen (108), wobei der Effekt in klinischen Studien jedoch nur sehr gering war.(160)(135)(131) Eine Veränderung der täglich notwendigen Insulindosis (160) oder eine anhaltende Verbesserung der glykämischen Kontrolle (161)(160) durch die Einnahme von Metformin konnte nicht beobachtet werden.

Pramlintid ist ein Analogon des natürlich vorkommenden  $\beta$ -Zell-Peptids Amylin.(131)(162) Dieses Hormon bewirkt unter anderem eine reduzierte Nahrungsaufnahme, eine verlangsamte Magenentleerung sowie eine Hemmung der postprandialen Glukagon-Ausschüttung.(162)(135) In bisherigen Studien konnten eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub> sowie eine Gewichtsreduktion durch das Präparat beobachtet werden.(163)(164)(165)(166) Pramlintid ist in den Vereinigten Staaten in der Therapie von T1DM zugelassen, in Europa besitzt das Präparat hier jedoch keine Zulassung.(135)

Ein weiterer Ansatz ist die Verwendung von GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) Agonisten.(108)(135)(131) GLP-1 ist ein Peptidhormon, das im Darm ausgeschüttet wird und sowohl Insulin stimuliert als auch Glukagon hemmt.(36)(167) Die größten klinischen Studien an Menschen mit T1DM existieren zur Therapie mit dem GLP-1 Agonisten Liraglutid.(135)(131) Hier konnte sowohl eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub> als auch des Gewichts und der täglich benötigten Insulindosis beobachtet werden, allerdings wurde gleichzeitig

auch ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie sowie Ketose festgestellt.(168)(169) Zur Therapie bei Adipositas sind GLP-1 Agonisten bereits zugelassen, allerdings noch nicht für Menschen mit zusätzlichem T1DM.(135)

Schließlich gibt es noch die Gruppe der Natrium-Glukose-Kotransporter-2 (SGLT-2, sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitoren. Diese SGLT-2 sind für die Reabsorption von Glukose in der Niere zuständig.(170) Werden sie nun gehemmt, wird also mehr Glukose über den Harn ausgeschieden und dadurch der Blutglukosespiegel gesenkt.(170) Studien zu SGLT-2 Inhibitoren zeigten einen verringerten HbA<sub>1c</sub>, eine verbesserte TIR, Verbesserungen des Blutdruckes sowie eine Gewichtsreduktion.(171)(172)(173) Hierbei muss allerdings erwähnt werden, dass die Gabe von SGLT-2 Inhibitoren das Risiko für eine Ketoazidose, abhängig von der verabreichten Dosis, erhöht.(172)(173) Bei niedriger Dosierung war das Risiko für eine diabetische Ketoazidose (DKA) vergleichbar mit dem der Placebo-Gruppe.(172) In Europa sind einige SGLT-2 Inhibitoren in der Behandlung von T1DM zugelassen, allerdings nur in geringer Dosierung und bei Personen mit einem BMI von mindestens 27 kg/m<sup>2</sup>.(135)

#### **1.6.4 Diät**

Ein weiterer wichtiger Punkt im Leben von Menschen mit T1DM ist eine mit der Insulintherapie abgestimmte Diät. Diese wird nach Broteinheiten (BE) errechnet, um die Aufnahme von Nahrung in Kohlenhydraten zu quantifizieren.(174) Hierbei enthält eine BE 12g Kohlenhydrate (KH).(174) Zusätzlich zu der Menge an Kohlenhydraten kann der glycaemic-index (GI) zur Erstellung des Diätplans verwendet werden, welcher die Blutzuckeranstiegsrate einzelner Lebensmittel beschreibt.(175) Dieser wird in einer Skala von 0-100 angegeben und anhand der zugeführten Menge an Kohlenhydraten berechnet.(176)(175)

Eine strikte Diät, wie sie in den ersten Tagen der T1DM vorgeschrieben wurde (177), ist heutzutage obsolet, jedoch muss jede Form von Ernährung individuell erfasst und die Insulintherapie daran angepasst werden.(108) Dazu sind repetitive Blutglukosemessungen notwendig, um zu lernen, wie die Blutglukoseschwankungen auf häufig konsumierte Nahrungsmittel zu beurteilen und einzuschätzen sind, um anhand dieser die Dosierung des Insulins berechnen zu können.(178) Es gelten im Grunde die gleichen Ernährungsempfehlungen für Menschen sowohl mit als auch ohne T1DM.(108) Bei bestimmten Essgewohnheiten sollten jedoch auch die Risiken bedacht werden. Eine Diät mit pauschal hoher Glukosezufuhr und entsprechender gegenregulierender Insulintherapie kann

auf Dauer in einer Gewichtszunahme resultieren, da das vermehrt applizierte Insulin wie erwähnt Lipogenese induziert und somit Fettgewebe aufbaut.(179)(116) Diese vermehrte Insulingabe kann zur Entstehung einer Insulinresistenz führen, welche wiederum die glykämische Kontrolle für Menschen mit T1DM erschwert und mit einer dauerhaft erhöhten Blutglukose einhergeht.(180) Betroffene sollten sich demnach ein Know-how und Skill-set für die Therapie und Diät bei T1DM aneignen.(178)(108) Ansonsten kann eine falsche Einschätzung oder ein Vergessen der Nahrungsaufnahme nach Insulingabe zu einer Unterzuckerung führen.(108) Als Gegenmaßnahme bei auftretenden Hypoglykämien stellt die Zufuhr von schnell wirksamen Kohlenhydraten einen der wichtigsten Punkte in der Akutversorgung dar.(181)(178) Hierbei sollen bei bereits leichten Formen des Unterzuckers 15-20g KH zugeführt werden, was bei inadäquatem Anstieg der BG nach 15 Minuten wiederholt werden soll.(108) Bei Auftreten schwergradiger Symptome wie Verwirrung oder Bewusstseinsbeeinträchtigung sollen direkt 30g KH zugeführt werden, was gegebenenfalls mit 15-20g langsam resorbierbaren KH ergänzt werden soll.(178)(108)

## **1.7 Komplikationen bei T1DM**

Sowohl die Erkrankung als auch die Therapie des T1DM birgt potenzielle Komplikationen für Betroffene. Diese können akut auftreten oder sich über einen langen Zeitraum ausprägen, was in beiden Fällen sowohl die Morbidität und Mortalität erhöhen als auch die Lebensqualität auf lange Sicht reduzieren kann.(182)(135)

### **1.7.1 Diabetische Ketoazidose (DKA)**

Die diabetische Ketoazidose ist eine Komplikation, die in erster Linie durch die Abwesenheit von Insulin induziert wird.(183) Der in T1DM auftretende, gestörte Kohlenhydratstoffwechsel zwingt den Körper in weiterer Folge auf den Fettstoffwechsel und die daraus gewonnenen Ketone als Energiequelle für das Gehirn zurückzugreifen.(106) Diese Ketone sind organische Säuren, die in physiologischem pH-Niveau ionisiert werden und dadurch vermehrt Hydrogenionen ( $H^+$ ) abgeben, welche im Blut eine Störung der Homöostase und einen Abfall des pH-Wertes bewirken.(119) Hierbei bindet das  $H^+$  an Bikarbonat und bildet Kohlensäure, welche die Übersäuerung des Blutes induziert.(119) Dieser Prozess führt zu einer azidämischen Stoffwechsellaage, die dann als DKA bezeichnet wird.(109) Die hierfür zu erfüllenden diagnostischen Kriterien sind eine Blutglukose über 200mg/dl, ein Abfall des pH-Wertes unter 7,3 sowie eine Abnahme des Pufferstoffes Bikarbonat auf unter 15mmol/l bei zeitgleich nachweisbar erhöhten Ketonen in Blutserum

und Urin.(109) Hierbei präsentiert sich die DKA klinisch mit verändertem Atemmuster (Kussmaul-Atmung), was dazu dient, CO<sub>2</sub> als Azidose fördernde chemische Verbindung aus dem Körper abzuatmen, um damit eine respiratorische Kompensation zu bewirken.(184) Die weiter bestehenden Symptome wie Polydipsie und -urie sowie Übelkeit und Erbrechen führen zu Flüssigkeitsverlust und Elektrolytverschiebungen.(185) Dieser Zustand der zunehmenden Dehydratation kann in weiterer Folge Komplikationen hervorrufen, die von Verhaltensänderungen bis hin zu schweren neurologischen Symptomen wie Bewusstseinsverlust reichen.(186)(107)(109) Dieser Zustand der DKA ist eine Komplikation, die häufig vor Stellung der Erstdiagnose in jungen Jahren auftritt.(186)(187)

### **1.7.2 Hypoglykämie**

Unterzuckerungen bei Menschen mit T1DM sind eine gefürchtete Komplikation, welche im Zusammenhang mit der Insulintherapie als ursächlichen Faktor auftreten können.(188)(189)(190) Vor allem die nächtlich auftretenden Abfälle der Blutglukose sind gefürchtet, da Betroffene hier teilweise nicht durch den Alarm ihrer Monitoring-devices aufwachen.(191) Zusätzlich wird durch das Fehlen oder der Nichtwahrnehmung von Alarmsymptomen (Prodromi) während des Schlafes ein frühes Erkennen der Hypoglykämie erschwert.(192) Im Wachzustand zeigen sich hingegen in der Regel verschiedene Symptome, die diesen Zustand der zu niedrigen Blutglukose ankündigen. Hierzu zählen Muskelzittern, ein Schwäche- sowie ein ausgeprägtes Hungergefühl und Schwitzen.(108)(193) Bei weiterem Abfall der Blutglukose können schwere neurologische Komplikationen wie Aphasien sowie Sprachstörungen bis hin zu Krampfanfällen und Bewusstseinsverlust auftreten.(194)(195)

Obwohl sich diese Symptome in den meisten Fällen ankündigen und Betroffene diese in der Regel auch erkennen, gibt es Menschen mit T1DM, die ein vermindertes oder gar aufgehobenes Empfinden gegenüber solcher Warnsymptome aufweisen.(196) Dieser als impaired-hypo-awareness oder auch hypo-unawareness bezeichnete Zustand resultiert aus einem Zusammenspiel von einer abgeschwächten sympathomimetischen Reaktion, bei der es zu einer ungenügenden Gegenregulation als Antwort auf eine hypoglykämie Stoffwechsellage kommt (197), mit neuronalen Veränderungen, welche durch repetitive Hypoglykämien auftreten können.(197)(135)(108) Bestimmte Neuronen (glucose-excited und glucose-inhibited neurons)(198), die im Regelfall beim Auftreten von Hyper- und Hypoglykämie aktiv werden, sind bei T1DM in ihrer Aktivität verändert, was zur Folge hat, dass sich bei wiederholten hypoglykämien Stoffwechsellagen eine Anpassung der

Schwellenwerte für deren Aktivierung einstellt, wodurch eine adäquate periphere Gegenregulation mittels Glukagon und Katecholaminen verzögert oder inadäquat auftritt.(199)

Wie bereits erwähnt, können Hypoglykämien in den meisten Fällen schnell und erfolgreich behandelt werden, jedoch kann es im Zuge des Auftretens von Hypoglykämien zu weiteren Komplikationen wie Verletzungen durch Stürze, etwa im Rahmen von Synkopen (anfallsartiger Bewusstseinsverlust), oder Verkehrsunfälle kommen.(200)(201) Ein zusätzlich weitreichenderer Aspekt ist der Einfluss von multiplen Hypoglykämien auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Jugendlichen.(202) Hierbei zeigt sich ein Einfluss auf die Gedächtnisleistung sowie auf Stimmung und Motivation, was sich in weiterer Folge auch im zwischenmenschlichen Bereich oder im Arbeitsleben negativ auswirken kann.(203) Es bedarf also Strategien, um die Gefahr von Hypoglykämien zu reduzieren und die Lebensqualität für Menschen mit T1DM langfristig zu sichern.

### **1.7.3 Hyperglykämie-assoziierte Langzeitfolgen**

Der Glukosestoffwechsel ist somit im ganzen Körper essenziell und kann im Falle einer Störung viele Komplikationen hervorrufen. Obwohl mittlerweile mit Insulin eine Therapie weitestgehend erhältlich ist, spielt die Art der Umsetzung eine große Rolle. Daher reichen die Folgen einer unzureichend angepassten Therapie mit daraus resultierender schlechter glykämischer Kontrolle auch in viele Körpersysteme.(204)

Die Gefäßbeteiligung führt hierbei zu mikro- und makrovaskulären Veränderungen, welche eine Schädigung mehrerer Organsysteme zur Folge haben kann.(204)(205)(197)

Da dies bereits in sehr jungen Jahren auftreten kann (206), ist das Verständnis hinter der allgemeinen Entstehung von mikro- und makrovaskulären Veränderungen wichtig. Durch die dauerhaft erhöhte Blutglukose kommt es zum Einwandern dieser in Endothelzellen über die Insulin-unabhängigen GLUT-1 Transporter.(207) Dies führt zu einem erhöhten Energie-output der Endothelzellen mit gleichzeitigem Anstieg von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS), welche in geringer Zahl als Beiprodukt der mitochondrialen Energiegewinnung entstehen und eine Signalfunktion besitzen, jedoch bei Konzentrationsanstieg durch erhöhten Energieumsatz zytotoxisch wirken.(208)(209) Damit verbunden kommt es zur Bildung sogenannter advanced glycated end-products (AGE) und deren Bindung an den receptor for advanced glycated end-products (RAGE).(210)(211) Diese AGE stehen im Verdacht, in Folge von Hyperglykämie-induziertem oxidativem Stress mit erhöhter ROS-Bildung vermehrt aufzutreten.(212)(213)

Für die AGE-RAGE-Bindung als Ursache für die konsekutive Einleitung von proliferativen, -thrombotischen und -inflammatorischen Reaktionen besteht eine steigende Evidenz.(210)(212)(213) Neben AGE wird zusätzlich durch ROS die Proteinkinase-C-β2 aktiviert, welche wiederum die Bildung von vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) und anderen Wachstumsfaktoren fördert, woraus die Bildung neuer Gefäße sowie ein generelles Zellwachstum resultieren.(214)(213)(215) Sowohl durch das vermehrte Auftreten genannter AGE als auch auf Grund des erhöhten Maßes an ROS steigt die Permeabilität des Endothels (211), was wiederum Monozyten und low density lipoproteins (LDL) das Einwandern in die innerste Endothelschicht ermöglicht.(212) Hier bilden sich Monozyten zu Makrophagen um und inkorporieren die LDL Moleküle, wodurch sich Schaumzellen bilden.(216) Die Schaumzellen schließen sich in der Tunica intima zu Klustern zusammen, wodurch sich ein immer größer werdender Lipidkern bildet, der von einer mit zunehmendem Größenwachstum instabiler werdenden Fibrinkappe bedeckt ist.(217) Dieser Prozess bedingt durch vermehrtes Auftreten von LDL und ROS eine Freisetzung von Endothelin-1 (ET-1) aus Endothelzellen (214), welches neben einer Vasokonstriktion auch eine Zytokinausschüttung bewirkt, die, zusammen mit Wachstumsfaktoren aus Schaumzellen, eine weitere Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen in die Tunica intima zur Folge hat.(216) ET-1 Rezeptoren finden sich in großer Zahl an glatten Muskelzellen, wodurch der Effekt der Vasokonstriktion in diesem Fall potenziert wird.(218) Die Folge daraus ist ein erhöhtes Maß an Vasospasmen bei fortschreitender Atherosklerose.(219) Diese Prozesse bewirken in weiterer Folge, dass das Gefäßlumen durch fortschreitende Plaquebildung abnimmt.(220) Im Falle einer Ruptur dieses Plaques kommt es zu einer Gefäßwandschädigung, welche in weiterer Konsequenz die Ausbildung einer arteriellen Thrombose bedingt, was zu einem vollständigen Gefäßverschluss führen kann.(221) Dieser Prozess tritt sowohl mikro- als auch makrovaskulär auf und stellt oft die Grundlage vieler Endorganschädigungen dar.(222)(210) Im Bereich des Auges können zum Beispiel Veränderungen an der Netzhaut (Retina) im Rahmen einer diabetischen Retinopathie entstehen, die unbehandelt und auf längere Zeit hin zu einer Abnahme bis zum Verlust des Sehvermögens führen kann.(204)(215) Durch die beschriebenen Entzündungs- und Sklerosierungsprozesse kann es zudem zu einer diabetischen Nierenschädigung kommen (diabetische Nephropathie), welche sich durch eine reduzierte Rückhalte- und Filterfunktion des Organs äußert.(204) Dieser Effekt kann sich mit der Zeit aggravieren und bis zu einer Niereninsuffizienz oder einem Versagen des Organs führen.(223) Auch das Nervensystem kann von chronischer Hyperglykämie betroffen sein, was sich in Form einer diabetischen

Polyneuropathie äußern kann, bei der Betroffene vor allem in den unteren Extremitäten und Füßen Missempfindungen angeben, welche durch die erwähnten Durchblutungsstörungen entstehen können.(204) Sklerosierende Prozesse der Koronarien am Herz, die zu kardiovaskulären Erkrankungen wie einer ischämisch koronaren Herzerkrankung führen, sind weitestgehend die Hauptursache für eine frühe Morbidität und Mortalität bei Menschen mit T1DM.(224)

Ein weiterer einflussnehmender Faktor auf chronische Hyperglykämie sowie schlechte glykämische Kontrolle ist ein niedriger sozioökonomischer Status von Betroffenen, da diese ein nachweislich erhöhtes Risiko für mit Diabetes assoziierte Komorbiditäten aufweisen.(225)

Zusammenfassend können also sowohl die beschriebenen körperlichen Auswirkungen und die daraus resultierenden Krankenhausaufenthalte als auch der mit präzisiertem Insulinmanagement und Monitoring des T1DM verbundene Aufwand, die veränderten Essgewohnheiten und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das familiäre Umfeld die Quality of Life (QoL) negativ beeinflussen.(226) Im Gegenzug führen ein höherer Bildungsstand, frühzeitige Schulungen von Betroffenen und deren Umfeld im Umgang mit T1DM sowie eine gezielte Psychoedukation zu einer deutlichen Besserung des Outcomes sowie zu einer Erhöhung der QoL.(227)(228)

## **1.8 T1DM und Sport**

Empfehlungen für Sport existieren seit langer Zeit für alle Altersklassen der Allgemeinbevölkerung, da hierbei das Risiko für Erkrankungen, induziert durch einen bewegungsarmen Lebensstil, nachweislich reduziert werden kann.(229)(230) Auch für Betroffene von T1DM bestehen Empfehlungen hinsichtlich sportlicher Betätigung. Hierbei sollte ein wöchentliches Maß von mindestens 150 Minuten moderatem bis anspruchsvollem Sport durchgeführt werden, was auch für die Allgemeinbevölkerung gilt.(231)(232) Die sportlichen Aktivitäten sollten sich auf drei oder mehr Tage pro Woche verteilen, welche jeweils nicht länger als 48 Stunden auseinanderliegen sollten.(233) Die Empfehlungen für Jugendliche mit und ohne T1DM entsprechen einander und sollten mindestens drei Tage mit je 60 Minuten moderaten bis anspruchsvollen Aktivitäten beinhalten, welche in erster Linie einen Fokus auf Muskel- und Knochenaufbau legen sollten.(234)

Die Vorteile einer regelmäßigen Umsetzung dieser Empfehlungen umfassen neben dem gegenwärtigen und direkt fassbaren Effekt einer erhöhten körperlichen Fitness auch die langfristig und prognostisch durch Sport verringerte körperliche Morbidität, eines der

wichtigsten Ziele im Leben von Menschen mit und ohne T1DM.(229) Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) als Beispiel, die wie erwähnt die allgemein am häufigsten auftretende Komplikation mit der größten Mortalität bei T1DM darstellen (235), können nachweislich durch regelmäßige sportliche Betätigung reduziert werden.(236)(237)(238) Zusätzlich resultiert aus einer verbesserten körperlichen Fitness eine Reduktion der Insulinresistenz und daraus wiederum eine verbesserte glykämische Kontrolle.(239)(222) Dies führt zu einer besseren TIR bei weniger hyperglykämischen Stoffwechsellagen, einem verbesserten HbA<sub>1c</sub> und höherer körperlicher Belastbarkeit, welche allgemein mit einem Rückgang der bereits oben genannten Komplikationen vergesellschaftet sind.(1)

Somit hilft Sport bei der Bewältigung von mit T1DM assoziierten Komorbiditäten, und sogar dem Wunsch und Anspruch von Betroffenen, viel Sport zu treiben oder gar Leistungssport auszuüben, kann entsprochen werden. Die regelmäßige sportliche Betätigung trägt dazu bei, dass vermehrt Glukose aus dem Blut in die Skelettmuskelzellen aufgenommen wird.(240) Der Mechanismus dahinter beruht auf der bereits erwähnten GLUT-4 Transporter-vermittelten Glukoseaufnahme in die Muskelzellen.(241)(14) Der Einbau sowie die Menge an Transportern ist hierbei im Zuge von Sporteinheiten erhöht, was die Aufnahme der Glukose aus dem Blut beschleunigt und somit einer Hyperglykämie direkt entgegenwirkt.(242) Die Insulinsensitivität wiederum wird ebenfalls von der Zahl der an die Zellmembran migrierten und im Anschluss eingebauten GLUT-4 Transporter beeinflusst, wodurch eine Sport-induzierte Besserung der Insulinsensitivität angenommen werden kann.(239)(243)(244) Die Angaben zur Dauer der GLUT-4 Transporter Translokation in die Zellmembran variieren zwischen acht bis 48 Stunden – in diesem Zeitraum kann eine gesteigerte Aufnahme von Glukose in die Muskelzelle angenommen werden.(245)(246)(247) Ein nun verabreichtes oder residual im Körper vorhandenes Insulin kann diesen Effekt aufgrund der bereits erwähnten gesteigerten Insulinsensitivität nach dem Sport zusätzlich verstärken.(248) Das rührt daher, dass exogen zugeführtes Insulin autonom von Regulationsmechanismen des Pankreas agiert und somit bei sinkender BG keinen Rückgang der Konzentration erfährt.(104)(189)(102) Weiters hat exogenes Insulin einen hemmenden Effekt auf Kompensationsmechanismen wie die Glykogenolyse und Glukoneogenese der Leber, was eine Imbalance zwischen Glukoseproduktion und Verbrauch schaffen kann.(196)(249) Durch die Kombination dieser Mechanismen ergibt sich ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko nach dem Sport.(239) Nach abendlicher sportlicher Betätigung steigt somit auch das Risiko für nächtliche Unterzuckerungen (250), was insofern zusätzlich problematisch sein kann, als dass im Schlaf Symptome leicht unbemerkt bleiben

können.(192) Das alles führt dazu, dass Menschen mit T1DM, trotz des eigentlichen Interesses an Sport, oft Bedenken äußern und der Aspekt der Hypoglykämie wie ein Damoklesschwert über jeglichen positiven Effekten des Sports schwebt.(251)(252)

Um Betroffenen dennoch die notwendige Sicherheit für einen aktiven Lebensstil zu geben, wurden binnen der letzten Jahre und Jahrzehnte Empfehlungen bezüglich einer Therapieanpassung während und rund um Sport entwickelt. Hierbei ist es für Menschen mit T1DM wichtig, die Art sowie die Dauer und Intensität des Sports festzulegen, um das Insulinmanagement entsprechend anpassen zu können.(253)(1) Zusätzlich oder alternativ zur Insulinanpassung können bedarfsgerecht auch Kohlenhydrate zugeführt werden, falls ein zu steiler Abfall der Blutglukose verzeichnet wird.(239)(1) Bei allen sportlichen Aktivitäten mit einer Dauer von 30-45 Minuten sollte bei vorher eingenommener Mahlzeit eine Dosisreduktion des verabreichten Bolusinsulins von 25-50% je nach Sportart erfolgen.(253) Bei länger andauernden Einheiten sollte eine Dosisersparung von bis zu 75% erwogen werden.(253)(1) Falls Kohlenhydrate nach der Aktivität zugeführt werden, wird eine Insulindosis von 50% der Standardmenge empfohlen.(253) Als weitere Möglichkeit der Anpassung der Insulinmenge kann das Basalinsulin bei länger vorausgeplanter sportlicher Aktivität um 20% reduziert werden, was in einer rezenten Studie dem Auftreten nächtlicher Hypoglykämie vorgebeugt hat.(250) Die Möglichkeiten zur Variierung der Insulindosis richten sich auch nach den persönlichen Vorstellungen des\*der Sportlers\*in.(239)(1) So unterscheiden sich die Empfehlungen hinsichtlich der Reduktion von Körpermasse zu jenen für den Aufbau von Muskelmasse.(239)(1) Ersteres richtet sich in allen Sportformen (aerobic exercise (AE), resistance exercise (RE) und high-intensity interval training (HIIT)) nach einer Dosisreduktion abhängig vom jeweiligen Applikationsverfahren (Spritzen- oder Pumpensystem).(239) Für den Muskelaufbau wird statt einer Verringerung der Insulinmenge eine zusätzliche Einnahme von BE empfohlen, welche stündlich in je nach Sportart und Blutglukosespiegel unterschiedlichen Dosierungen zuzuführen ist.(239)

Die Art des Sports spielt demnach eine Rolle hinsichtlich der Varianz im Verlauf der Blutglukose. Sowohl AE als auch RE verbessern gleichzeitig das Risikoprofil und die glykämische Kontrolle von Menschen mit T1DM.(254) Obwohl jeweils der Effekt, nämlich eine Verringerung des HbA<sub>1c</sub> in unterschiedlichem Ausmaß, vermittelt wird, muss zwischen beiden Sportentitäten unterschieden werden, da unterschiedliche Reaktionen der Blutglukose auf eine jeweilige Durchführung folgen.(254)

Bei RE konnte im Vergleich zu Ruhebedingungen nach einer und nach zwei Einheiten ein Anstieg der BG beobachtet werden.(255) Die Reduktion der BG während RE fiel hierbei

geringer aus als bei AE (254), jedoch wurden mittels RE in den 24 Stunden nach der Sporteinheit im Mittel niedrigere BG-Werte bei besserer time-in-range (TIR) erreicht als mit AE.(254) Zudem spielen Effekte wie das „dawn phenomenon“ (DP), bei welchem morgens ein höheres GH-Niveau mit höherer BG vorliegt als nachmittags, im Entscheidungsprozess eine wichtige Rolle.(256) Hinsichtlich AE und RE lässt sich hierbei als Beispiel die Annahme treffen, dass AE morgens aufgrund des DP passend auf die Erhöhung der Blutglukose reagiert und diese stärker senkt als RE.(254) In weiterer Folge bietet sich RE als Sporteinheit nachmittags an, da durch einen stabileren BG-Verlauf (257) und ein geringeres Maß an Hypoglykämien nach dem Sport (255) eine protektive Wirkung hinsichtlich schwerer nächtlicher Hypoglykämien durch eine bessere TIR erzielt werden kann.(258)(254)

Trotz zuvor erwähnter Empfehlungen und gewonnener Erkenntnisse über den Einfluss der verschiedenen Formen des Sports auf Menschen mit T1DM bleibt es eine Herausforderung, hier eine Balance zwischen Insulin- und Glukosezufuhr zu finden, um eine Euglykämie zu erzielen und zu halten.(1) Aufgrund der aufgehobenen Steuerung durch das Pankreas kommt es, zusätzlich zu der bereits beschriebenen Problematik des Hypoglykämie-Risikos, während der Sporteinheiten häufig zu einer Hyperglykämie.(254)(104)(259) Dieser Zustand wird verstärkt durch die Abfolge von im Rahmen des Sports auftretenden Mechanismen im Körper, die bei Menschen mit T1DM allerdings Hyperglykämien verursachen. Hierzu zählen die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen und Wachstumshormonen, welche wie erwähnt eine Stimulation der Glukosereserven des Körpers induzieren und die bereits stattfindende unverhältnismäßige Ausschüttung von Glukagon noch verstärken.(260)(261)(59) Durch ein erhöhtes Maß an sportlicher Betätigung führen diese Abläufe dazu, dass dieser Zustand der Hyperglykämie öfter auftritt. Da von einigen Sportler\*innen mit T1DM die Hyperglykämie als „geringeres Übel“ als die akut gefährliche Hypoglykämie betrachtet wird, wird von manchen eine sehr starke Insulinreduktion vorgenommen, was Hyperglykämien im Rahmen des Sports zusätzlich fördert.(104)(262) Insgesamt kann Sport bei Menschen mit T1DM zu einer individuell unterschiedlich hohen glykämischen Variabilität führen (1), was die Frage aufwirft, ob HbA<sub>1c</sub> als Parameter für glykämische Kontrolle, in diesem Fall auch als Maß für das diabetische Risikoprofil bei regelmäßig Sport treibenden Menschen mit T1DM, geeignet ist.(263) Der HbA<sub>1c</sub> spiegelt den Durchschnitt der Blutglukosewerte über einen Verlauf von drei Monaten wider, gibt jedoch keinen Aufschluss über den Verlauf und die Variabilität der Glukose oder die allgemeine TIR.(263)

Eine weitere Frage, die sich hinsichtlich sportlicher Aktivitäten bei Menschen mit T1DM stellt, ist die nach einem möglichen Zusammenhang zwischen glykämischer Kontrolle und körperlicher Leistungsfähigkeit. Um die körperliche Leistungsfähigkeit quantifizieren zu können, bedarf es eines bestimmten Parameters, der  $VO_{2max}$  (maximale Sauerstoffaufnahme), welcher auf der Basis der Forschung von Hill et al basiert und bis heute Anwendung findet.(264) Die  $VO_{2max}$  wird individuell für jede\*n Probanden\*in mittels eines Ausbelastungstests bestimmt. Diese Sportintervention besitzt in der Regel einen stufenweisen Aufbau bis zu dem Punkt körperlicher Erschöpfung, an welchem der\*die Proband\*in die Übung nicht mehr fortsetzen kann.(7) Gemessen wird hierbei der Sauerstoff ( $O_2$ ), welcher im Rahmen der maximalen Ausbelastung verbraucht worden ist.(7) Sowohl Sauerstoff als auch Glucose sind für den Aufbau von Adenosintriphosphat (ATP) in den Mitochondrien, welche in Skelettmuskelzellen einen vermehrten Umsatz bei sportlicher Aktivität aufweisen, notwendig.(265)(266) Jedoch ist die absolute Zahl an Mitochondrien nur bedingt entscheidend für eine Steigerung der  $VO_{2max}$ , da selbst bei 2,2-facher Erhöhung deren Anzahl der limitierende Faktor die Versorgung der Zellen durch  $O_2$  bleibt.(267) Indes hat die pulmonale Diffusionskapazität einen Einfluss darauf, wie sehr das Blut mit Sauerstoff oxygeniert wird.(268) Hierbei hat eine Erhöhung der Sauerstoffkonzentration alveolär zur Folge, dass die  $VO_{2max}$  konsekutiv durch einen gesteigerten Gasgradienten ansteigt.(269) Nachdem Sauerstoff im Blut sowohl physikalisch gelöst als auch an Hämoglobin gebunden in den Körper aufgenommen wird, spielt das Herzzeitvolumen, mit einer Anteilnahme von 70-85% in der Varianz von  $VO_{2max}$ , eine wichtige Rolle.(265) Ein erhöhtes Transitblutvolumen im pulmonalen Kreislauf bedingt hierbei den maximalen Gasumsatz an der Luft-Blut-Schranke. Wie bereits erwähnt, bindet Sauerstoff zum Transport in erster Linie an Hämoglobin, wodurch die Menge dessen einen weiteren wichtigen Prädiktionsparameter für  $VO_{2max}$  darstellt. So hat als Beispiel eine Anämie zur Folge, dass die  $VO_{2max}$  absinkt.(270) Schließlich führt auch eine erhöhte Kapillardichte im Muskel durch guten Trainingszustand dazu, dass die Transitzeit für Blut verlängert wird, wodurch Sauerstoff für eine längere Zeit abgegeben werden kann, bevor das Blut venös zum Herzen zurückgeleitet wird, was wiederum eine Erhöhung der  $VO_{2max}$  zur Folge hat.(267)

Ob bei Menschen mit T1DM der  $HbA_{1c}$  per se ebenfalls einen Einfluss auf die  $VO_{2max}$  und somit die eigene körperliche Fitness und Kapazität hat, blieb bislang unbeantwortet. Neben der Tatsache, dass Sport im Allgemeinen einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risikoprofil hat (1)(253)(205), muss es der Anspruch sein, nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ die Effekte von guter körperlicher Fitness auf Menschen mit T1DM zu

erfassen. Zwar wurden bereits mehrfach Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt, diese lieferten allerdings zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. So wurde in einigen klinischen Studien (271)(272)(273) ein negativer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern HbA<sub>1c</sub> und VO<sub>2max</sub> nachgewiesen, in anderen wiederum ein positiver (274) und wieder andere konnten gar keinen Effekt der beiden Parameter aufeinander nachweisen.(275)(276)(277)

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, in dieser Frage Klarheit zu schaffen und den Einfluss von guter körperlicher Fitness auf glykämische Kontrolle im Detail zu untersuchen, indem eine Suche jener Studien durchgeführt wird, die ursprünglich Untersuchungen zu kardio-pulmonalen Ausbelastungstests, unter Berücksichtigung der glykämischen Kontrolle bei Menschen mit T1DM, durchgeführt hatten. Hierdurch soll eine Quantifizierung des Effekts von körperlicher Fitness, gemessen anhand des VO<sub>2max</sub>, auf einen langzeitprognostischen Parameter für T1DM wie HbA<sub>1c</sub> ermittelt werden. Die Ergebnisse dieses Reviews haben große Bedeutung für das Verständnis und den Umgang mit Sport sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit T1DM und können für die weitere Therapie und Betreuung durch Ärzt\*innen und Therapeut\*innen wegweisend sein.

## **2 Material und Methodik**

Die Studie wurde entsprechend der PRISMA-Guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic-reviews and Meta-Analyses) durchgeführt und ist im PROSPERO Register prospektiv registriert (CRD42020141164).

### **2.1 Suchstrategie**

Die Zusammenstellung der Suchbegriff-Liste erfolgte von 16. bis 19.12.2019 mit den Untersuchern Dr. Max Eckstein (ME) und Florian Dobler (FD). Unsere Studie wurde mittels der präferierten Leitlinien-Inhalte für Systematische Reviews und Metaanalysen angefertigt und anhand der 27 Punkte der PRISMA-Checkliste ausgearbeitet.(278)

Es erfolgte eine systematische Suche in vier Datenbanken (Embase, PubMed, Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) und Web of Science). Dabei wurden Studien erfasst, die bis zum 30.07.2019 publiziert wurden. Am 08.04.2020 erfolgte ergänzend eine zweite Suche unter der Verwendung der gleichen Suchbegriffe, um neu publizierte Studien hinsichtlich des behandelten Themas zu finden. Die im Suchprozess erfassten Studien sollten in jedem Fall Angaben bezüglich HbA<sub>1c</sub> und VO<sub>2max/peak</sub> bei Menschen mit Typ 1 Diabetes

Mellitus beinhalten. Dazu wurden für die jeweiligen Datenbanken Suchtermini ausgearbeitet, die primäre und sekundäre Endpunkte sowie deren MeSH-Terms enthielten. Die Suchbegriffe wurden dabei per Hand erstellt und an den jeweiligen Suchalgorithmus der Datenbanken angepasst. Ein Beispiel des Suchalgorithmus kann dem Anhang entnommen werden.

Die Such-Reihenfolge setzt sich zusammen aus: 1. PubMed, 2. Embase, 3. Web of Science (Core Collection) und 4. Cochrane.

Der Zugang zu diesen Datenbanken erfolgte entweder direkt (PubMed), oder mittels Ovid-Plattform (Embase, Web of science, Cochrane). Auf eine Limitierung mittels Exklusion von Typ 2 Diabetes Mellitus wurde verzichtet, um Vergleichsstudien zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes erfassen zu können. Studien wurden nur dann für den Review herangezogen, wenn diese in englischer Sprache verfasst wurden. Hierfür wurde in den jeweiligen Datenbanken ein Filter („english language“) verwendet. Außerdem wurde mittels des Filters „human“ ausschließlich nach am Menschen durchgeführten Studien gesucht.

In allen Datenbanken wurden unterschiedlich viele Treffer für die verwendeten Suchbegriffe gefunden und diese dann numerisch in einem Excel-File festgehalten. Sowohl die Suchbegriffe als auch die Trefferanzahl gefundener Studien in den entsprechenden Datenbanken wurden in dieses übertragen. Die tabellarische Auflistung dieser kann dem Anhang entnommen werden. (Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 11, Tabelle 12)

Die Suche der Untersucher ME und FD erfolgte separiert und unabhängig voneinander. Hierbei wurde unter Gegenkontrolle für jede Datenbank die Zahl der erfassten Studien genau erhoben und dokumentiert. Zur weiteren Beratschlagung bei fehlender Übereinkunft sowie zur abschließenden Validierung stand als dritte Person Univ.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Othmar Moser (OM) zur Verfügung. Durch diese Konstellation konnten die Suchtermini so angepasst werden, dass für ein Meta-Analyse-Verfahren verwertbare Datensätze erhoben werden konnten.

## **2.2 Auswahlkriterien**

In unserem Review wurden unterschiedliche Arten von Studien analysiert. Dazu zählen Randomized Crossover Studies, Randomized Controlled Trials (RCT), Randomized Studies und Controlled Observational Studies. Die geringste Anzahl notwendiger Probanden\*innen pro Studie belief sich auf drei Teilnehmer\*innen. Die im weiteren Verlauf inkludierten Studien mussten veröffentlicht, sowie in englischer Sprache ausgeführt und frei von

jeglicher tierischer Studienbeteiligung sein. In-Silico-Studien wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Eine direkte Exklusion der Studien erfolgte, wenn keinerlei Probanden\*innen mit Typ 1 Diabetes Mellitus aufgeführt wurden, es sich um eine exklusiv Typ 2 Diabetes bezogene Studie handelte, eine genaue Definition der durchgeführten Sportintervention fehlte, die Angaben zu  $VO_{2max}$  errechnet wurden oder keine maximale Ausbelastung der angegebenen  $VO_2$  zu Grunde stand. Des Weiteren wurden Treffer, die lediglich einen Conference Abstract aufwiesen, exkludiert, da für die weitere Auswertung eine Fulltext-Analyse erforderlich war. Eine zeitliche Restriktion hinsichtlich länger zurückliegender Studien erfolgte nicht. Die Begründungen zum Ausschluss von Studien wurden für jeden Screening-Schritt tabellarisch dokumentiert.

### **2.3 Screening-Prozess**

Im Anschluss an die Suche erfolgte das jeweils einzeln von ME und FD durchgeführte Titelscreening mit Inklusion und Exklusion von Studien anhand vorgezogener Kriterien hinsichtlich T1DM und  $VO_{2max}$  mit erneuter Gegenkontrolle und einem abschließenden Abgleich. Hierbei wurden vor allem Studien entfernt, die einerseits Hinweise im Titel auf eine alleinige Bearbeitung von T2DM trugen, und andererseits jene, die als Reviews oder Meta-Analysen gekennzeichnet waren, Tiere in der Auswertung aufwiesen oder keinerlei Bezug auf Diabetes Mellitus nahmen. Die exkludierten Studien wurden separat aufgeführt und anhand des jeweiligen Exklusionskriteriums gekennzeichnet.

In weiterer Folge wurden die bestehenden Kriterien auf den Studieninhalt in einem Abstract-Screening angewandt.

Der anschließende Fulltext-Screen erfasst alle inhaltlichen Kriterien der Studien genau, um diese mit den vorgezogenen Suchkriterien unseres Reviews abzustimmen. Als bestehende Hauptkriterien mussten der  $HbA_{1c}$  sowie die  $VO_{2max/peak}$  in einer jeweiligen Studie bestimmt worden sein. Die Werte für glykiertes Hämoglobin mussten anhand venöser Blutabnahmen bestimmt und jene zu  $VO_2$  mittels maximaler Ausbelastung bis zur Erschöpfung der Proband\*innen erhoben werden. Studien, in denen anhand von Patient\*innenkriterien Werte errechnet, oder keine Ausbelastungstests durchgeführt wurden, wurden dezidiert exkludiert. Sofern keine genauen Angaben zur Bestimmung gesuchter Parameter angegeben wurden, erfolgte die Entscheidung über Ein- und Ausschluss über die Zusammenschau der beteiligten Suchenden.

Wenn für Studien, die den Auswahlkriterien entsprachen, zum Zeitpunkt des Screenings noch keine Fulltext-Version verfügbar war, erfolgte eine Anfrage bezüglich einer Übermittlung dieser an die jeweiligen Autor\*innen. Für das Eingehen dieser Dokumente, die per E-Mail an das Institut gesendet werden sollten, wurde eine Wartefrist von zwei Wochen eingeräumt. Falls diese nicht zugestellt wurden, folgte eine Exklusion der jeweiligen Studie.

## 2.4 Datenaufbereitung

Für alle inkludierten Studien wurde eine durch Excel erstellte Tabelle ausgearbeitet, in der folgende Charakteristika von geeigneten Studien erfasst wurden: Studiendesign, Proband\*inneneigenschaften (Alter, Geschlecht, BMI, Dauer seit Diagnosestellung Typ 1 Diabetes), Voraussetzung (Typ 1 Diabetes), glykämische Kontrolle ( $HbA_{1c}$ ) und maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max/peak}$ ).

Größe der Population, Art der Intervention sowie durchgeführte Testungen werden in unserer Studie gemäß des PICOS Schemas angegeben. Hierbei beschreibt der Buchstabe P die Studienpopulation. Diese setzt sich zusammen aus Proband\*innen jeden Geschlechts und Alters, es wurde auch keine Limitation hinsichtlich des BMIs getroffen. Zusätzlich erfolgt der Einschluss von sowohl C-Peptid positiven und negativen Menschen mit Typ 1 Diabetes. Die Analyse der Studien berücksichtigt ebenfalls jede Stufe der Leistungsfähigkeit, mögliche Komorbiditäten und Proband\*innen im stationären sowie im ambulanten Bereich, sofern ein Ausbelastungstest durchgeführt wurde. Das I stellt dar, welche Art der Intervention durch die Population ausgeübt wird. In unserer Analyse stellt der Zustand „niedriger  $HbA_{1c}$ “ die entsprechende Intervention dar. C beantwortet die Frage, ob es innerhalb der Studie eine Kontrollgruppe gibt, die ein alternatives Interventionskonzept erhalten hat, oder ob eine gesamte Population prä- und postinterventionell mit sich selbst verglichen wird. In unserer Analyse stellt sich der Vergleich von niedrigem  $HbA_{1c}$ -Wert als Intervention zu hohem  $HbA_{1c}$ -Wert als vergleichende Kontrolle dar. Das Outcome O schildert klar die Resultate der Studie und gleicht sowohl erwartete als auch unerwartete Effekte ab. Primäres Outcome dieser Studie ist die maximale Rate der Sauerstoffaufnahme unter Maximal-/ Ausbelastung ( $VO_{2max}$ ). Es werden außerdem  $VO_{2peak}$  Werte erfasst, welche rückschließend auf die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung ausgewertet werden können. Das Design der Studie „S“ stellt dar, um welche Art der Interventionsstudie es sich handelt.

Zur weiteren Analyse wurde auf Basis der oben angeführten Tabelle neuerlich eine weitere Übersichtstabelle angefertigt, in welcher die bereits herausgearbeiteten Daten (Proband\*innenzahl, Geschlecht, Sportentität, Altersgruppe, HbA<sub>1c</sub> und VO<sub>2max</sub>) um die jeweilige Varianz (SD/SEM/SE/Range/CI) sowie, wenn vorhanden, Subgruppierungen erweitert wurden. Sobald ein Studiendesign einen Direktvergleich der untersuchten Proband\*innengruppe mit einer Kontrolle oder sich selbst zuließ, wurde diese Gegenüberstellung und deren Umsetzung aufgeführt. In Studien formulierte Subgruppierungen wurden, sobald diese mit der Darstellung unserer Hauptkriterien vereinbar waren, separat aufgelistet und gekennzeichnet. Je nach Studiendesign, konnte somit ein Direktvergleich dieser Subgruppen jeweils vor und nach einer Intervention erfolgen.

Aufgrund vieler Treffer in der Altersgruppe der Jugendlichen konnte diese Subgruppe gesondert analysiert werden. Außerdem konnte aufgrund ausreichender Datenlage ein Direktvergleich zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht hinsichtlich gleicher Interventionen und angesichts der gesetzten Endpunkte dargestellt werden.

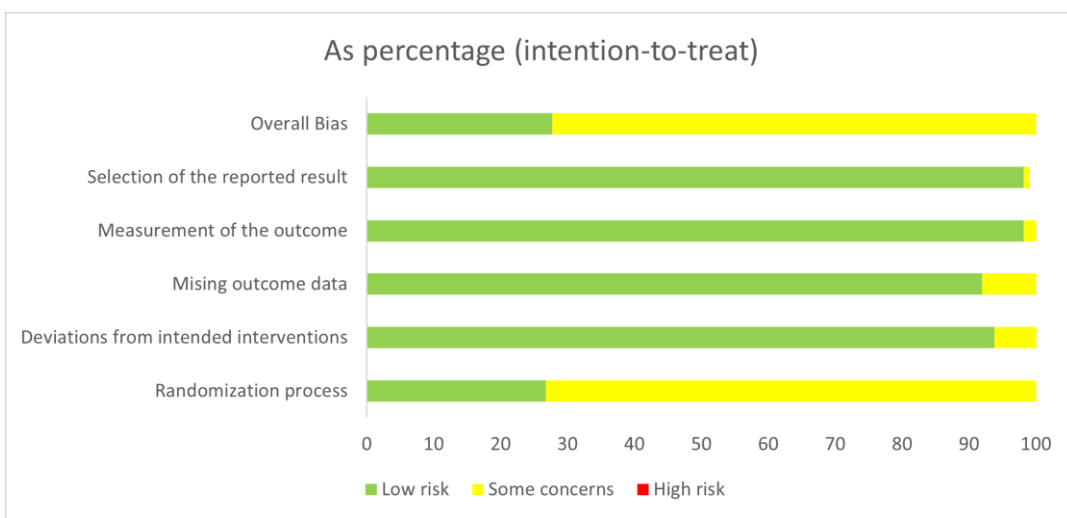
Bezüglich etwaiger Divergenzen hinsichtlich der Einheiten von Werten wurde eine genormte Variante vereinbart, in welche die Angaben, soweit möglich, umgewandelt wurden (% HbA<sub>1c</sub> und VO<sub>2max</sub> ml/kg/min). Als Rechentools dienten mathematische anerkannte Umrechnungen nach Luo und Wan (279) zur Vereinheitlichung und Veranschaulichung der Werte für Mittelwert und Standardabweichung (SD). Zudem wurde, nachdem in vielen Studien unterschiedliche Varianten der Abweichung von Absolutwerten angeführt waren, die Verwendung der SD vereinbart, in welche, sofern möglich, umgerechnet wurde (Range, CI, SE, SEM). Alle dargestellten Daten sind somit als Mean + SD angegeben.

## **2.5 Qualitätskontrolle**

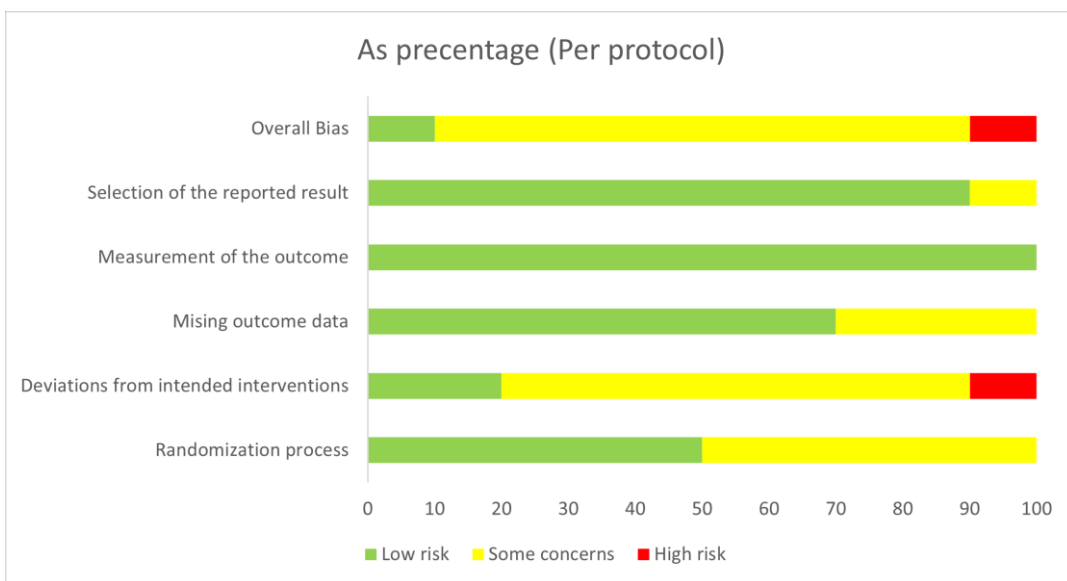
Alle in unserem Systematic-Review und Meta-Analysis verwendeten Elemente entsprechen den PRISMA-Guidelines und -Checklisten.

Um die Methodik von in Frage kommenden Studien auf Qualität und Bias zu prüfen, wurde das Risk-of-Bias-2.0-Tool der Cochrane Methods verwendet.(280)(281) Bias beschreibt Verzerrungen beziehungsweise den verfälschenden Einfluss verschiedener Faktoren auf Studienverlauf und -ergebnis. Hierbei erfolgte die Einteilung von auftretenden Bias in „low“, „some concerns“ oder „high“ risk of bias. Sofern es sich nicht explizit um eine RCT handelte, wurde die Studie mit „some concerns“ gekennzeichnet. Die abweichenden Angaben, gegenüber dem algorithmisch berechneten Ergebnis des Tools, beruhte auf unserer

Kenntnis des\*der Autors\*in, der Studie oder des Papers, da in diesen Fällen eine erweiterte Informationsgrundlage bestand, auf die das ROB-Tool keinen Zugriff hatte. Entsprechend dazu erfolgte auch die Literaturrecherche sowie die graphische Darstellung der Studien. Die Analyse der Studien enthielt Prüfung auf: allgemeine Bias (overall bias), Bias durch selektive Auswahl von Ergebnissen (selection of the reported result), Bias im Zuge der Messung des Outcomes (measurement of the outcome), Bias durch fehlende Daten (missing outcome data), Bias durch Abweichungen von Studieninterventionen (deviations from the intended interventions) sowie Bias, die sich auf die Randomisierung bezogen. (Abbildung 1, Abbildung 2)



**Abbildung 1:** Risk of Bias Bewertung - intention-to-treat Studien (n=112)



**Abbildung 2:** Risk of Bias Bewertung - per-protocol Studien (n=10)

## 2.6 Statistische Analyse

Für HbA<sub>1c</sub> sowie VO<sub>2max/peak</sub> wurden gepoolte Mittelwerte bestimmt. Zusammenhänge zwischen VO<sub>2max/peak</sub> und HbA<sub>1c</sub> wurden mittels Pearson-Korrelation dargestellt.

Die Meta-Analyse wurde mittels des Random-Effects-Modells sowie der Random-Effects-Meta-Regression durchgeführt. In beiden Fällen wurde die Restricted-Maximum-Likelihood-Estimation-Methode verwendet. Es wurden Subgruppen-Analysen jeweils für Geschlecht, Altersgruppe, Sportart und HbA<sub>1c</sub> angefertigt. Außerdem erfolgte eine Prüfung auf Heterogenität der Daten.

## 3 Ergebnisse

Der Abschluss der Nachforschung erfolgte für alle Datenbanken innerhalb der oben genannten Tage und erbrachte, nach ergänzender Suche am 08.04.20, das Gesamtergebnis von 3941 Studien unter Verwendung der Such- und deren MeSH-Terms.

Die Suchtreffer wurden mit Informationen über die Studien (DOI, Publikationsjahr, Autor\*in, Journal) für das anschließende Titelscreening in einer Tabelle festgehalten, um jede Studie genau identifizieren zu können. In weiterer Folge wurden aus den initialen 3941 Treffern 1426 Duplikate, die durch überlappende Ergebnisse der vier Datenbanken angezeigt wurden, entfernt, woraufhin sich eine Summe von 2515 zu screenenden Studien ergab.

Aus dem Titel-Screening ergab sich eine Summe von 1619 inkludierten, bei 896 mittels Ausschlusskriterien anhand des Titels exkludierten Studien.

Nach dem Abstract-Screening reduzierte sich diese Zahl auf 226 inkludierte Papers bei 1394 in diesem Schritt exkludierten Papers.

An dieser Stelle wurden vom Drittbegutachter (OM) 18 weitere Studien, die inhaltlich passend zur Studienfrage und nicht im Suchverlauf enthalten waren, angefügt und als externe Quellen gekennzeichnet sowie gescreent.

Nach dem Fulltext-Screening sowie nach Ablauf der oben beschriebenen Zusendefrist für nicht vorhandene Fulltexts belief sich die Zahl der endgültig inkludierten Studien auf 122 bei 122 exkludierten Studien.

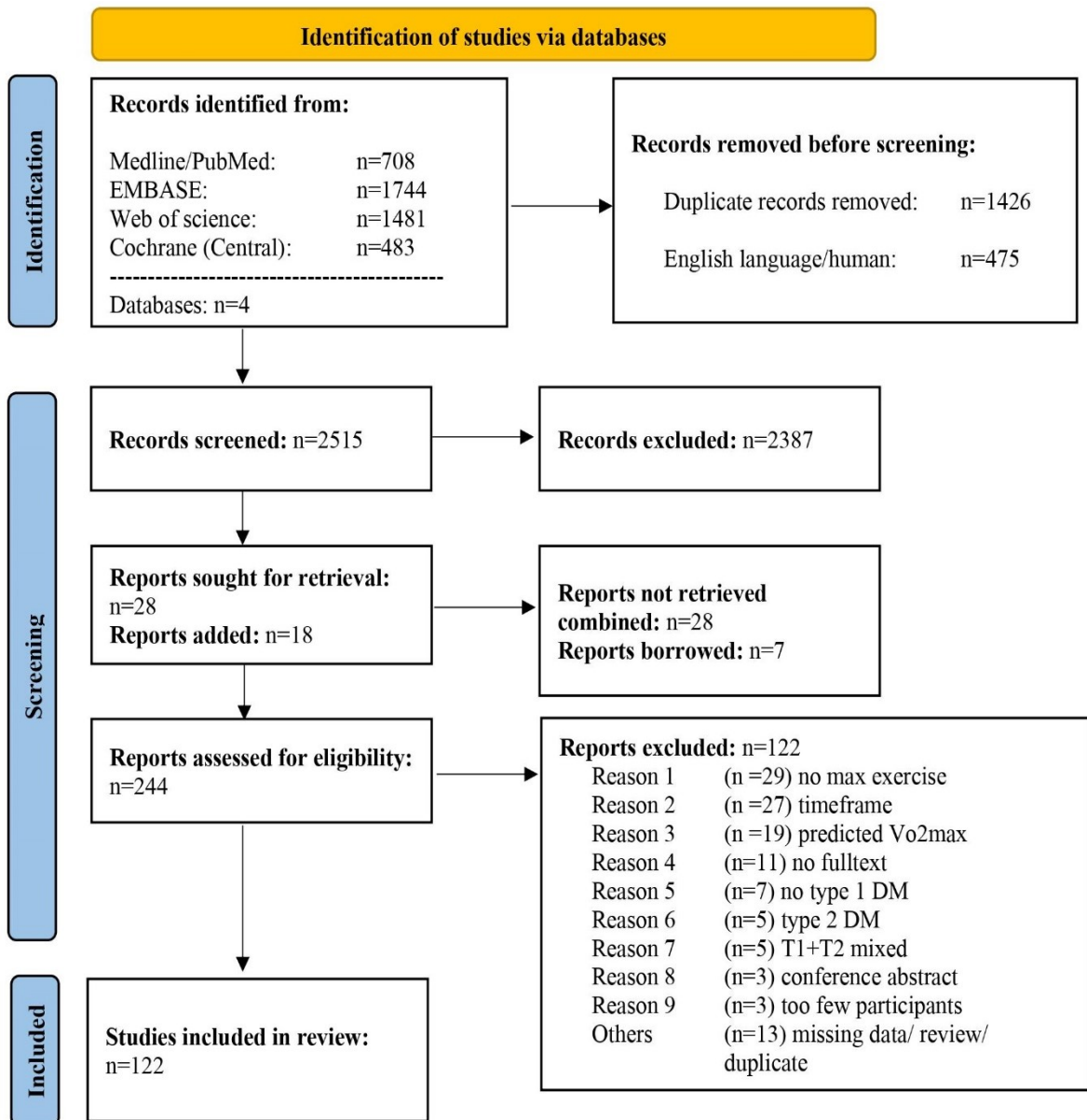


Abbildung 3: Prisma Flow-Diagramm

### 3.1 Inkludierte Studien

Die abschließende Zahl der inkludierten Studien beläuft sich auf 122. Unter Berücksichtigung der Subgruppen ergibt sich ein Gesamtergebnis von 187 Datensätzen mit 3278 involvierten Proband\*innen. Die inkludierten Studien setzen sich zusammen aus 57 Fall-Kontroll-Studien, 41 randomisiert kontrollierten Studien (RCT), zwei sekundären Analysen von RCTs, 7 nicht-randomisierten Vergleichsstudien sowie 15 Kohortenstudien. Die 57 Fall-Kontroll-Studien behandelten dabei folgende Inhalte: Eine Studie erforschte Unterschiede der Leistungsfähigkeit und hormonellen Reaktion auf unterschiedliche Intensitäten bei Sport bei männlichen und weiblichen Jugendlichen mit T1DM verglichen mit Gesunden.(282) In einer anderen Studie wurde das Fitness-Niveau von Jugendlichen mit

und ohne T1DM verglichen sowie die Beziehung zwischen körperlicher Fitness und metabolischer Kontrolle dargestellt.(283) Atalay et al. untersuchten antioxidative Enzymaktivität in Erythrozyten während Ruhephasen und während des Sport mit kontinuierlicher moderater Intensität.(284) Eine Studie befasste sich mit den Mechanismen, welche periphere Insulinresistenz in Menschen mit T1DM hervorrufen und untersuchten dafür die Insulinrezeptor-Funktion sowie die Aktivität der Glykogen-Synthase.(285) Baldi et al. untersuchten den Einfluss von T1DM auf die kardiopulmonale Reaktivität während des Sports bei trainierten Proband\*innen und bestimmten, ob die glykämische Kontrolle diesen Faktor beeinflusst.(271) Eine andere Studie evaluierte die kardiorespiratorische und metabolische Reaktion auf Sport in Kindern mit T1DM.(286) In einer Studie wurde das Lungenvolumen sowie die Diffusionskapazität während kardiopulmonalem Ausbelastungstest in Proband\*innen mit T1 und T2DM ermittelt.(287) Eine andere Studie untersuchte, ob kardiopulmonale Fitness einerseits eine direkte Assoziation mit der Albumin-Kreatinin-Ration aufweist und andererseits invers zur glomerulären Filtrationsrate korreliert.(288) Brazeau et al. untersuchten die Assoziation zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Körperzusammensetzung in Proband\*innen mit T1DM.(289) Eine weitere Studie analysierte metabolische Veränderungen vor und nach dem Sport.(290) Eine Studie verglich Fettoxidationsraten und analysierte deren Assoziation mit kardiorespiratorischer Fitness in Jugendlichen mit T1DM.(291) In einer Studie wurde das Maß an körperlicher Aktivität und kardiorespiratorischer Fitness in Jugendlichen mit T1DM evaluiert.(292) Ebeling et al. untersuchten die Effekte von kompetitivem Sport auf die Energie-Homöostase und die Insulinsensitivität in Athlet\*innen mit T1DM.(274) Fintini et al. evaluierten den Einfluss von körperlicher Aktivität auf das metabolische Gleichgewicht sowie die Leistungstoleranz von Kindern mit T1DM.(293) In einer anderen Studie wurde bestimmt, ob eine bleibende Verbesserung der Endothel-Funktion durch körperliches Training erreicht werden kann.(294) Goulding et al. untersuchten Phasen der pulmonalen Sauerstoffaufnahme von männlichen jugendlichen Probanden mit und ohne T1DM.(295) Eine andere Studie untersuchte, ob Jugendliche mit T2DM eine reduzierte aerobe Kapazität gegenüber Jugendlichen mit T1DM aufweisen.(296) Gusso et al. erforschten, ob Jugendliche mit T1DM eine veränderte linksventrikuläre Herzfunktion während Ruhe und Sport aufweisen und ob diese Veränderungen durch metabolische Kontrolle und Krankheitsdauer beeinflusst werden.(272) Eine andere Studie bestimmte die Funktion des autonomen Nervensystems während Ruhe und unterschiedlichen Sportentitäten.(297) Heyman et al. untersuchten den Sauerstoffverlauf und Metabolismus

während des Sports.(298) In einer anderen Studie untersuchten Heyman et al., ob eine beeinträchtigte sympathoadrenerge Reaktion während hypoglykämischen Episoden bei Sport auftritt und ob dies die aerobe Leistungsfähigkeit beeinflusst.(299) Eine andere Studie untersuchte, ob Unterschiede in der Aktivität der Blutplättchen und Leukozyten-Formationen bei T1DM beobachtet werden können und welche Rolle Sport induzierte Veränderungen dabei spielen.(300) Jensen et al. erforschten, ob eine reduzierte aerobe Leistungsfähigkeit mit Albuminurie bei T1DM assoziiert ist.(301) Eine weitere Studie verglich Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion im Rahmen aerober sportlicher Aktivität bei Menschen mit und ohne T1DM.(302) In einer Studie wurde die aerobe Leistungsfähigkeit von Jugendlichen mit T1DM mit derer von Gesunden verglichen.(303) Koponen et al. untersuchten, ob T1DM per se einen Einfluss auf die Transportfähigkeit von Sauerstoff hat und ob diese bei männlichen Probanden mit und ohne T1DM gleichermaßen die  $VO_{2max}$  beeinflusst.(304) In einer anderen Studie wurde der Effekt von akuter körperlicher Betätigung auf oxidativen Stress untersucht und inwiefern dies im Zusammenhang mit körperlicher Fitness bei T1DM steht.(305) Lee et al. verglichen Parameter in Ruhe und während des Sports bei Kindern und Erwachsenen mit und ohne T1DM.(306) Eine andere Studie untersuchte Reaktionen des Blutdruckes und des peripher vaskulären Widerstandes während dynamischen Sports bei Menschen mit T1DM.(307) In einer Studie wurde der Zeitverlauf des Verhältnisses Herzfrequenz zu Leistung während kardiopulmonalem Ausbelastungstest bei männlichen Probanden mit T1DM untersucht.(308) Murray et al. untersuchten, ob DM per se Abnormalitäten der nächtlichen phallischen Tumescenz hervorruft.(309) Eine andere Studie erforschte, ob kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei Jugendlichen mit T1DM im Zusammenhang mit Insulinresistenz und kardiovaskulärer Dysfunktion vermindert ist.(276) Nguyen et al. beschrieben Leistungsfähigkeit und körperliche Aktivität von Kindern mit T1DM mit guter oder schlechter glykämischer Kontrolle.(310) In einer anderen Studie wurde das Ausmaß und die Ursache für kardiopulmonale Abnormalitäten während des Sports bei Menschen mit T1DM bestimmt und deren Zusammenhang mit glykämischer Kontrolle dargestellt.(311) Peltonen et al. erforschten den alveolären Gasaustausch sowie die Desoxygenierung in Skelettmuskeln und dem Kortex während maximaler Ausbelastungstests bei männlichen Probanden mit T1DM und Gesunden.(275) Eine andere Studie untersuchte Insuline und isometrischen Sport zur Stimulation der Muskeldurchblutung und der Glukoseaufnahme von männlichen Probanden mit T1DM.(312) Poortmans et al. verglichen physische Leistungsfähigkeit von Menschen mit DM mit der Leistungsfähigkeit von Gesunden, um

den Zusammenhang zwischen physischer Leistungsfähigkeit und metabolischer Kontrolle zu bestimmen.(313) Raguso et al. evaluierten den Substratumsatz während des Sport mit moderater und hoher Intensität.(314) In einer Studie wurde der Einfluss eines dreimonatigen Sportprogramms auf Plasmamarker für Endothel-Schädigung bestimmt.(315) Eine Studie untersuchte den Einfluss von zentralen und peripheren Mechanismen auf die maximale Sauerstoffaufnahme.(316) Der Effekt einer einjährigen individualisierten Trainingsintervention auf kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit, sportinduzierte Muskel-Desoxygenierung und glykämische Kontrolle wurde in einer weiteren Studie erfasst.(317) Roberts et al. befassten sich damit, ob pulmonale mikrovaskuläre Erkrankungen bei Proband\*innen mit DM existieren und ob diese mit einer reduzierten Leistungsfähigkeit korrelieren.(318) Weiters untersuchten Roberts et al. die Assoziationen zwischen kardialer Funktion während des Sports und maximaler Sauerstoffaufnahme.(319) In einer anderen Studie wurde untersucht, ob linksventrikuläre Funktionsparameter während des Sports bei DM verringert sind.(320) Eine Studie untersuchte die Substratoxidation während einer 60-minütigen Sportintervention nach der Einnahme von 30 Gramm Glukose bei Proband\*innen mit und ohne T1DM.(321) Rowland et al. erforschten die frühe Einflussnahme von DM auf die kardiovaskuläre Funktion.(322) In der Studie von Seeger et al. wurde der Effekt von 18 Wochen Sport auf die vaskuläre Funktion und Struktur bei Kindern mit T1DM untersucht.(323) Stewart et al. verglichen Mikrobiota von Menschen mit T1DM und guter glykämischer Kontrolle und Fitness-Level mit denen von Menschen ohne T1DM.(324) Eine andere Studie befasste sich mit der Einflussnahme von hohem HbA<sub>1c</sub> auf Sauerstoffversorgung, -transport und -freisetzung in Muskeln während des Sport.(273) Tagougui et al. untersuchten die Hämodynamik des präfrontalen Kortex während maximaler Ausbelastungstests bei Menschen mit T1DM.(325) Eine andere Studie erforschte den Effekt von Sport mit hoher Intensität auf die kognitive Funktion von Menschen mit T1DM.(326) Trigona et al. bestimmten Marker für Atherosklerose bei Proband\*innen mit T1DM und erfassten deren Zusammenhang mit körperlicher Aktivität und kardiorespiratorischer Leistungsfähigkeit.(327) Eine Studie evaluierte die sportliche Leistungsfähigkeit von Menschen mit T1DM und verglich diese mit jener von gesunden Proband\*innen.(328) Veves et al. beschäftigten sich mit dem Effekt, den DM auf die aerobe Kapazität und das Nervensystem hat.(329) Wanke et al. untersuchten den pulmonalen Gasaustausch bei Menschen mit T1DM während maximaler Ausbelastungstests.(330) Eine weitere Studie befasste sich mit der Assoziation der Herzfrequenz-Variabilität mit der körperlichen

Leistungsfähigkeit von Menschen mit und ohne T1DM.(331) Zebrowska et al. erfassten den Effekt von hypoxischem Sport auf die Blutglukose.(332)

Die Inhalte der 41 inkludierten RCTs stellten sich wie folgt dar: Eine Studie untersuchte die Reaktion des Plasmaglukosespiegels auf sportliche Betätigungen mit moderater Intensität.(333) Bally et al. untersuchten in einer Studie den Sport-bezogenen Energieumsatz während intermittierender Sporteinheiten mit hoher Intensität und während kontinuierlicher Sporteinheiten mit moderater Intensität.(334) In einer weiteren Studie verglichen sie die Genauigkeit unterschiedlicher Monitoring-Geräte während besagter Sport-Intensitäten.(335) Eine Studie verglich die Effekte von HIIT auf Endothelfunktion, oxidativen Stress und körperliche Fitness mit denen von kontinuierlichen Sporteinheiten mit moderater Intensität.(336) In einer anderen Studie untersuchte man die Effekte einer Dosisreduktion des schnell wirksamen Insulins vor der Sporteinheit auf den BG-Verlauf, den Ketonspiegel im Blut und den Säure-Basen-Haushalt sowie gegenregulatorische Hormon-Reaktionen auf eine Laufeinheit.(337) Bussau et al. untersuchten in zwei Studien, ob zehnstündige Sprints rapiden Abfällen der BG im Rahmen von Sport mit moderater Intensität entgegenwirken können, wobei die Sprints in einer Studie vor (338) und in der anderen nach (339) den Sporteinheiten mit moderater Intensität durchgeführt wurden. Eine andere Studie befasste sich mit dem Effekt, den Änderungen der Insulindosis oder der Kalorienzufuhr in den zwölf Stunden nach einer abendlichen Sporteinheit auf BG und den Spiegel an freiem Insulin haben.(340) Eine Studie untersuchte die akuten sowie die binnen 24 Stunden eintretenden glykämischen Veränderungen auf eine Dosisreduktion des nach Sport applizierten, schnell wirksamen Insulins.(341) Eine weitere beschäftigte sich mit metabolischen und hormonellen Veränderungen sowie der inflammatorischen Zytokin-Antwort auf starke Dosisreduktionen eines schnell wirksamen Insulins, welches prandial vor und nach einer intensiven Laufeinheit appliziert wurde.(342) Wieder eine andere Studie untersuchte den Einfluss des glykämischen Index von Speisen, die nach einer abendlichen Sporteinheit konsumiert wurden, auf den postprandialen BG-Verlauf, die Entzündungsparameter sowie auf die nächtliche glykämische Kontrolle.(343) Eine Studie verglich die glykämische und metabolische Reaktion auf intermittierende, simulierte, spielerische Aktivität mit der auf eine kontinuierliche Laufeinheit.(344) Eine andere Studie wiederum untersuchte die Effekte einer kombinierten Dosisreduktion des Basal- und des Bolus-Insulins mit zusätzlicher Zufuhr von Kohlenhydraten auf den BG-Verlauf sowie metabolische Parameter nach einer abendlichen Sporteinheit.(250) Eine Studie beschäftigte sich mit dem Ganzkörper- sowie dem Muskelstoffwechsel, während Sport mit moderater

Intensität bei unterschiedlichen Konzentrationen zirkulierenden Insulins betrieben wurde.(345) Eine andere evaluierte den Effekt einer Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining auf metabolische Kontrolle, körperliche Fitness und Lebensqualität von Jugendlichen mit T1DM.(346) Eine weitere Studie befasste sich mit der Sicherheit und Effizienz eines Closed-Loop-Insulin-Applikationssystems während unangekündigter nachmittäglicher sportlicher Aktivität und in der darauffolgenden Nacht.(347) Eine Studie untersuchte die Effekte von HIIT und von Krafttraining auf inflammatorische Marker, oxidativen Stress sowie glykämische Parameter.(348) Eine weitere Studie befasste sich mit der Validierung von Strategien zur Vermeidung von Sport-induzierten Hypoglykämien, bezogen auf die Anpassung der Insulindosis bei Pumpentherapie.(349) Eine andere Studie verglich die metabolische Reaktion und den Energieumsatz während mehrerer Laufeinheiten mit unterschiedlicher Intensität nach der Einnahme von Wachsgerstenstärke mit jener nach der Einnahme von Dextrose.(350) In einer Studie verglichen Guelfi et al. den BG-Verlauf bei Sport mit hoher und mit moderater Intensität.(351) In einer weiteren verglichen die genannten Autor\*innen die Raten der Glukoseproduktion und des Glukoseumsatzes während und nach dem Sport mit besagten Intensitäten miteinander.(352) Eine Studie verglich BG-Änderungen und Hypoglykämierisiko während und nach dem Sport bei Behandlung mit zwei verschiedenen Insulin-Analoga miteinander.(353) Eine andere Studie befasste sich mit dem lokalen Energiestoffwechsel im Muskel bei Eu- und Hyperglykämie mit identen Insulinspiegeln während aerober Sporteinheiten.(354) Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob Ausdauersport, ausgeführt über mehrere Monate, anti-atherogene Veränderungen des Lipid-, Lipoprotein- und Anti-Lipoprotein-Haushaltes bei Männern mit T1DM induziert.(355) Eine Studie untersuchte die Effekte von regelmäßiger sportlicher Aktivität auf Insulinsensitivität, körperliche Fitness und metabolische Kontrolle von Jugendlichen mit T1DM.(356) Eine andere Studie befasste sich mit dem Effekt einer kohlenhydratreichen Ernährung auf glykämische Kontrolle, Glykogenspiegel im Muskel in Ruhe sowie auf die Leistungsfähigkeit bei männlichen Sportlern mit T1DM.(357) Eine weitere Studie untersuchte, welche Menge an oral zugeführten Kohlenhydraten notwendig ist, um während des Sport mit moderater Intensität eine Euglykämie zu erhalten.(358) Reddy et al. befassten sich mit dem Einfluss unterschiedlicher Sport-Modalitäten auf die glykämische Kontrolle.(254) Eine andere Studie verglich die Effektivität von drei unterschiedlichen Zeitpunkten, an denen die Reduktion der Infusionsrate für Basalinsulin stattfand, um das Risiko für Sport-induzierte Hypoglykämien zu verringern.(359) Eine Studie befasste sich einerseits mit der Frage, ob wiederholte Sporteinheiten mit moderater

Intensität gegenregulatorische Maßnahmen des Körpers als Reaktion auf darauffolgende Hypoglykämien unterdrücken, sowie andererseits mit dem Einfluss von Sporteinheiten mit niedriger bis moderater Intensität auf die Reaktion des Körpers auf Hypoglykämien allgemein.(360) Eine andere Studie untersuchte die Dauer des Zeitraumes nach Sport mit moderater Intensität, in welchem ein niedriges Risiko für Hypoglykämie herrschte und ob dieser Zeitraum von dem Level beeinflusst wurde, auf dem die BG unter diesen Bedingungen gehalten wurde.(361) Eine weitere Studie untersuchte die Leistungsfähigkeit bei Sport unter eu- und unter hyperglykämischen Bedingungen.(362) In einer Studie wurde der Effekt von Ausdauersport und Krafttraining auf die Ausschüttung von endothelialen Vorläuferzellen und auf die vaskuläre Funktion untersucht.(363) Wallberg-Henriksson et al. beschäftigten sich in einer Studie mit dem Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Insulinsensitivität sowie BG-Kontrolle.(364) In einer weiteren Studie untersuchten sie einige Jahre später, ob täglicher Sport über einen längeren Zeitraum die glykämische Kontrolle verbessert.(365) Eine andere Studie untersuchte Stoffwechselveränderungen als Reaktion auf Laufen nach der Einnahme von Isomaltulose im Vergleich zu Dextrose.(366) Yardley et al. behandelten in einer Studie den Effekt, den die Reihenfolge von Ausdauer- und Krafttraining innerhalb einer Sporteinheit auf die glykämische Reaktion hat.(367) In einer weiteren untersuchten die bereits genannten Autor\*innen den Einfluss von Krafttraining auf das BG-Profil während des Sportes und 24 Stunden danach, im Vergleich zu Ausdauersport und zu Ruhebedingungen.(368) In einer dritten Studie wiederum beschäftigten sie sich mit der Genauigkeit von CGM-Geräten während und nach Ausdauersport sowie Krafttraining im Vergleich zu Ruhebedingungen.(369) Zaharieva et al. untersuchten in einer Studie die Frage, ob eine Reduktion der Basalrate 90 Minuten vor Beginn der Sporteinheit Hypoglykämien besser abmildern kann als das völlige Abschalten der Pumpe bei Sportbeginn.(370) In einer anderen Studie verglichen sie die Auswirkungen einer Unterbrechung der Insulinzufuhr bei CSII-Therapie während kontinuierlichen Ausdauertrainings mit moderater Intensität mit den Auswirkungen während eines Zirkeltrainings.(371)

In zwei Fällen wurde eine sekundäre Analyse von Daten durchgeführt, die zuvor im Rahmen eines RCT erhoben worden waren. Al Khalifah et al. befassten sich mit dem Einfluss des körperlichen Fitness-Levels auf das Hypoglykämie-Risiko während des Sports.(372) Tagougui et al. untersuchten die Beziehung zwischen Körperzusammensetzung und BG-Level während und nach dem Sport.(373)

Bei sieben inkludierten Studien handelte es sich um nicht-randomisierte Vergleichsstudien: Eine Studie verglich Änderungen des Stoffwechsels während des Sports nach Einnahme von Isomaltulose mit denen nach Einnahme von Dextrose.(374) Eine weitere Studie befasste sich mit dem Effekt von Koffein-Kapseln auf die Blutglukose während des Sports und in Ruhe.(375) In einer Studie befasste man sich mit der Glukoseregulation während der sportlichen Aktivitäten mit moderater Intensität mit und ohne einer adrenergen Blockade.(376) Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Sportintensitäten, gemessen anhand von  $VO_{2max}$ , und Mikroalbuminurie im Rahmen von T1DM.(377) Eine andere Studie erforschte den Einfluss von Geschlecht,  $HbA_{1c}$ , BMI und sportlicher Aktivität auf kardiovaskuläre Ausdauer und Herzfrequenz-Variabilität.(378) Eine weitere Studie führte eine Validierung zweier Sport-Protokolle durch.(379) Yardley et al. untersuchten die BG Reaktion im Rahmen einer Insulintherapie mittels MDI gegenüber der mit CSII während des Sport.(380)

Die nachfolgenden Angaben beschreiben den Inhalt der 15 Kohorten-Studien: Eine Studie untersuchte die Leistung von flash-glucose-monitoring Systemen im Rahmen von Sport bei Jugendlichen mit T1DM.(381) Eine Studie bestimmte die Zuverlässigkeit und Aussagekraft der sogenannten „barriers to physical activity in type 1 diabetes“ (BAPAD-1)-Skala.(382) Eine andere Studie befasste sich mit der Assoziation von einer Verbesserung der Insulinresistenz und kardiopulmonalen Fitness mit dem Erreichen der von der ISPAD und ADA vorgegebenen Ziele für Menschen mit T1DM.(383) In einer Studie wurde der Einfluss von körperlicher Aktivität auf metabolische Parameter untersucht, um die notwendigen Anpassungen der Insulintherapie zu quantifizieren.(384) Eine Studie prüfte die Durchführbarkeit von neuartigen, anhand des gegenwärtigen Fitness Levels individualisierten, Sportinterventionen für Jugendliche mit T1DM.(3) In einer Studie wurden Anforderungen hinsichtlich der Durchführung von anstrengendem Sport über neun Tage bestimmt.(385) Eine weitere Studie befasste sich mit der Frage, ob physische Fitness und Ernährungsverhalten eine bessere glykämische Kontrolle bei Jugendlichen mit T1DM suggerieren.(386) Moser et al. untersuchten den Einfluss von glykämischer Kontrolle auf die Leistungsfähigkeit während kardiopulmonaler Ausbelastungstests in T1DM.(387) In einer anderen Studie untersuchten Moser et al. diabetische Marker und Änderungen der Herzfrequenz während kardiopulmonaler Ausbelastungstests bei Menschen mit T1DM.(388) Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss von drei Monaten sportlicher Betätigung auf metabolische Marker und glykämische Kontrolle.(389) Eine andere Studie evaluierte den Zusammenhang zwischen  $VO_{2peak}$  und körperlicher Aktivität mit

mikrovaskulärer Reaktivität der Haut.(390) Eine Studie beschäftigte sich mit den Daten von 255 Proband\*innen, welche über zehn Jahre körperliches Training im Rahmen eines Diabetes Programmes durchführten.(391) Singhvi et al. untersuchten die glykämische Variabilität bei Jugendlichen mit T1DM auf Basis der Annahme, dass GV eine erhöhte Frequenz von Hyper- und Hypoglykämien aufweist.(392) In einer anderen Studie wurde der Effekt eines 42 Kilometer Marathon-Laufes auf die Glukoseaufnahme und Lipid-Oxidierung untersucht.(393) Valletta et al. untersuchten die Zusammenhänge von Kontrolle der BG, täglichem Energieumsatz und kardiorespiratorischer Leistungsfähigkeit.(394)

Die Bestimmung des  $VO_{2max/peak}$  erfolgte in 80 Studien unter der Verwendung von Ergometer-Protokollen. Weiters verwendeten 27 Studien Laufbänder, um die maximale Sauerstoffaufnahme zu erheben. In zwei weiteren Studien wurden beide Gerätschaften zur Verfügung gestellt. 13 der Studien verwendeten eine andere Art der Bestimmung des  $VO_{2max/peak}$  oder gaben lediglich an, dass ein maximaler Ausbelastungstest erfolgte.

Die Studienpopulation von 87 Studien bestand ausschließlich aus erwachsenen Proband\*innen mit T1DM. 29 Studien beschäftigten sich mit Jugendlichen während, drei weitere Studien sowohl Erwachsene als auch Jugendliche in ihrer Studienpopulation führten. In zwei Publikationen befassten sich die Untersuchenden mit Kindern. In einem Fall wurden keine Angaben zum Alter der Proband\*innen angegeben.

Die weiterführenden Subgruppenanalysen ergeben sich aus der Berücksichtigung von Geschlecht, Fitness, follow-up Analysen sowie aus Vor- und Nachuntersuchungen einzelner Studien. Bei 121 Datensätzen wurde eine gepoolte Analyse beider Geschlechter durchgeführt. Zusätzlich ergeben sich bei erfolgter Geschlechtertrennung 46 weitere Datensätze für Männer, sowie 13 weitere für Frauen. Sieben Studien weisen keinerlei Informationen zum Geschlecht auf. Ebeling et al. unterscheiden bezogen auf den Fitnesszustand zwischen Athlet\*innen und nicht sportlich aktiven Proband\*innen. Al Khalifa et al. untersuchen ebenfalls Effekte im Rahmen eines Vergleichs von fitten und nicht-fitten Proband\*innen. In beiden Fällen liegt bei sportlich aktiven Proband\*innen der  $HbA_{1c}$  höher als bei inaktiven, jedoch zeigt sich auch die  $VO_{2max}$  erhöht.

### **3.2 Risk of Bias**

Die Auswertung erbrachte 112 nach „intention-to-treat“-Prinzip (ITT) durchgeführte Studien sowie zehn weitere „per-protocol“ (P-P) Analysen. Von den Studien nach ITT wiesen 27,7% ein „low“ ROB auf. Weitere 72,3% wurden mit „some concerns“ eingeordnet. Die hohe Zahl hierbei ergibt sich aus der oben genannten Vorgehensweise bezüglich RCT

und non-RCT Studien. So wurden non-RCT Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung bereits mit „some concerns“ hinsichtlich des ROB gekennzeichnet. Keine der ITT-Studien wies ein „high“ ROB auf.

In den P-P Analysen zeigten jeweils 10% ein „low“ und „high“ ROB sowie 80% „some concerns“. Ein „high“ ROB ergab sich hierbei, wenn nicht ausreichend Einblick in das Studien-Setting gewährleistet war oder ein fragwürdig erscheinender Randomisierungsprozess vorlag. Ein Abweichen von der Studienintervention sowie fehlende Randomisierungen stellten hierbei die größte Quelle für ROB dar.

**Tabelle 1:** Allgemeine Studiencharakteristika

Title	sex	Age-set	type of exercise	Exercise entity	HbA <sub>1c</sub> ± SD (%)	VO <sub>2max/peak</sub> ± SD (ml/kg/min)	Sample Size
<b>Abraham, MB 2017 (333)</b>	both (m/w = 4/4)	adolescents	other	other	7.8 ± 1	39.7 ± 6.1	8
<b>Adolfsson, P 2012 (a) (282)</b>	male	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	7.6 ± 0.88	56.00 ± 5.50	12
<b>Adolfsson, P 2012 (b)</b>	female	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.1 ± 0.58	44.00 ± 6.68	12
<b>Adolfsson, P 2012 (c)</b>	both	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	7.9	49.80	12
<b>Al Khalifah, RA (a) 2016 (372)</b>	both (m/w = 15/8)	adults	cycle ergometry/treadmill	aerobic exercise	7.8 ± 0.9	44.00 ± 8.80	23
<b>Al Khalifah, RA (b) 2016</b>	both (m/w = 11/10)	adults	cycle ergometry/treadmill	aerobic exercise	7.6 ± 0.9	26.70 ± 5.00	21
<b>Atalay, M 1997 (284)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.3 ± 1.7	46.00 ± 6.90	9
<b>Austin, A 1993 (283)</b>	both (m/w = 28/31)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	10.6 ± 2.1	33.70 ± 7.00	59
<b>Bak, JF 1989 (285)</b>	undefined	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.9 ± 1.4	45.70 ± 7.40	7
<b>Baldi, JC 2010 (271)</b>	both (m/w = 80%/20%)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.3 ± 0.8	42.00 ± 8.00	12
<b>Bally, L (1) 2016 (334)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7 ± 0.6	47.90 ± 10.20	12
<b>Bally, L (2) 2016 (335)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7 ± 0.6	48.00 ± 11.20	10
<b>Baraldi, E 1992 (286)</b>	both (m/w = 17/16)	adolescents	treadmill	aerobic exercise	8.9 ± 1.8	41.20 ± 5.90	33
<b>Benbassat, CA 2001 (287)</b>	both (m/w = 9/7)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.6 ± 1.8	27.50 ± 12.00	15
<b>Bjornstad, P 2018 (a) (383)</b>	both (m/w = 48%/52%)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	9 ± 1.6	25.80 ± 4.60	27

<b>Bjornstad, P 2018 (b)</b>	both (m/w = 48%/52%)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.8 ± 1.4	33.00 ± 7.80	48
<b>Bjornstad, P 2018 (c)</b>	both (m/w = 48%/52%)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.2 ± 1.4	33.20 ± 4.40	52
<b>Bjornstad, P 2018 (d)</b>	both (m/w = 48%/52%)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	9 ± 1.6	22.80 ± 4.90	27
<b>Bjornstad, P 2018 (e)</b>	both (m/w = 48%/52%)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.8 ± 1.4	23.00 ± 5.80	48
<b>Bjornstad, P 2018 (f)</b>	both (m/w = 48%/52%)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.2 ± 1.4	30.10 ± 8.00	52
<b>Bjornstad, P 2015 (288)</b>	both	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.5 ± 1.4	31.50 ± 6.30	69
<b>Boff, W 2019 (a) bl. (336)</b>	both (m/w = 3/6)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.2 ± 1.3	34.00 ± 6.30	9
<b>Boff, W 2019 (b) pi.</b>	both (m/w = 3/6)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.2 ± 1.3	40.10 ± 4.30	9
<b>Boff, W 2019 (c) bl.</b>	both (m/w = 5/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.4 ± 0.9	33.00 ± 8.20	9
<b>Boff, W 2019 (d) pi.</b>	both (m/w = 5/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.4 ± 0.9	36.00 ± 8.80	9
<b>Boff, W 2019 (e) bl.</b>	both (m/w = 4/5)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.8 ± 2.3	33.20 ± 10.00	9
<b>Boff, W 2019 (f) pi.</b>	both (m/w = 4/5)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.8 ± 2.3	32.70 ± 10.00	9
<b>Bracken, RM 2012 (374)</b>	both (m/w = 2/5)	adults	treadmill	aerobic exercise	9.16 ± 2.74	38.90 ± 4.40	7
<b>Bracken, RM 2011 (337)</b>	both (m/w = 6/1)	adults	treadmill	aerobic exercise	8.3 ± 0.1	43.50 ± 0.90	7
<b>Brazeau, AS (1a) 2012 (289)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.71 ± 1.25	35.90 ± 10.50	22
<b>Brazeau, AS (1b) 2012</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.42 ± 1.25	29.90 ± 7.70	18
<b>Brazeau, AS (1c) 2012</b>	female	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.71 ± 1.25	28.30 ± 6.20	15

<b>Brazeau, AS (1d) 2012</b>	female	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	$7.42 \pm 1.25$	$22.40 \pm 5.20$	20
<b>Brazeau, AS (2a) 2012 (382)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	$7.5 \pm 0.9$	$33.10 \pm 9.80$	40
<b>Brazeau, AS (2b) 2012</b>	female	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	$7.7 \pm 1.6$	$24.80 \pm 6.30$	37
<b>Brazeau, AS (2c) 2012</b>	both	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	$7.6 \pm 1.3$	$29.20 \pm 9.20$	77
<b>Brugnara, L 2012 (290)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	$6.9 \pm 1$	$35.00 \pm 6.50$	10
<b>Bussau, VA 2006 (339)</b>	male	adults	other	other	$7.4 \pm 0.8$	$44.50 \pm 4.20$	7
<b>Bussau, VA 2007 (338)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	$7.4 \pm 0.7$	$45.20 \pm 5.00$	7
<b>Campaigne, BN 1987 (340)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	$7.4 \pm 0.3$	$36.60 \pm 1.60$	9
<b>Campbell, MD 2013 (341)</b>	male	adults	treadmill	aerobic exercise	$7.7 \pm 0.3$	$53.00 \pm 1.00$	11
<b>Campbell, MD (1) 2014 (342)</b>	male	adults	treadmill	aerobic exercise	$7.7 \pm 0.4$	$54.00 \pm 1.00$	8
<b>Campbell, MD (2) 2014 (343)</b>	male	adults	treadmill	aerobic exercise	$6.7 \pm 0.7$	$52.00 \pm 4.00$	10
<b>Campbell, MD (1) 2015 (344)</b>	both (m/w = 7/2)	adults	treadmill	aerobic exercise	$8.1 \pm 0.2$	$41.80 \pm 1.60$	9
<b>Campbell, MD (2) 2015 (250)</b>	male	adults	treadmill	aerobic exercise	$6.9 \pm 0.2$	$51.30 \pm 2.10$	10
<b>Chokkalingam, K 2007 (345)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	$7.9 \pm 0.2$	$44.50 \pm 1.20$	8
<b>de Jesus, IC 2019 (291)</b>	both (m/w = 5/4)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	$9.39 \pm 1.25$	$38.79 \pm 10.02$	9
<b>de Lima, VA 2017 (292)</b>	both (m/w = 25/20)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	$9.15 \pm 1.61$	$38.38 \pm 7.54$	45
<b>D'hooge, R (a) 2011 bl. (346)</b>	both	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	$8.13 \pm 1.02$	$32.87 \pm 7.83$	8

<b>D'hooge, R (b) 2011 pi.</b>	both	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.08 ± 0.97	32.99 ± 9.58	8
<b>D'hooge, R (c) 2011 bl.</b>	both	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.55 ± 0.82	35.19 ± 6.71	8
<b>D'hooge, R (d) 2011 pi.</b>	both	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.48 ± 0.9	34.69 ± 9.24	8
<b>Dove, K (a) 2017 (347)</b>	male	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	7.5 ± 0.5	49.2 ± 8.1	11
<b>Dove, K (b) 2017</b>	female	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	7.9 ± 0.7	36.1 ± 4	9
<b>Dove, K (c) 2017</b>	both	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	7.7 ± 0.6	43.3 ± 9.3	20
<b>Ebeling, P (a) 1995 (274)</b>	undefined	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.4 ± 0.4	52 ± 1	11
<b>Ebeling, P (b) 1995</b>	undefined	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.2 ± 0.2	42 ± 1	12
<b>Farinha, JB (a) 2018 bl. (348)</b>	both (m/w = 5/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.5 ± 1.5	31.3 ± 6	9
<b>Farinha, JB (b) 2018 pi.</b>	both (m/w = 5/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.2 ± 1.1	37.4 ± 8.7	9
<b>Farinha, JB (c) 2018 bl.</b>	both (m/w = 5/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.1 ± 1.3	32.4 ± 6.3	9
<b>Farinha, JB (d) 2018 pi.</b>	both (m/w = 5/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8 ± 0.8	34.3 ± 5.2	9
<b>Farinha, JB (e) 2018 bl.</b>	both (m/w = 5/5)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.5 ± 1	31.4 ± 7.1	10
<b>Farinha, JB (f) 2018 pi.</b>	both (m/w = 5/5)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.2 ± 0.7	33 ± 7.8	10
<b>Faulkner, MS (a) 2010 bl. (3)</b>	both (m/w = 9/3)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	9.4 ± 1.83	33.28 ± 6.95	12
<b>Faulkner, MS (b) 2010 pi.</b>	both (m/w = 9/3)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	9.39 ± 2.05	35.84 ± 8.8	12
<b>Faulkner, MS 2005 (378)</b>	both (m/w = 57/48)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.7 ± 1.6	34.4 ± 8.8	105

<b>Fintini, D 2012</b> (293)	both (m/w = 15/20)	children	treadmill	aerobic exercise	7.7 ± 0.8	36.2 ± 7.4	35
<b>Franc, S 2015</b> (349)	both (m/w = 11/9)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.9 ± 0.9	33 ± 10	20
<b>Francis, SL (a) 2015</b> (379)	male	adolescents	treadmill	aerobic exercise	8.6 ± 0.9	50 ± 6.5	10
<b>Francis, SL (b) 2015</b>	female	adolescents	treadmill	aerobic exercise	8.2 ± 0.9	44 ± 6.3	10
<b>Francis, SL (c) 2015</b>	both	adolescents	treadmill	aerobic exercise	8.4 ± 0.7	47 ± 6.9	20 (19)
<b>Fuchsjager-Mayrl, G 2002 (a) bl.</b> (294)	both (m/w = 7/11)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.3 ± 0.2	28.1 ± 1.2	18
<b>Fuchsjager-Mayrl, G 2002 (b) pi.(1)</b>	both (m/w = 7/11)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.7 ± 0.3	31.8 ± 2	18
<b>Fuchsjager-Mayrl, G 2002 (c) pi.(2)</b>	both	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.5 ± 0.3	35.7 ± 2.8	15
<b>Fuchsjager-Mayrl, G 2002 (d) pi.(3)</b>	both	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7 ± 0.2	28.4 ± 1.8	13
<b>Fuchsjager-Mayrl, G 2002 (e) bl.</b>	both	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.4 ± 0.4	29.6 ± 2.3	8
<b>Fuchsjager-Mayrl, G 2002 (f) pi.</b>	both	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.4 ± 0.2	29.7 ± 2.4	8
<b>Giani, E 2018</b> (381)	both (m/w = 53%/47%)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	7.4 ± 1	33.2 ± 6.2	17
<b>Goulding, R 2020</b> (295)	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.3 ± 0.9	36.4 ± 4.7	17
<b>Gray, BJ 2016</b> (350)	both (m/w = 2/5)	adults	treadmill	aerobic exercise	9.2 ± 0.6	38.9 ± 4.4	7

<b>Guelfi, KJ 2005 (351)</b>	both (m/w = 4/3)	adults	other	other	7.4 ± 1.5	39.4 ± 7.4	7
<b>Guelfi, KJ 2007 (352)</b>	both (m/w = 5/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.7 ± 0.8	41.8 ± 4.6	9
<b>Gusso, S 2008 (296)</b>	female	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.8 ± 0.3	31.6 ± 2	12
<b>Gusso, S 2012 (272)</b>	both (m/w = 27/26)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.68 ± 0.18	33.14 ± 1.01	53
<b>Haagglund, H 2012 (297)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.7 ± 0.9	36 ± 4	10
<b>Heise, T 2016 (353)</b>	both (m/w = 35/5)	adults	other	other	7.7 ± 0.8	39.4 ± 3.7	40
<b>Heyman, E 2020 (298)</b>	both (m/w = 12/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.3 ± 1.5	34.9 ± 7.2	16
<b>Heyman, E 2007 (299)</b>	female	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.1 ± 1.3	30.6 ± 4	19
<b>Hilberg, T 2004 (300)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.2 ± 0.2	49 ± 2.24	16
<b>Jenni, S 2008 (354)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	6.7 ± 0.2	50.3 ± 4.5	7
<b>Jensen, T 1988 (a) (301)</b>	both (m/w = 6/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.5 ± 0.95	40.7 ± 9.5	10
<b>Jensen, T 1988 (b)</b>	both (m/w = 6/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.7 ± 1.21	28.4 ± 8.79	10
<b>Jensen, T 1988 (c)</b>	both (m/w = 6/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	9.3 ± 0.98	28.23 ± 4.15	10
<b>Komatsu, WR 2010 (a) (302)</b>	undefined	adults	treadmill	aerobic exercise	7.5 ± 6.2	42.4 ± 5.5	15
<b>Komatsu, WR 2010 (b)</b>	undefined	adults	treadmill	aerobic exercise	9 ± 1.3	34.8 ± 3.3	12
<b>Komatsu, WR 2005 (303)</b>	both (m/w = 38/34)	adolescents	treadmill	aerobic exercise	8.1 ± 2.2	41.57 ± 7.68	72
<b>Koponen, AS 2013 (304)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.65 ± 0.8	35.4 ± 4.8	12

<b>Kornhauser, C 2012 (377)</b>	both (m/w = 5/5)	adolescents	treadmill	aerobic exercise	10 ± 0.98	37.5 ± 2.71	10
<b>Laaksonen, DE 2000 (a) bl. (355)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.2 ± 1.1	43.4 ± 8	20
<b>Laaksonen, DE 2000 (b) pi.</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8 ± 1	46.1 ± 6.6	20
<b>Laaksonen, DE 1996 (305)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.3 ± 1.7	46 ± 6.9	9
<b>Landt, KW 1985 (a) bl. (356)</b>	both (m/w = 3/6)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	12 ± 1	36.3 ± 3	9
<b>Landt, KW 1985 (b) pi.</b>	both (m/w = 3/6)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	12 ± 1	39.3 ± 3	9
<b>Landt, KW 1985 (c) bl.</b>	both (m/w = 4/2)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	12 ± 1	39.2 ± 3.4	6
<b>Landt, KW 1985 (d) pi.</b>	both (m/w = 4/2)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	12 ± 1	37.5 ± 3.3	6
<b>Lee, MJ 2016 (306)</b>	both (m/w = 45,8%/54,2%)	adolescents/adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.9 ± 1.3	34.9 ± 5.8	24
<b>Lehmann, R 1997 (a) bl. (384)</b>	both (m/w = 13/7)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.6 ± 1	41.22 ± 13.07	20
<b>Lehmann, R 1997 (b) pi.</b>	both (m/w = 13/7)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.5 ± 0.9	45.01 ± 13.17	20
<b>Matthys, D 1996 (307)</b>	both (m/w = 12/18)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	10 ± 0.3	32.5 ± 2.1	30
<b>McCarthy, O 2020 (385)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	6.8 ± 0.6	73.1 ± 3.8	16
<b>McKewen, MW 1999 (357)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.2 ± 1.2	50.3 ± 7.4	7
<b>Michaliszyn, SF 2009 (386)</b>	both (m/w = 60/49)	adolescents	other	other	8.7 ± 1.6	34.7 ± 8.9	109

<b>Moser, O 2017</b> (387)	both (m/w = 51/13)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.8 ± 1	37 ± 5	64
<b>Moser, O 2019</b> (358)	both (m/w = 5/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.2 ± 0.6	39 ± 12	9
<b>Moser, O 2018</b> <b>(1)</b> (308)	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.4 ± 0.6	52.49 ± 6.56	7
<b>Moser, O 2018</b> <b>(2)</b> (388)	both (m/w = 51/13)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.8 ± 1	37 ± 5	64
<b>Murray, FT</b> <b>1988</b> (309)	male	adults	other	other	12 ± 0.6	33.5 ± 2.6	8
<b>Nadeau, KJ</b> <b>2010</b> (395)	both (m/w = 6/6)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	8.65 ± 1.6	31.5 ± 7.6	12
<b>Nguyen, T</b> <b>2015 (a)</b> (310)	both (m/w = 5/3)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	7.4 ± 0.5	38.5 ± 5.8	8
<b>Nguyen, T</b> <b>2015 (b)</b>	both (m/w = 5/3)	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	11.1 ± 1	33.2 ± 5.6	8
<b>Niranjan, V</b> <b>1997 (a)</b> (311)	both (m/w = 7/2)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	5.6 ± 0.2	26.92 ± 2.56	9
<b>Niranjan, V</b> <b>1997 (b)</b>	both (m/w = 4/5)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.8 ± 0.5	22.78 ± 3.47	9
<b>Peltonen, JE</b> <b>2012</b> (275)	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.7 ± 0.7	34.7 ± 4.4	10
<b>Peltoniemi, P</b> <b>2001</b> (312)	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7 ± 0.3	45 ± 2	12
<b>Poortmans, JR</b> <b>1986 (a)</b> (313)	male	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	7.3 ± 0.3	40.6 ± 1.3	9
<b>Poortmans, JR</b> <b>1986 (b)</b>	male	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	11.4 ± 0.9	38.5 ± 1	8
<b>Raguso, CA</b> <b>1995</b> (314)	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8 ± 0.7	40.5 ± 2	7
<b>Reddy, R 2019</b> (254)	both (m/w = 4/6)	adults	treadmill	aerobic exercise	7.4 ± 1	46.8 ± 11.55	10
<b>Rigla, M 2000</b> <b>(a) bl.</b> (389)	both (m/w = 7/7)	adults	treadmill	aerobic exercise	6.5 ± 0.8	33.7 ± 7	14

<b>Rigla, M 2000 (b) pi.</b>	both (m/w = 7/7)	adults	treadmill	aerobic exercise	6.7 ± 1	38.5 ± 7.7	14
<b>Rigla, M 2001 (a) bl. (315)</b>	both (m/w = 7/7)	adults	other	other	6.5 ± 0.8	33.7 ± 7	14
<b>Rigla, M 2001 (b) pi.</b>	both (m/w = 7/7)	adults	other	other	6.7 ± 1	38.5 ± 7.7	14
<b>Rissanen, APE 2015 (316)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.4 ± 0.9	40 ± 3	7
<b>Rissanen, APE 2018 (a) bl. (317)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.3 ± 0.9	38 ± 4	8
<b>Rissanen, APE 2018 (b) pi.</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.5 ± 1.1	41 ± 3	8
<b>Roberts, TJ 2018 (1) (318)</b>	both (m/w = 29/11)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.7 ± 1.3	32 ± 10	40
<b>Roberts, TJ 2018 (2) (319)</b>	both (m/w = 13/7)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.1 ± 3.9	38 ± 9	20
<b>Roberts, TJ 2020 (320)</b>	both (m/w = 24/10)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.8 ± 1.3	33 ± 10	34
<b>Robitaille, M 2007 (321)</b>	both (m/w = 5/3)	adults	other	other	7.4 ± 0.4	42.9 ± 10.3	8
<b>Roche, DM 2008 (a) (390)</b>	male	adolescents	treadmill	aerobic exercise	9.4 ± 1	43.2 ± 7.3	15
<b>Roche, DM 2008 (b)</b>	female	adolescents	treadmill	aerobic exercise	9.8 ± 1.7	39.2 ± 9	14
<b>Roche, DM 2008 (c)</b>	both	adolescents	treadmill	aerobic exercise	9.6 ± 1.4	41.4 ± 8.2	29
<b>Rowland, TW 1992 (322)</b>	male	adolescents	cycle ergometry	aerobic exercise	11.3 ± 3	51.5 ± 5.8	11
<b>Roy-Fleming, A 2019 (359)</b>	both (m/w = 11/11)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.3 ± 1	32.6 ± 7.05	22
<b>Sandoval, DA 2004 (360)</b>	both (m/w = 14/13)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.8 ± 0.2	28 ± 2	27
<b>Schneider, SH 1992 (a) (391)</b>	both (m/w = 12/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	12.6 ± 0.8	26.6 ± 1.5	16

<b>Schneider, SH 1992 (b)</b>	both (m/w = 25/14)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	11.5 ± 0.6	35.4 ± 1.9	39
<b>Seeger, JPH 2011 (323)</b>	both (m/w = 4/5)	children	other	other	7.91 ± 0.63	44 ± 5.9	9
<b>Shetty, VB 2018 (361)</b>	both (m/w = 4/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8 ± 0.7	34.5 ± 10.9	8
<b>Singhvi, A 2014 (392)</b>	both (m/w = 47%/53%)	adolescents	treadmill	aerobic exercise	8.42 ± 0.9	46.6 ± 6.8	20
<b>Stettler, C 2005 (362)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.4 ± 0.7	44.9 ± 8	8
<b>Stewart, CJ 2017 (324)</b>	male	adults	other	other	7.4 ± 0.4	51.3 ± 2.2	10
<b>Tagougui, S (1a) 2015 (273)</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	6.6 ± 0.7	40.9 ± 9.3	11
<b>Tagougui, S (1b) 2015</b>	both (m/w = 7/5)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	9.1 ± 0.7	34.6 ± 7.2	12
<b>Tagougui, S (2a) 2015 (325)</b>	both (m/w = 7/1)	adults	other	other	6.8 ± 0.7	39.6 ± 8.5	8
<b>Tagougui, S (2b) 2015</b>	both (m/w = 6/4)	adults	other	other	9 ± 0,7	34.6 ± 7.1	10
<b>Tagougui, S 2020 (373)</b>	both (m/w = 20/10)	adolescents/adults	other	other	7.6 ± 1	38.9 ± 10.7	30
<b>Tonoli, C 2015 (326)</b>	both (m/w = 8/2)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.04 ± 0.23	52.5 ± 2.7	10
<b>Trigona, B 2010 (327)</b>	both (m/w = 17/15)	adolescents	treadmill	aerobic exercise	8.2 ± 0.21	45.5 ± 1.44	32
<b>Tuominen, JA 1997 (393)</b>	both (m/w = 6/1)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.7 ± 0.3	46 ± 1	7
<b>Turinese, I 2017 (328)</b>	both (m/w = 13/4)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.37 ± 0.13	28.1 ± 1.3	17
<b>Tuttle, KR 1988 (376)</b>	both (m/w = 8/5)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.8 ± 1.57	36.4 ± 5.93	13
<b>Valletta, JJ 2014 (394)</b>	both (m/w = 11/12)	adults	treadmill	aerobic exercise	7.7 ± 1.3	39.9 ± 8.4	23

<b>Veves, A 1997 (a)</b> (329)	both (m/w = 20/3)	adults	treadmill	aerobic exercise	8.3 ± 1.4	54 ± 8.1	23
<b>Veves, A 1997 (b)</b>	both (m/w = 4/3)	adults	treadmill	aerobic exercise	9.8 ± 1.2	42.2 ± 11.6	7
<b>Veves, A 1997 (c)</b>	both (m/w = 11/7)	adults	treadmill	aerobic exercise	8.9 ± 1.5	36.7 ± 9.6	5
<b>Waclawovsky, G 2016</b> (363)	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.7 ± 0.2	37.1 ± 1.4	14
<b>Wallberg-Henriksson, H 1982 (a) bl.</b> (364)	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	10.4 ± 0.7	42.08 ± 2.08	9
<b>Wallberg-Henriksson, H 1982 (b) pi.</b>	male	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	11.3 ± 0.5	45.32 ± 2.21	9
<b>Wallberg-Henriksson, H 1986 (a) bl.</b> (365)	female	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	10.4 ± 0.6	30.2 ± 2.1	6
<b>Wallberg-Henriksson, H 1986 (b) pi.</b>	female	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	10.4 ± 0.6	32.7 ± 2.1	6
<b>Wallberg-Henriksson, H 1986 (c) bl.</b>	female	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	10.6 ± 0.6	28 ± 0.8	7
<b>Wallberg-Henriksson, H 1986 (d) pi.</b>	female	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	10.6 ± 0.6	28 ± 0.8	7
<b>Wanke, T 1992</b> (330)	both (m/w = 31/5)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	9.2 ± 2.7	33.68 ± 0.71	36
<b>West, DJ 2011 (a)</b> (374)	both (m/w = 7/1)	adults	treadmill	aerobic exercise	8 ± 0.2	35.8 ± 0.6	8
<b>West, DJ 2011 (b)</b>	both (m/w = 7/1)	adults	treadmill	aerobic exercise	8 ± 0.2	34.6 ± 0.5	8

<b>Wilson, LC</b> <b>2017 (331)</b>	both (m/w = 12/11)	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	8.37 ± 3.71	32 ± 9	23
<b>Yardley, JE</b> <b>2012 (367)</b>	both (m/w = 10/2)	adolescents/adults	treadmill	aerobic exercise	7.1 ± 1.1	51.2 ± 10.8	12
<b>Yardley, JE</b> <b>2013 (1) (368)</b>	both (m/w = 10/2)	adults	treadmill	aerobic exercise	7.1 ± 1.1	51.2 ± 10.8	12
<b>Yardley, JE</b> <b>2013 (2) (369)</b>	both (m/w = 10/2)	adults	other	other	7.1 ± 1.1	51.2 ± 10.8	12
<b>Yardley, JE</b> <b>2013 (3a) (380)</b>	both		cycle ergometry/running	aerobic exercise	7.2 ± 1.2	46.4 ± 10.1	9
<b>Yardley, JE</b> <b>2013 (3b)</b>	both		cycle ergometry/running	aerobic exercise	7.3 ± 1.1	48.6 ± 7.8	10
<b>Zaharieva, DP</b> <b>2019 (370)</b>	both (m/w = 4/13)	adults	treadmill	aerobic exercise	6.5 ± 0.5	41.6 ± 5.9	17
<b>Zaharieva, DP</b> <b>2016 (375)</b>	both (m/w = 5/8)	adults	treadmill	aerobic exercise	7.4 ± 0.8	46.6 ± 12.7	13
<b>Zaharieva, DP</b> <b>2017 (371)</b>	both (m/w = 6/6)	adults	treadmill	aerobic exercise	7 ± 0.9	50.1 ± 13.7	12
<b>Zebrowska, A</b> <b>2018 (a) (332)</b>	undefined	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.2 ± 0.41	43.9 ± 7.8	14
<b>Zebrowska, A</b> <b>2018 (b)</b>	undefined	adults	cycle ergometry	aerobic exercise	7.2 ± 0.41	40.3 ± 7.3	14

### 3.3 Primäre Endpunkte

Für HbA<sub>1c</sub> ergab sich unter allen Werten ein gepoolter Mittelwert von 8,1% (95% CI; 7,9-8,3%). Das gepoolte Mittel für den relativen VO<sub>2max</sub> belief sich auf 38,5 ml/kg/min (range 37,3-39,6 ml/kg/min). Hierbei stellte sich heraus, dass der Betrag für VO<sub>2max</sub> in Studien mit HbA<sub>1c</sub> Werten von > 7,5% signifikant niedriger (36,9 vs 41,3 ml/kg/min) p<0,001) war als in Studien mit einem mittleren HbA<sub>1c</sub> von ≤ 7,5%. Sowohl für VO<sub>2max</sub> (I<sup>2</sup>=98,09%) als auch für HbA<sub>1c</sub> (I<sup>2</sup>=96,77%) wurde ein hohes Maß an Heterogenität zwischen den Studien festgestellt.

Der Koeffizient für die Pearson-Korrelation zwischen VO<sub>2max</sub> und HbA<sub>1c</sub> betrug r = -0,19 (p<0,001).

Bei den Meta-Regressionen ergab sich für den Zusammenhang zwischen der Effektgröße VO<sub>2max</sub> und HbA<sub>1c</sub> aus 186 Datensätzen ein Regressionskoeffizient von -1,46 (p=0,001; 95% CI: -2,35 bis -0,58). Das bedeutet, ein Anstieg des HbA<sub>1c</sub> von einem Prozentpunkt resultierte in einem Abfall der VO<sub>2max</sub> um 1,46 ml/kg/min. Dieser Zusammenhang wurde auch gewichtet nach Größe der Studienpopulation graphisch dargestellt.(Abbildung 4)

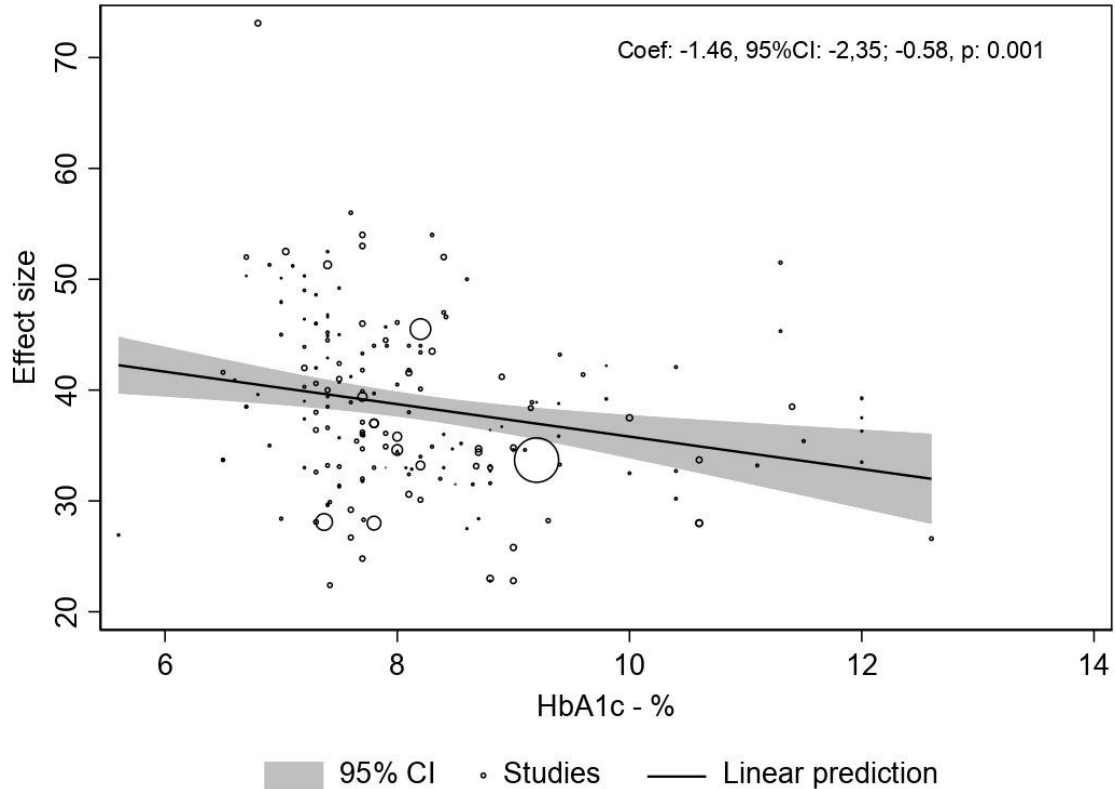


Abbildung 4: Meta-Regression-Plot für HbA<sub>1c</sub> und VO<sub>2max</sub>

Im Rahmen von multivariaten Meta-Regressionen wurde ein für Geschlecht, Altersgruppe und Sportart korrigierter Regressionskoeffizient ermittelt. Dieser belief sich auf -0,78, wies jedoch bei einem p-Wert von 0,049 nur knapp statistische Signifikanz auf.(Tabelle 8)

### 3.4 Subgruppen-Analyse

In der Meta-Analyse wurden Subgruppenanalysen für Geschlecht, Altersgruppe und Sportart durchgeführt. In Studien, an denen ausschließlich Männern teilnahmen, lag die durchschnittliche  $VO_{2max}$  mit 44,28 ml/kg/min am höchsten. Bei Studien mit ausnahmslos weiblicher Beteiligung lag sie bei 32,15 ml/kg/min, während sie bei Studien ohne Geschlechtertrennung 36,55 ml/kg/min betrug.(Tabelle 2)

**Tabelle 2:** Meta-Analyse -  $VO_{2max}$  nach Geschlecht

Geschlecht	$VO_{2max}$ (ml/kg/min)	95% Konfidenzintervall
<b>männlich</b>	44,28	41,97 – 46,6
<b>weiblich</b>	32,15	28,49 – 35,81
<b>beide</b>	36,55	35,37 – 37,73

Die Untersuchung nach Altersgruppen ergab ähnliche Werte für  $VO_{2max}$  in jedem Alter.(Tabelle 3)

**Tabelle 3:** Meta-Analyse -  $VO_{2max}$  nach Altersgruppe

Altersgruppe	$VO_{2max}$ (ml/kg/min)	95% Konfidenzintervall
<b>Jugendliche</b>	37,55	35,41 – 39,7
<b>Jugendliche/Erwachsene</b>	38,98	35,97 – 41,98
<b>Erwachsene</b>	38,56	37,0 – 40,12
<b>Andere</b>	38,36	33,8 – 42,91

Die Aufschlüsselung nach Sportart ergab die höchsten  $VO_{2max}$ -Werte für Ausdauersport am Laufband und die niedrigsten für Fahrradergometrie.(Tabelle 4)

**Tabelle 4:** Meta-Analyse -  $VO_{2max}$  nach Sportart

Sportart	$VO_{2max}$ (ml/kg/min)	95% Konfidenzintervall
<b>Fahrradergometrie</b>	36,88	35,54 – 38,22
<b>Laufband</b>	43,45	41,44 – 45,45
<b>Andere</b>	40,36	37,47 – 43,24
<b>Insgesamt</b>	38,45	37,31 – 39,58

### 3.4.1 Univariate Meta-Regressionen

Meta-Regressionen wurden für  $VO_{2max}$  in Abhängigkeit von den Subgruppen Geschlecht, Altersgruppe und Sportart durchgeführt.

Im Vergleich zu Studien ohne Geschlechtertrennung lag die  $VO_{2max}$  bei Studien mit ausschließlich Frauen im Mittel um 4,41 ml/kg/min niedriger. Im Gegensatz dazu lag die  $VO_{2max}$  bei Studien mit ausschließlich Männern im Mittel um 7,71 ml/kg/min höher als bei Studien ohne Geschlechtertrennung. Beide Regressionskoeffizienten zeigten hierbei statistische Signifikanz. (Tabelle 5)

**Tabelle 5:** Meta-Regressionen für  $VO_{2max}$  nach Geschlecht

Geschlecht	Regressionskoeffizient	p=	95% Konfidenzintervall
<b>weiblich</b>	-4,41	0,028	-8,34 – -0,47
<b>männlich</b>	7,71	<0,001	5,34 – 10,08

Die Analysen für  $VO_{2max}$  nach jeweilig Altersgruppe (Tabelle 6) und Sportart (Tabelle 7) zeigten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

**Tabelle 6:** Meta-Regressionen für  $VO_{2max}$  nach Altersgruppe

Altersgruppe	Regressionskoeffizient	p=	95% Konfidenzintervall
<b>Jugendliche</b>	-0,85	0,790	-7,08 – 5,39
<b>Jugendliche/Erwachsene</b>	0,6	0,861	-6,1 – 7,3
<b>Erwachsene</b>	0,16	0,958	-5,82 – 6,14

**Tabelle 7:** Meta-Regressionen für  $VO_{2max}$  nach Sportart

Sportart	Regressionskoeffizient	p=	95% Konfidenzintervall
<b>Fahrradergometrie</b>	-3,49	0,087	-7,48 – 0,50
<b>Laufband</b>	3,11	0,176	-1,39 – 7,61

### 3.4.2 Multivariate Meta-Regressionen

Des Weiteren konnten multivariate Analysen für  $VO_{2max}$  in Abhängigkeit von  $HbA_{1c}$ , Geschlecht, Altersgruppe und Sportart durchgeführt werden. (Tabelle 8)

Im Vergleich zu Studien ohne Geschlechtertrennung ließ sich für Studien mit ausschließlich Männern auch nach Anpassung für  $HbA_{1c}$ , Altersgruppe und Sportart eine statistisch signifikant höhere  $VO_{2max}$  ermitteln. Im Vergleich zur Gruppe der „anderen“ Sportarten lag die  $VO_{2max}$  bei der Fahrradergometrie nach Anpassung für  $HbA_{1c}$ , Geschlecht und Altersgruppe statistisch signifikant niedriger, während sie im Gegensatz dazu bei Laufen auf

dem Laufband statistisch signifikant höher lag als bei „anderen“ Sportarten. Bei weiblichem Geschlecht sowie bei allen Altersgruppen konnte in den multivariaten Meta-Regressionen kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit  $VO_{2max}$  erhoben werden.

**Tabelle 8:** Multivariate Meta-Regressionen

	Regressionskoeffizient	p=	95% Konfidenzintervall
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	-0,78	0,049	-1,56 bis -0,003
<b>Weiblich</b>	-2,42	0,176	-5,93 bis 1,09
<b>Männlich</b>	9,21	<0,001	7,03 bis 11,4
<b>Jugendliche</b>	-0,51	0,836	-5,36 bis 4,33
<b>Jugendliche/Erwachsene</b>	0,75	0,777	-4,43 bis 5,93
<b>Erwachsene</b>	-2,46	0,304	-7,15 bis 2,23
<b>Fahrradergometrie</b>	-3,84	0,024	-7,18 bis -0,5
<b>Laufband</b>	4,24	0,027	0,48 bis 8,0

## **4 Diskussion**

In diesem Review analysierten wir die publizierte Literatur hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen  $VO_{2max}$  und HbA<sub>1c</sub>. Wir gingen hierbei in der Nullhypothese von einem fehlenden und in der Alternativhypothese von einem negativen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern aus. In der Analyse bestätigte sich die Alternativhypothese zwar aus statistischer Sicht, allerdings zeigte sich der Zusammenhang mit einer Pearson-Korrelation von  $r = -0,19$  schwach ausgeprägt.

Unser Ergebnis, dass höhere Werte für HbA<sub>1c</sub> eine Verringerung der maximalen Sauerstoffaufnahme  $VO_{2max}$  zur Folge haben, stimmt mit Ergebnissen mehrerer Studien überein.(271)(272)(273) Im Gegensatz dazu zeigten Ebeling et al. einen positiven Zusammenhang zwischen beiden Parametern, wobei eine HbA<sub>1c</sub>-Erhöhung mit einer  $VO_{2max}$ -Erhöhung einherging (274), während andere Analysen keinen Zusammenhang darstellen konnten.(275)(276)(277)

## 4.1 Glykämische Kontrolle (HbA<sub>1c</sub>)

In der Zusammenschau der Werte ergab sich ein gepoolter mean-HbA<sub>1c</sub> von 8,1%. Die HbA<sub>1c</sub>-Werte wurden in unserer Arbeit zusätzlich in eine Kategorie > 7,5% sowie eine Kategorie ≤ 7,5% unterteilt. Der gepoolte mean-HbA<sub>1c</sub> würde somit in der Kategorie der höheren HbA<sub>1c</sub>-Werte liegen. Abgeleitet davon ist zu erwähnen, dass der HbA<sub>1c</sub> bei 120 Datensätzen bei über 7,5% liegt, während 67 Datensätze einen Wert von unter oder gleich 7,5% aufweisen. Das Alter der herangezogenen Studien könnte hier als Erklärung eine wichtige Rolle spielen. Von den 24 vor dem Jahr 2000 durchgeführten Studien weisen 31 der 40 Datensätze eine schlechte glykämische Kontrolle auf, die zum Teil weit über dem cut-off von 7,5% liegt. So weisen beispielsweise Studien von Murray (309), Rowland (322), und Wallberg-Henriksson et al. (364)(365) HbA<sub>1c</sub>-Werte zwischen 10 und 12% auf. Mitentscheidender Faktor hierfür könnte zum einen sein, dass erste Zielwerte für HbA<sub>1c</sub> erst nach Publikation der DCCT-Studie im Jahr 1993 (205) festgelegt und aufgrund fehlender Standardisierung in der HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung auch danach nur schleppend umgesetzt wurden.(396) Zum Anderen könnten die im Vergleich limitierten therapeutischen Möglichkeiten hinsichtlich CSII-Therapie und CGM-Systemen ursächlich sein.(380)(1)

Allgemein stellt sich die Frage, ob der HbA<sub>1c</sub> per se als Maß für die glykämische Kontrolle im Zusammenhang mit Sport geeignet ist. In Meta-Analysen durch Yardley et al. (397) und Wu et al. (398) wurde eine signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub> durch Sport beschrieben, welche in erster Linie von der zeitlichen Regelmäßigkeit und Dauer der Sporeinheit abhängig war. Hierbei zeigt sich allerdings, dass der HbA<sub>1c</sub> als Parameter für glykämische Kontrolle eine hohe Latenz besitzt und erst spät auf BG-Änderungen reagiert sowie keine Aussagen zur BG-Variabilität zulässt.(263) Die Glukosevariabilität und allgemeine TIR könnten bessere Ansätze zur Kontrolle sein, da hierbei Schwankungen der BG besser verfolgt werden können und sich die Werte der TIR gegenüber dem HbA<sub>1c</sub> dynamischer zeigen.(135)(399) Zwar ist es für inaktive Menschen mit T1DM möglich, eine gute glykämische Kontrolle zu erreichen, jedoch kann diese weiterhin von hyper- und hypoglykämien Entgleisungen geprägt sein. Bei sportlich aktiven Menschen mit T1DM liegt der Durchschnitt der BG zwar aktuell noch oft höher, jedoch verbessert sich auf Dauer auch die BG-Variabilität, was folglich zu einer Verbesserung der TIR führt.(254) Zusätzlich fehlt bei einem inaktiven Lebensstil der positive Aspekt des Sportes (229)(230), welcher den HbA<sub>1c</sub> als unmittelbaren und direkten Parameter für glykämische Kontrolle in und um den Sport relativiert, da er den Effekt körperlicher Aktivität und Inaktivität nicht berücksichtigt.

## 4.2 Maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ )

Ein erwähnenswerter Punkt hinsichtlich der Analysen zur maximalen Sauerstoffaufnahme ist, dass in unseren Ergebnissen die Fahrradergometrie im Vergleich zu anderen Sportarten die niedrigste  $VO_{2max}$  zeigte. Da jedoch die meisten inkludierten Studien mit Fahrradergometrie arbeiteten (132 von 187 Datensätzen), vereint diese Gruppe auch die größte Proband\*innenzahl und unterliegt somit einer Vielzahl von Einflussfaktoren. Hierzu zählen zum Beispiel unterschiedliche Fitness-Levels sowie starke Altersschwankungen der Proband\*innen bei Fahrradergometrie, die bei den anderen Sportarten mit geringerer Proband\*innenzahl einen möglicherweise weniger starken Effekt auf das Ergebnis haben.

Durch die Stratifizierung nach Geschlecht zeigte sich für Frauen eine deutlich niedrigere  $VO_{2max}$  (32,2 ml/kg/min) als für Männer (44,3 ml/kg/min). Dieser allgemein bestehende, geschlechtsabhängige Unterschied konnte bereits in anderen Studien nachgewiesen werden (400)(401) und liegt gemäß der Literatur unter anderem darin begründet, dass bei Frauen physiologisch ein geringeres zirkulierendes Blutvolumen und dadurch ein niedrigeres HZV vorliegt.(402)(401) Es sollte aber erwähnt werden, dass in unserem Fall deutlich weniger Datensätze für Frauen zur Verfügung standen als für Männer. Insgesamt waren 46 Datensätze für Männer verfügbar und 13 Datensätze für Frauen. Des Weiteren handelte es sich bei den Athlet\*innen in den einzelnen Studien fast ausschließlich um Männer (385)(357)(271), wodurch der bereits bestehende Geschlechterunterschied für  $VO_{2max}$  noch zusätzlich verstärkt worden sein könnte.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die  $VO_{2max}$  ist die Spannweite der Altersgruppe „adults“, da hierbei, anders als bei Jugendlichen, ein deutlich größerer Altersunterschied zwischen Proband\*innen vorliegen kann. Zwar zeigte unsere Analyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Altersgruppe und der  $VO_{2max}$ , jedoch erfolgte eine Unterteilung in erster Linie im Bereich der Minderjährigen (<18 Jahre), während Proband\*innen über 18 Jahren allgemein in der Gruppe der Erwachsenen zusammengefasst wurden. Schneider et al. unterteilten in ihrer Studie die Proband\*innen nach Alter in eine Gruppe über und eine unter 40 Jahren, wobei auffiel, dass die jüngere Gruppe eine höhere  $VO_{2max}$  erreichte als die ältere.(391) In Studien mit Proband\*innen ohne T1DM konnten ebenfalls bei jüngeren Erwachsenen höhere  $VO_{2max}$ -Werte nachgewiesen werden als bei Älteren.(403)(404)(405) Franzoni et al. unterschieden innerhalb der Altersgruppen zusätzlich zwischen sportlich aktiven und inaktiven Proband\*innen, wobei sich auch hier die jeweiligen  $VO_{2max}$ -Werte jüngerer und älterer Erwachsener im gleichen Verhältnis

darstellten.(403) Angesichts dessen, dass derartige Beobachtungen also bereits sowohl bei Menschen mit als auch ohne T1DM gemacht werden konnten, stellt sich die Frage, ob auch in unserer Analyse eine weitere Unterteilung in jüngere und ältere Erwachsene präzisere Ergebnisse liefern hätte können.

### **4.3 Einfluss von HbA<sub>1c</sub> auf VO<sub>2max</sub>**

Unser primärer Endpunkt bezieht sich auf die Analyse, ob und inwiefern eine Veränderung des HbA<sub>1c</sub> Einfluss auf die VO<sub>2max</sub> hat. Wir gingen hierbei davon aus, dass eine Erhöhung des HbA<sub>1c</sub> eine Reduktion der VO<sub>2max</sub> nach sich zieht. Die Annahme eines negativen Zusammenhanges stützt sich darauf, dass die VO<sub>2max</sub>, wie eingangs bereits erwähnt, einer Reihe von Einflussfaktoren unterliegt. Ein wesentlicher Faktor ist hierbei das HZV. Dieses kann bei T1DM durch teils subklinisch verlaufende Veränderungen am Herzen beeinträchtigt werden, ohne dass hierzu bereits eine Diagnose besteht.(406) So führen erhöhte BG-Spiegel im Zuge der Hyperglykämie zu einer vermehrten Bildung der oben angeführten AGE, welche in weiterer Folge Veränderungen am Herzmuskel bedingen können.(212)(214) Daraus abgeleitet kann sich auf Dauer eine Reduktion des HZV durch progressive Myokardfibrose einstellen.(219)(214) Diese führt dazu, dass die Elastizität sowie Füllkapazität des Herzens in der Diastole abnimmt.(221) Gusso et al. beschrieben diesen Effekt des reduzierten HZV auch im Zusammenhang mit Sport.(272) Da die VO<sub>2max</sub> mit bis zu 85% am meisten durch das HZV beeinflusst wird (265), kann hierbei der dauerhafte Effekt der Hyperglykämie als kausal für deren Reduktion angenommen werden. Tagougui et al. beschreiben außerdem die Annahme von schlechterer O<sub>2</sub>-Abgabe im Gewebe bei erhöhtem HbA<sub>1c</sub> durch eine höhere Bindungsaffinität von glykiertem Hämoglobin an O<sub>2</sub>, was wiederum eine reduzierte VO<sub>2max</sub> bedingen könnte.(273)

Um nun diese Annahme hinsichtlich des Zusammenhangs von VO<sub>2max</sub> und HbA<sub>1c</sub> zu prüfen, wurden mehrere Analysen durchgeführt.

In der Meta-Analyse nach HbA<sub>1c</sub>-Kategorien konnte hierbei gezeigt werden, dass Studien, in denen der HbA<sub>1c</sub> bei  $\leq 7,5\%$  liegt, eine höhere VO<sub>2max</sub> (41,3 ml/kg/min) aufweisen als Studien mit einem HbA<sub>1c</sub>  $> 7,5\%$  (VO<sub>2max</sub> = 36,9 ml/kg/min). Ein statistisch signifikanter Pearson-Korrelationskoeffizient von  $r = -0,19$  ( $p < 0,001$ ) und ein Meta-Regressionskoeffizient von  $-1,46$  ( $p = 0,001$ ) zeigten einen entsprechenden Zusammenhang. Ein niedrigerer HbA<sub>1c</sub> korrelierte somit mit einer höheren VO<sub>2max</sub>. Dies entspricht den Aussagen von mehreren Arbeiten, die diesen Zusammenhang bereits in klinischen Studien dargestellt hatten.(271)(272)(273)

Trotz der statistischen Signifikanz unserer Ergebnisse sollten Aussagekraft und klinische Relevanz, die sich aus diesem Zusammenhang ergeben, aus mehrerlei Gründen mit Bedacht beurteilt werden:

Die Pearson-Korrelation beschreibt allgemein die Stärke eines entweder positiven oder negativen linearen Zusammenhangs, wobei diese Stärke steigt, je näher sich das Ergebnis an den Randbereich von -1 bis +1 annähert.(407) Das Erreichen von  $r = +/- 1$  beschreibt einen perfekt linearen Zusammenhang, während bei  $r = 0$  kein linearer Zusammenhang existiert.(407) Der Pearson-Koeffizient zeigt in unserem Fall mit  $r = -0,19$  einen negativ linearen Zusammenhang, die Stärke dieser Korrelation ist jedoch gering ausgeprägt.

Die Meta-Regressionen sind so zu interpretieren, dass bei einem Anstieg des HbA<sub>1c</sub> um 1% der Wert für die VO<sub>2max</sub> um 1,46 ml/kg/min abfällt. Da der HbA<sub>1c</sub> je nach Ausgangslage realistischweise nur um wenige Prozentpunkte gesenkt werden kann, ist somit nur eine eher geringe Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme möglich. Ob diese von Betroffenen in Form einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit wahrgenommen werden kann, ist fraglich.

Um eine solche Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme zu erreichen, ist ein regelmäßiges Maß an sportlicher Betätigung notwendig (408)(409), was wiederum ein individuelles Glukosemanagement bei Sport für Menschen mit T1DM erfordert.(1) So ist vermehrte körperliche Aktivität bei T1DM in vielen Fällen begleitet von einer konsekutiven Erhöhung der BG, welche häufig aus Angst vor einer Hypoglykämie durch Betroffene toleriert wird.(262) Zusätzlich werden von manchen Sportler\*innen mit T1DM KH gezielt rund um oder während Sporteinheiten zugeführt, um die BG artifiziell hochzuhalten und einen schnellen Abfall zu verhindern.(410) Additiv dazu kann dieser hyperglykämie Zustand durch eine präemptiv reduzierte Insulinapplikation persistieren.(410) Das Ausmaß dieser Gegenmaßnahmen zum Schutz vor Hypoglykämien ist individuell, je nach Sportler\*in und Sportpensum, sehr verschieden, kann jedoch auf Kosten einer besseren glykämischen Kontrolle, gemessen anhand des HbA<sub>1c</sub>, gehen.(1)(104)(372) Es stellt sich hierbei die Frage, ob sich ein erhöhter HbA<sub>1c</sub> per se als Indikator für eine schlechtere VO<sub>2max</sub> eignet, da sportlich aktive Menschen mit T1DM trotz zum Teil erhöhter HbA<sub>1c</sub>-Werte hohe VO<sub>2max</sub>-Werte erreichen können.(274)(372) Diese Erhöhung der VO<sub>2max</sub> und das erhöhte Maß an körperlicher Betätigung wiederum gehen allgemein mit einem positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risikoprofil einher.(1)(253)(205) Aus diesem Grund könnte, wie oben bereits erwähnt, gerade für sportlich aktive Menschen mit T1DM die Quantifizierung der

glykämischen Kontrolle mittels anderer Parameter, wie etwa der TIR oder der Glukose-Variabilität, sinnvoll sein.(410)

#### **4.4 Limitationen der Arbeit**

Ein wichtiger limitierender Faktor unserer Analyse ist das hohe Maß an Heterogenität zwischen den inkludierten Studien. Die große Anzahl an inkludierten Datensätzen (n=187) führt zwar im positiven Sinne zu einer hohen statistischen Power, aufgrund der ausgeprägten Heterogenität ist allerdings dennoch Vorsicht bei der Interpretation der Daten geboten. Es finden sich große Unterschiede in Aspekten wie beispielsweise Studiendesign und -typ, Proband\*innenzahlen sowie Alter der einzelnen Studien. Gerade Letzteres könnte ein relevanter einflussnehmender Faktor für die dargestellten Ergebnisse sein. Einige der inkludierten Studien wurden bereits vor mehr als 20 Jahren durchgeführt, wobei es in der Zwischenzeit erhebliche Fortschritte in den therapeutischen Möglichkeiten gab, insbesondere durch Weiterentwicklungen im Bereich von CGM und CSII-Therapie.(380)(1) Direkte Vergleiche, vor allem hinsichtlich glykämischer Kontrolle, könnten hierdurch ein verzerrtes Bild liefern. Außerdem haben sich auch die Ansprüche hinsichtlich der Qualitätssicherung für klinische Studien seither stark verändert, weswegen durch versteckte oder nicht ausreichend im Fulltext beschriebene Bias-Quellen ein Risiko für Verzerrung der Ergebnisse entstehen könnte.

Des Weiteren wurden die in den Analysen untersuchten Proband\*innengruppen nicht nach Fitness-Levels unterteilt, wodurch inaktive mit sportlich aktiven Proband\*innengruppen (274) und sogar professionellen Athlet\*innen (385) kombiniert ausgewertet wurden. Durch dies könnte der jeweilige Effekt dieser gegensätzlichen Gruppen stärkere Effekte in unseren Analysen verschleiern.

#### **4.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in unserer Analyse hinsichtlich unseres primären Endpunktes ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen  $VO_{2max}$  und  $HbA_{1c}$  dargestellt werden konnte. Aufgrund der schwachen Pearson-Korrelation und der geringen Effektgröße in den Meta-Regressionen kann allerdings nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis ausgegangen werden.

Künftig könnten weitere Analysen sinnvoll sein, um dezidierte Aussagen zum Effekt für Therapieentscheidungen und im Umgang mit T1DM treffen zu können. So könnte, wie oben erwähnt, eine weitere Unterteilung der in unserer Arbeit involvierten Studien und

Proband\*innengruppen nach Fitness-Level und zusätzlichen Altersgruppen (jüngere und ältere Erwachsene) ergänzende Informationen liefern.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 May 1;5(5):377–90.
2. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:302–25.
3. Faulkner MS, Michaliszyn SF, Hepworth JT. A personalized approach to exercise promotion in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(3):166–74.
4. Shah VN, Grimsmann JM, Foster NC, Dost A, Miller KM, Pavel M, et al. Undertreatment of cardiovascular risk factors in the type 1 diabetes exchange clinic network (United States) and the prospective diabetes follow-up (Germany/Austria) registries. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(9):1577–85.
5. McCarthy MM, Funk M, Grey M. Cardiovascular health in adults with type 1 diabetes. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2016;91:138–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.08.019>
6. Weykamp C. HbA1c: A review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med.* 2013;33(6):393–400.
7. Snell PG, Stray-Gundersen J, Levine BD, Hawkins MN, Raven PB. Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(1):103–7.
8. Karamanou M. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes.* 2016;7(1):1.
9. Schadewaldt, Hans; Engelhardt D ed. *The History of Diabetes mellitus/Diabetes its medical and cultural history.* Springer Verlag, Berlin Heidelb. 1989;
10. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res.* 2014;140(November):579–81.
11. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(January):S8–16.
12. Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(1):e1–8.
13. Dimitriadis G, Mitron P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(SUPPL. 1):52–9.
14. Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: Traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2012;13(6):383–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3351>
15. Adeghate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1084:1–29.
16. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011;94(3):311–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>
17. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022;183:109119. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
18. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10085):2239–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
19. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al.

- Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;103(2):206–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.007>
20. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;18(2):104–9.
  21. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2007;298(22):2654–64.
  22. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10027):1513–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
  23. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017;128:40–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
  24. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(1):181–5.
  25. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(9):899–909.
  26. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9677):1773–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5)
  27. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Fard HH, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: A systematic review and meta-analysis. *Heal Promot Perspect*. 2020;10(2):98–115.
  28. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481–97.
  29. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2014;42(12):698–702. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.09.007>
  30. Karvonen M, Maarit V-K, Elena M, Ingrid L, Ronald L, Jaakko T. Incidence of Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516–26.
  31. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: A systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15(1).
  32. Daniel Longnecker M. Anatomy and Histology of the Pancreas Daniel. *Pancreapedia*. 2014;1:1–26.
  33. Dolenšek J, Rupnik MS, Stožer A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*. 2015;7(1).
  34. Bockman D. E. Anatomy of the pancreas. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*; 1993.
  35. Leung PS. Overview of the pancreas. *Adv Exp Med Biol*. 2010;690:3–12.
  36. Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(5):517–22.
  37. Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA. Development of the human pancreas and its vasculature — An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Ann Anat* [Internet]. 2019;221:115–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.09.008>
  38. Röder P V., Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp*

- Mol Med. 2016;48(December 2015):e219.
39. Bakhti M, Böttcher A, Lickert H. Modelling the endocrine pancreas in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(3):155–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0132-z>
  40. Piper K, Brickwood S, Turnpenny LW, Cameron IT, Ball SG, Wilson DI, et al. Beta cell differentiation during early human pancreas development. *J Endocrinol*. 2004;181(1):11–23.
  41. Norio Okada, Ryosaburo Takaki MK. Histologic and immunofluorescent studies on the site of origin of glucagon in mammalian pancreas. *J Histochem Cytochem*.
  42. Schönfeld J v., Goebell H, Mütter MK. The islet-acinar axis of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1994;16(2–3):131–40.
  43. Andralojc KM, Mercalli A, Nowak KW, Albarello L, Calcagno R, Luzi L, et al. Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas. *Diabetologia*. 2009;52(3):486–93.
  44. Rahier J, Wallon J, Henquin JC. Cell populations in the endocrine pancreas of human neonates and infants. *Diabetologia*. 1981;20(5):540–6.
  45. Ionescu-Tirgoviste C, Gagniuc PA, Gubceac E, Mardare L, Popescu I, Dima S, et al. A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5:1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep14634>
  46. Wang X, Misawa R, Zielinski MC, Cowen P, Jo J, Periwai V, et al. Regional Differences in Islet Distribution in the Human Pancreas - Preferential Beta-Cell Loss in the Head Region in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2013;8(6):1–9.
  47. Malaisse-Lagae F, Stefan Y, Cox J, Perrelet A, Orci L. Identification of a lobe in the adult human pancreas rich in pancreatic polypeptide. *Diabetologia*. 1979;17(6):361–5.
  48. Vakilian M, Tahamtani Y, Ghaedi K. A review on insulin trafficking and exocytosis. *Gene* [Internet]. 2019;706:52–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.063>
  49. Atkinson MA, Maclaren NK. Islet cell autoantigens in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1608–16.
  50. Kasai H, Hatakeyama H, Ohno M, Takahashi N. Exocytosis in islet  $\beta$ -cells. *Islets of Langerhans*, Second Edition. 2015. 475–510 p.
  51. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: Supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol*. 2011;47(1).
  52. Dimitriadis GD, Leighton B, Parry-Billings M, West D, Newsholme EA. Effect of hypothyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat. *Biochem J*. 1989;257(2):369–73.
  53. Shepherd PR, Kahn BB. GLUCOSE TRANSPORTERS AND INSULIN ACTION. *N Engl J Med*. 1999;341(4):248–57.
  54. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–223.
  55. Coggins M, Lindner J, Rattigan S, Jahn L, Fasy E, Kaul S, et al. Muscle Perfusion by Capillary Recruitment. *Diabetes*. 2001;50(December):2682–90.
  56. Göke B. Islet cell function:  $\alpha$  and  $\beta$  cells - Partners towards normoglycaemia. *Int J Clin Pract*. 2008;62(SUPPL. 159):2–7.
  57. Franklin I, Gromada J, Gjinovci A, Theander S, Wollheim CB. Glucagon Release. *Diabetes*. 2005;54(June):808–1815.
  58. Taborsky GJ. The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(6):1338–44.
  59. Gylfe E, Gilon P. Glucose regulation of glucagon secretion. *Diabetes Res Clin Pract*

- [Internet]. 2014;103(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.019>
60. Ahren B, Veith RC, Taborsky GJ. Sympathetic nerve stimulation versus pancreatic norepinephrine infusion in the dog: 1) effects on basal release of insulin and glucagon. *Endocrinology*. 1987;121(1):323–31.
  61. Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, Cherrington AD. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(SUPPL. 1):118–25.
  62. Hauge-Evans AC, King AJ, Carmignac D, Richardson CC, Robinson ICAF, Low MJ, et al. Somatostatin secreted by islet  $\delta$ -cells fulfills multiple roles as a paracrine regulator of islet function. *Diabetes*. 2009;58(2):403–11.
  63. Katsuura G, Asakawa A, Inui A. Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. *Peptides*. 2002;23(2):323–9.
  64. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab*. 2015;4(6):437–60.
  65. Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Patrie JT, Harrell FE, Clasey JL, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):601–11.
  66. Takaya, Kazuhiko; Ariyasu H. Ghrelin Strongly Stimulates Growth Hormone Release in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;
  67. Granata R, Settanni F, Biancone L, Trovato L, Nano R, Bertuzzi F, et al. Acylated and unacylated ghrelin promote proliferation and inhibit apoptosis of pancreatic  $\beta$ -cells and human islets: Involvement of 3',5'-cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, extracellular signal-regulated kinase 1/2, and phosphatidylinositol. *Endocrinology*. 2007;148(2):512–29.
  68. Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, et al. Sequence and Structure of a Human Glucose Transporter. 1985;(13).
  69. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev*. 2016;8(1):5–9.
  70. Tero R, Fukumoto K, Motegi T, Yoshida M, Niwano M, Hirano-Iwata A. Formation of Cell Membrane Component Domains in Artificial Lipid Bilayer OPEN. *Sci Rep* | [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 14];7:17905. Available from: [www.nature.com/scientificreports/](http://www.nature.com/scientificreports/)
  71. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2010;298(2):141–5.
  72. Wood IS, Trayhurn P. Horizons in Nutritional Science Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. 2021 [cited 2021 Dec 14]; Available from: <https://doi.org/10.1079/BJN2002763>
  73. Holland C, Givens V, Smoller BR. Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipidica. *J Cutan Pathol*. 2001;28(6):287–90.
  74. Bondy CA, Lee WH, Zhou J. Ontogeny and cellular distribution of brain glucose transporter gene expression. *Mol Cell Neurosci*. 1992;3(4):305–14.
  75. Marty N, Dallaporta M, Thorens B. REVIEWS Brain Glucose Sensing , Counterregulation , and. *Physiology*. 2007;22:241–51.
  76. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2020;472(9):1299–343.
  77. Mantych GJ, Devaskar SU, James DE, M DNGJ. Glucose Transporter and Characterization Isoform in Human Brain. *Endocrinology*. 1992;131(3):1270–8.
  78. Simpson IA, Dwyer D, Malide D, Moley KH, Travis A, Vannucci SJ. The facilitative

- glucose transporter GLUT3: 20 Years of distinction. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2008;295(2):242–53.
79. Huang S, Czech MP. The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metab.* 2007;5(4):237–52.
  80. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JFP, Dufresne SD, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1999;277(4 40-4):733–41.
  81. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes.* 1965;14(10):619–33.
  82. Toren E, Burnette KLS, Banerjee RR, Hunter CS, Tse HM. Partners in Crime: Beta-Cells and Autoimmune Responses Complicit in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Front Immunol.* 2021 Oct 7;12:4029.
  83. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9911):69–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
  84. Zhang Y, Bandala-Sanchez E, Harrison LC. Revisiting regulatory T cells in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(4):271–8.
  85. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 2016;60(3):275–301.
  86. Scott McComb;Thiriot Aude;Akache Bassel;Krishnan Lakshmi;Stark Felicity. Chapter 1. Introduction to the Immune Response. *Methods Mol Biol.* 2019;
  87. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* [Internet]. 2010;11(1):7–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1818>
  88. Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells - A brief history and perspective. *Eur J Immunol.* 2007;37(SUPPL. 1):116–23.
  89. Khan U, Ghazanfar H. T Lymphocytes and Autoimmunity [Internet]. Vol. 341, *International Review of Cell and Molecular Biology.* Elsevier Ltd; 2018. 125–168 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.008>
  90. Wu DJ, Adamopoulos IE. Autophagy and autoimmunity. *Clin Immunol* [Internet]. 2017;176:55–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2017.01.007>
  91. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: The 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes.* 1999;48(3):460–8.
  92. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2015;58(5):980–7.
  93. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;309(23):2473–9.
  94. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3:1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
  95. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10035):2340–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4)
  96. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016;12(3):154–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.218>
  97. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: Interplay between

- enterovirus and host. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2010;6(5):279–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.27>
98. Kiess W, Kapellen T, Galler A, Schmidt A, Raile K. Ätiopathogenese Des Diabetes Mellitus Typ 1. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2001;149(7):641–9.
  99. Nauck M, Petermann A, Müller-wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R. Definition , Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus Definition des Diabetes Mellitus Gestationsdiabetes Klassifikation Diagnosekriterien des Diabetes mellitus Diagnostisches Vorgehen Vorgehen bei Messergebnissen in der Nähe der Diagnosekriter. Thieme. 2017;12(Suppl 2):94–100.
  100. Contreras CM, Gutiérrez-García AG. Cognitive impairment in diabetes and poor glucose utilization in the intracellular neural milieu. *Med Hypotheses* [Internet]. 2017;104:160–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2017.06.007>
  101. Gerich JE. Glucose Counterregulation and Its Impact on Diabetes Mellitus. 1988;37(July).
  102. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(37):16009–12.
  103. Brunicardi FC, Kleinman R, Moldovan S, Nguyen THL, Watt PC, Walsh J, et al. Immunoneutralization of somatostatin, insulin, and glucagon causes alterations in islet cell secretion in the isolated perfused human pancreas. *Pancreas*. 2001;23(3):302–8.
  104. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). *Compr Physiol*. 2013;3(3):1309–36.
  105. Poznyak A, Grechko A V., Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1–13.
  106. Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2016;95:268–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020>
  107. Jerreat L. Managing diabetic ketoacidosis. *Nurs Stand*. 2010;24(34).
  108. German Diabetes Association. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes [Management of type 1 diabetes]. 2018;(AWMF-Registernummer: 057-013):1–105. Available from: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf)
  109. Castellanos L, Tuffaha M, Koren D, Levitsky LL. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2020;22(4):357–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00397-0>
  110. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(January):S14–31.
  111. Lapolla A, Molin L, Traldi P. Protein glycation in diabetes as determined by mass spectrometry. *Int J Endocrinol*. 2013;2013.
  112. Muralidharan M, Bhat V, Mandal AK. Structural analysis of glycated human hemoglobin using native mass spectrometry. *FEBS J*. 2020;287(6):1247–54.
  113. Care D, Suppl SS. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(January):S66–76.
  114. Bozkaya, Giray; Ozgu, Emrah; Karaca B. The association between estimated average glucose levels and fasting plasma glucose levels. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;
  115. O’Carroll-Lolait A, Urwin A, Doughty I, Schofield J, Thabit H, Leelarathna L. Trends in HbA1c and other biochemical outcomes of individuals with newly diagnosed type

- 1 diabetes. *Ir J Med Sci.* 2021;190(3):999–1004.
116. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes -causes, effects and coping strategies. *Diabetes, Obes Metab.* 2007;9(6):799–812.
  117. Simon MC, Pham MN, Schloot NC. Biomarker und Typ-1-Diabetes. *Diabetologie.* 2012;8(1):11–7.
  118. Johansen K, Svendsen PA, Lørup B. Variations in renal threshold for glucose in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1984;26(3):180–2.
  119. Laffel\* L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;
  120. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of jdrf, the endocrine society, and the American diabetes association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964–74.
  121. Martens PJ, Gysemans C, Mathieu C. Arresting or curing type 1 diabetes: An elusive goal, but closing the gap. *J Endocrinol.* 2021;249(2):T1–11.
  122. Gorus FK, Keymeulen B, Veld PAIT, Pipeleers DG. Predictors of progression to Type 1 diabetes: Preparing for immune interventions in the preclinical disease phase. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(12):1173–83.
  123. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018;9(2):449–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0384-6>
  124. Goldner MG. History of insulin. *Ann Intern Med.* 1972;76(2):329–30.
  125. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 Years of Insulin: Celebrating the Past, Present and Future of Diabetes Therapy. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(7):1154–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01418-2>
  126. Mazur A. Why were “starvation diets” promoted for diabetes in the pre-insulin period? *Nutr J.* 2011;10(1):1–9.
  127. Cammidge PJ. The treatment of diabetes mellitus. *Br Med J.* 1915;1(2842):1068.
  128. Louis S, G Banting BF, Best H, No B. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine THE INTERNAL SECRETION OF THE PANCREAS\**.
  129. Diem P. Die entdeckung des insulins. *Ther Umschau.* 2020;
  130. Tibaldi JM. Evolution of insulin: From human to analog. *Am J Med* [Internet]. 2014;127(10):S25–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.005>
  131. Care D, Suppl SS. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(January):S125–43.
  132. Ahmad K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. *J Tradit Chinese Med* [Internet]. 2014;34(2):234–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272\(14\)60084-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272(14)60084-4)
  133. Stracke, H.; Federlin K. Insulin-Therapie mit einem neuen Injektionsgerät: Erfahrungen bei 36 Typ-I-Diabetikern. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 1987;
  134. King A, Armstrong D. Basal Bolus Dosing: A Clinical Experience. *Curr Diabetes Rev.* 2005;1(2):215–20.
  135. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. Correction to: The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (*Diabetologia*, (2021), 64, 12, (2609-2652), 10.1007/s00125-021-05568-3). *Diabetologia.* 2022;65(1):255.
  136. Kruger DF, Novak LM. Role of ultrafast-acting insulin analogues in the management of diabetes. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2019;31(9):537–48.
  137. Heinemann L. Finger pricking and pain: A never ending story. *J Diabetes Sci Technol.*

- 2008;2(5):919–21.
138. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10205):1265–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31142-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31142-0)
  139. Adolfsson P, Parkin CG, Thomas A, Krinelke LG. Selecting the appropriate continuous glucose monitoring system - A practical approach. *Eur Endocrinol*. 2018 Mar 1;14(1):24–9.
  140. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* [Internet]. 2021;58(4):401–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01589-3>
  141. Ziegler R, von Sengbusch S, Kröger J, Schubert O, Werkmeister P, Deiss D, et al. Therapy Adjustments Based on Trend Arrows Using Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):763–73.
  142. Bianchi C, Aragona M, Rodia C, Baronti W, de Gennaro G, Bertolotto A, et al. Freestyle Libre trend arrows for the management of adults with insulin-treated diabetes: A practical approach. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2019;33(1):6–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.012>
  143. Elbarbary N, Moser O, Al yaarubi S, Alsaffar H, Al Shaikh A, Ajjan RA, et al. Use of continuous glucose monitoring trend arrows in the younger population with type 1 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2021;18(6):1–12.
  144. Hirsch IB, Nardacci E, Verderese CA. Flash continuous glucose monitoring: Implications for use of continuous data in daily diabetes management. *Diabetes Spectr*. 2019;32(4):355–67.
  145. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):893–902.
  146. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(23):2388–96.
  147. Rodolfo J. Galindo; Beck Roy W.; Scioscia, Maria F.; Umpierrez, Guillermo E.; Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. 2020;1–36.
  148. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47(2):153–63.
  149. Galindo RJ, Aleppo G. Continuous glucose monitoring: The achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;170:108502. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108502>
  150. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91(9):1224–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.012>
  151. Pickup JC. clinical therapeutics Insulin-Pump Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) SHIRP. 2012;
  152. Revital Nimri, MD, 1\* Judith Nir, MD, 1 and Moshe Phillip, MD1 2, Background: Insulin pump therapy. 2019;
  153. Kelly P. Achieving effective glycaemic control using an insulin micro-pump. *Br J Community Nurs*. 2017;22(2):66–76.

154. Klinkert C, Bachran R, Heidtmann B, Grabert M, Holl RW. Age-specific characteristics of the basal insulin-rate for pediatric patients on CSII. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(2):118–22.
155. Trevitt S, Simpson S, Wood A. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes: What Systems Are in Development? *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(3):714–23.
156. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D SJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections for type 1 diabetes. *Cochrane Collab*.
157. Fuchs J, Hovorka R. Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2020;0(0):707–20. Available from: <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1784724>
158. Bahrmann A, Bahrmann P, Baumann J, Bauer J, Brückel E, Dreyer M, et al. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetol und Stoffwechsel*. 2018;13(05):423–89.
159. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(19):1926–7.
160. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):597–609.
161. Meng H, Zhang A, Liang Y, Hao J, Zhang X, Lu J. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(4).
162. Roth JD, Maier H, Chen S, Roland BL. Implications of Amylin Receptor Agonism. *Arch Neurol*. 2009;66(3):306–10.
163. Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, Shen L, Ruggles JA, Maggs DG, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(4):724–30.
164. Ratner RE, Want LL, Fineman MS, Velte MJ, Ruggles JA, Gottlieb A, et al. Adjunctive therapy with the amylin analogue pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(1):51–61.
165. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):784–90.
166. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: A 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2004;21(11):1204–12.
167. Nauck MA, Meier JJ. Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):R211–34.
168. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: The adjunct one treat-to-target randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1702–10.
169. Ahren B, Hirsch IB, Pieber TR, Mathieu C, Gomez-Peralta F, Hansen TK, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: The adjunct two randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1693–701.

170. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):140–51.
171. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):864–76.
172. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE trials. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2560–9.
173. Snaith JR, Holmes-Walker DJ, Greenfield JR. Reducing Type 1 Diabetes Mortality: Role for Adjunctive Therapies? *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;31(2):150–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.11.007>
174. Herbst A, Kiess W. Diabetes mellitus typ 1. Perioperative betreuung von kindern und jugendlichen. *Anaesthesist.* 2007;56(5):454–60.
175. Miller JB. International tables of glycemic index. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(4):869S–869S.
176. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2281–3.
177. JOHNSON S. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus: comparison of the effects of two forms of treatment. *Diabetes.* 1960;9:1–8.
178. Rubin D, Bosy-Westphal A, Kabisch S, Kronsbein P, Simon MC, Tombek A, et al. Nutritional Recommendations for People with Type 1 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129:S27–43.
179. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep.* 2017 Oct 1;17(10).
180. Giuffrida FMA, Bulcão C, Cobas RA, Negrato CA, Gomes MB, Dib SA. Double-diabetes in a real-world sample of 2711 individuals: Associated with insulin treatment or part of the heterogeneity of type 1 diabetes? *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(1):1–10.
181. F Chiarelli', A Verrotti', M Catino' GS and LP. Hypoglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus. *Rom J Diabetes, Nutr Metab Dis.* 1999;
182. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care* [Internet]. 1999;22(1):99–111. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/22/1/99.full.pdf+html>
183. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2013;42(4):677–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.07.001>
184. Moraes AG de, Surani S. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. *World J Diabetes.* 2019;10(1):16–22.
185. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: Risk factors and management strategies. *Treat Endocrinol.* 2003;2(2):95–108.
186. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1150–9.
187. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: International comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1876–82.

188. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):180–92.
189. Cryer. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;
190. Cryer PE. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2021 Dec 5];57(12):3169–76. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/12/3169>
191. Buckingham B, Block J, Burdick J, Kalajian A, Kollman C, Choy M, et al. Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(3):440–7.
192. Allen K V., Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: Clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract*. 2003;9(6):530–43.
193. Awoniyi O, Rehman R, Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: Epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Curr Diab Rep*. 2013;13(5):669–78.
194. Pramming S, Thorsteinsson B, Binder C. *Drn*. 1991;217–22.
195. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen ÅK, Jørgensen H V., et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: Influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(6):479–86.
196. McNeilly AD, McCrimmon RJ. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia*. 2018;61(4):743–50.
197. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10138):2449–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
198. Rooijackers HMM, Wiegers EC, Tack CJ, Van Der Graaf M, De Galan BE. Brain glucose metabolism during hypoglycemia in type 1 diabetes: Insights from functional and metabolic neuroimaging studies. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(4):705–22.
199. McCrimmon RJ. Bench to Clinic Symposia Glucose Sensing During Hypoglycemia : Lessons From the Lab. *Diabetes Care*. 2009;1(10):1357–63.
200. K.M MacLeod, D.A. Hepburn BMF. Frequency and Morbidity of Severe Hypoglycaemia in Insulin-treated Diabetic Patients. 1993;
201. Inkster B, Frier BM. Diabetes and driving. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(9):775–83.
202. Frier REW and B. Hypoglycaemia and cognitive function. 2004;
203. Inkster B, Frier BM. The effects of acute hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2012;12(5):221–6.
204. Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010;39(3):625–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.009>
205. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. DCCT research trial. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
206. Dahl-Jørgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: Early disease, early treatment? *Diabetologia*. 2005;48(8):1445–53.
207. Ali L, Schnitzler JG, Kroon J. Metabolism: The road to inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(6):474–80.
208. Kuziemski K, Słomiński W, Jassem E. Impact of diabetes mellitus on functional exercise capacity and pulmonary functions in patients with diabetes and healthy persons. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2019 Jun 29];19(1):2.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30606177>
209. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11).
  210. Yamagishi SI, Nakamura N, Suematsu M, Kaseda K, Matsui T. Advanced glycation end products: A molecular target for vascular complications in diabetes. *Mol Med.* 2015;21:S32–40.
  211. Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O, Wautier MP, Guillausseau PJ, Cao R, et al. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy: Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest.* 1996;97(1):238–43.
  212. Jandeleit-Dahm K, Cooper M. The Role of AGEs in Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):979–86.
  213. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care.* 1992;15(12):1835–43.
  214. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-dahm K. Vasculopathy : An Overview. 2001;7061(00):475–86.
  215. Lu M, Kuroki M, Amano S, Tolentino M, Keough K, Kim I, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest.* 1998;101(6):1219–24.
  216. Juan Zhang<sup>1\*</sup>, Yan-jiang Wang<sup>1\*</sup>, Xin Wang<sup>1</sup>, Lin Xu<sup>1</sup>, Xin-chun Yang<sup>1</sup> W, Zhao<sup>1#</sup>. PKC-mediated Endothelin-1 expression in endothelial cell promotes Macrophage activation in atherogenesis. *Am J Hypertens.* 2019;
  217. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006;86(2):515–81.
  218. Hopfner RL, McNeill JR, Gopalakrishnan V. Plasma endothelin levels and vascular responses at different temporal stages of streptozotocin diabetes. *Eur J Pharmacol.* 1999;374(2):221–7.
  219. Bousette N, Giaid A. Endothelin-1 in atherosclerosis and other vasculopathies. *Can J Physiol Pharmacol.* 2003;81(6):578–87.
  220. Cires-Drouet RS, Mozafarian M, Ali A, Sikdar S, Lal BK. Imaging of high-risk carotid plaques: ultrasound. *Semin Vasc Surg [Internet].* 2017;30(1):44–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2017.04.010>
  221. Haas A V., McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am [Internet].* 2018;47(1):51–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010>
  222. Maahs DM, Daniels SR, De Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: A scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2014;130(17):1532–58.
  223. Pleniceanu O, Twig G, Tzur D, Gruber N, Stern-Zimmer M, Afek A, et al. Kidney failure risk in type 1 vs. type 2 childhood-onset diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(2):333–40.
  224. Orchard T, Olson J, Erbey J, Williams K. Insulin Resistance–Related Factors, but not Glycemia, Predict Coronary Artery Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes [Internet].* 2003;26(5):1374–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/5/1374.short>
  225. Campbell RAS, Colhoun HM, Kennon B, McCrimmon RJ, Sattar N, McKnight J, et al. Socio-economic status and mortality in people with type 1 diabetes in Scotland 2006–2015: a retrospective cohort study. *Diabet Med.* 2020;37(12):2081–8.
  226. de Souza MA, de Freitas RWJF, de Lima LS, dos Santos MA, Zanetti ML, Damasceno MMC. Health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes

- mellitus. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2019 Dec 5 [cited 2021 Dec 27];27. Available from: <http://www.scielo.br/j/rlae/a/hZtJJ6fHJ8wZxwK9hzxWTCr/?lang=en>
227. Nielsen HB, Ovesen LL, Mortensen LH, Lau CJ, Joensen LE. Type 1 diabetes, quality of life, occupational status and education level – A comparative population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016;121:62–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.08.021>
  228. Mouslech Z, Somali M, Sarantis L, Christos D, Alexandra C, Maria P, et al. Significant effect of group education in patients with diabetes type 1. *Hormones*. 2018;17(3):397–403.
  229. Darren E.R. Warburton, Crystal Whitney Nicol SSDB. Health benefits of physical activity: the evidence. *Can Med Assoc J*. 2006;
  230. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sport*. 2015;25:1–72.
  231. Warburton DER, Bredin SSD. Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? *Can J Cardiol* [Internet]. 2016;32(4):495–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.024>
  232. WHO. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Routledge Handbook of Youth Sport*. 2016. 1–582 p.
  233. Toghi-Eshghi SR, Yardley JE. Morning (Fasting) vs Afternoon Resistance Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5217–24.
  234. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov 1;39(11):2065–79.
  235. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999. *Diabetologia*. 2006;49(4):660–6.
  236. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: A cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care*. 2015 Aug 1;38(8):1536–43.
  237. Moy CS, Songer TJ, Laporte RE, Dorman JS, Kriska AM, Orchard TJ, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*. 1993;137(1):74–81.
  238. Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Physical activity reduces risk of premature mortality in patients with type 1 diabetes with and without kidney disease. *Diabetes Care*. 2017 Dec 1;40(12):1727–32.
  239. Moser O, Eckstein ML, West DJ, Goswami N, Sourij H, Hofmann P. Type 1 Diabetes and Physical Exercise: Moving (forward) as an Adjuvant Therapy. *Curr Pharm Des*. 2020;26(9):946–57.
  240. Richter EA. Is GLUT4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake? *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2021;320(2):E240–3.
  241. Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(4):267–77.
  242. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake-regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;13(3):133–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.162>

243. Hansen PA, Nolte LA, Chen MM, Holloszy JO. Increased GLUT-4 translocation mediates enhanced insulin sensitivity of muscle glucose transport after exercise. *J Appl Physiol*. 1998;85(4):1218–22.
244. Zorzano A, Balon TW, Goodman MN, Ruderman NB. Glycogen depletion and increased insulin sensitivity and responsiveness in muscle after exercise. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1986;251(6 (14/6)):664–9.
245. Greiwe JS, Holloszy JO, Semenkovich CF. Exercise induces lipoprotein lipase and GLUT-4 protein in muscle independent of adrenergic-receptor signaling. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):176–81.
246. Kraniou GN, Cameron-Smith D, Hargreaves M. Effect of short-term training on GLUT-4 mRNA and protein expression in human skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2004;89(5):559–63.
247. M Lehnen A. Changes in the GLUT4 Expression by Acute Exercise, Exercise Training and Detraining in Experimental Models. *J Diabetes Metab*. 2013;01(S10).
248. Nguyen TTP, Jacobs PG, Castle JR, Wilson LM, Kuehl K, Branigan D, et al. Separating insulin-mediated and non-insulin-mediated glucose uptake during and after aerobic exercise in type 1 diabetes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2021;320(3).
249. Sandoval DA, Aftab Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2006;290(6).
250. Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT, et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1).
251. Hannah Chatwin , 1 Melanie Broadley , 1 Mette Valdersdorf Jensen , 1 Christel Hendrieckx , 2, 3 Jill Carlton , 4 Simon Heller , 5 Stephanie Amiel , 6 Bastiaan de Galan , 7, 8 Norbert Hermanns , 9 Katharina Finke- Groene , 9 Jane Speight , 2 3 Frans Pouwer. ‘Never again will I be carefree’: a qualitative study of the impact of hypoglycemia on quality of life among adults with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*.
252. Cigrovski Berkovic M, Bilic-Curcic I, La Grasta Sabolic L, Mrzljak A, Cigrovski V. Fear of hypoglycemia, a game changer during physical activity in type 1 diabetes mellitus patients. *World J Diabetes*. 2021;12(5):569–77.
253. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA, Annan F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:205–26.
254. Reddy R, Wittenberg A, Castle JR, El Youssef J, Winters-Stone K, Gillingham M, et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes [Internet]. Vol. 43, *Canadian Journal of Diabetes*. Elsevier Inc.; 2019. 406–414.e1 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2018.08.193>
255. Turner D, Luzio S, Gray BJ, Dunseath G, Rees ED, Kilduff LP, et al. Impact of single and multiple sets of resistance exercise in type 1 diabetes. *Scand J Med Sci Sport*. 2015;25(1):e99–109.
256. G. Perriello, R De Feo, E. Torlone, C. Fanelli, E Santeusanio RB and GBB. Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning. *Diabetologia*. 1990;
257. McCarthy O, Moser O, Eckstein ML, Deere R, Bain SC, Pitt J, et al. Resistance Isn’t

- Futile: The Physiological Basis of the Health Effects of Resistance Exercise in Individuals With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(August):1–15.
258. Reddy R, El Youssef J, Winters-Stone K, Branigan D, Leitschuh J, Castle J, et al. The effect of exercise on sleep in adults with type 1 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(2):443–7.
  259. Turner D, Gray BJ, Luzio S, Dunseath G, Bain SC, Hanley S, et al. Similar magnitude of post-exercise hyperglycemia despite manipulating resistance exercise intensity in type 1 diabetes individuals. *Scand J Med Sci Sport*. 2016;26(4):404–12.
  260. Bally L, Zueger T, Buehler T, Dokumaci AS, Speck C, Pasi N, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016 Apr 1;59(4):776–84.
  261. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: Implications for diabetes. *Diabetes*. 2002;51(SUPPL.):271–83.
  262. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2108–9.
  263. Riddell MC, Li Z, Beck RW, Gal RL, Jacobs PG, Castle JR, et al. More Time in Glucose Range during Exercise Days than Sedentary Days in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(5):376–83.
  264. Hill A V., Lupton H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Qjm*. 1923;os-16(62):135–71.
  265. Bassett DR, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. / Facteurs limitants de la consommation maximale d'oxygene et determinants de la performance d'endurance. *Med Sci Sport Exerc*. 2000;32(1):70–84.
  266. Hebert SL, Nair KS. Protein and energy metabolism in type 1 diabetes. *Clin Nutr [Internet]*. 2010;29(1):13–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.09.001>
  267. Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P, Jansson E. Fiber Types and Metabolic Potentials of Skeletal Muscles in Sedentary Man and Endurance Runners. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;301(1):3–29.
  268. Wheatley CM, Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Snyder EM. Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: Alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(3):567–78.
  269. Powers SK, Lawler J, Dempsey JA, Dodd S, Landry G. Effects of incomplete pulmonary gas exchange on  $\dot{V}(O_2 \text{ max})$ . *J Appl Physiol*. 1989;66(6):2491–5.
  270. Gledhill N. The Influence of Altered Blood Volume and Oxygen Transport Capacity on Aerobic Performance. 1985.
  271. Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Wheatley CM, Snyder EM. Glycemic status affects cardiopulmonary exercise response in athletes with type i diabetes. *Med Sci Sports Exerc [Internet]*. 2010 Aug [cited 2021 Dec 10];42(8):1454–9. Available from: [https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2010/08000/Glycemic\\_Status\\_Affects\\_Cardiopulmonary\\_Exercise.4.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2010/08000/Glycemic_Status_Affects_Cardiopulmonary_Exercise.4.aspx)
  272. Gusso S, Pinto TE, Baldi JC, Robinson E, Cutfield WS, Hofman PL. Diastolic function is reduced in adolescents with type 1 diabetes in response to exercise. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2089–94.

273. Tagougui S, Leclair E, Fontaine P, Matran R, Marais G, Aucouturier J, et al. Muscle oxygen supply impairment during exercise in poorly controlled Type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(2):231–9.
274. Ebeling P, Tuominen JA, Bourey R, Koranyi L, Koivisto VA. Athletes with IDDM exhibit impaired metabolic control and increased lipid utilization with no increase in insulin sensitivity. *Diabetes.* 1995;44(4):471–7.
275. Peltonen JE, Koponen AS, Pullinen K, Häggglund H, Aho JM, Kyröläinen H, et al. Alveolar gas exchange and tissue deoxygenation during exercise in type 1 diabetes patients and healthy controls. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2012;181(3):267–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2012.04.002>
276. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):513–21.
277. Eckstein ML, Farinha JB, McCarthy O, West DJ, Yardley JE, Bally L, et al. Differences in Physiological Responses to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults With and Without Type 1 Diabetes: A Pooled Analysis. *Diabetes Care.* 2021;44(1):240–7.
278. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:2020–1.
279. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res.* 2018;27(6):1785–805.
280. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(7829):1–9.
281. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:1–8.
282. Adolfsson P, Nilsson S, Albertsson-Wikland K, Lindblad B. Hormonal response during physical exercise of different intensities in adolescents with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(8):587–96.
283. Austin, Audrey; Janosky, Janine; Warty, Vijay; Arslanian S. The Relationship of Physical Fitness to Lipid and Lipoprotein(a) Levels in Adolescents With IDDM. *Diabetes Care.* 1993;
284. Atalay M, Laaksonen DE, Niskanen L, Uusitupa M, Hänninen O, Sen CK. Altered antioxidant enzyme defences in insulin-dependent diabetic men with increased resting and exercise-induced oxidative stress. *Acta Physiol Scand.* 1997;161(2):195–201.
285. Bak JF, Jacobsen UK, Jørgensen FS, Pedersen O. Insulin receptor function and glycogen synthase activity in skeletal muscle biopsies from patients with insulin-dependent diabetes mellitus: Effects of physical training. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(1):158–64.
286. Baraldi E, Monciotti C, Filippone M, Santuz P, Magagnin G, Zanconato S, et al. Gas exchange during exercise in diabetic children. *Pediatr Pulmonol.* 1992;13(3):155–60.
287. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci* [Internet]. 2001;322(3):127–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200109000-00003>
288. Bjornstad P, Cree-Green M, Baumgartner A, Maahs DM, Cherney DZ, Pyle L, et al. Renal function is associated with peak exercise capacity in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):126–31.
289. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Physical activity level and

- body composition among adults with Type1 diabetes. *Diabet Med.* 2012;29(11):402–8.
290. Brugnara L, Vinaixa M, Murillo S, Samino S, Rodriguez MA, Beltran A, et al. Metabolomics approach for analyzing the effects of exercise in subjects with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012;7(7):2–9.
  291. de Jesus ÍC, Mascarenhas LPG, de Lima VA, Decimo JP, Nesi-França S, Leite N. Maximal fat oxidation during aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Rev Bras Med do Esporte.* 2019;25(4):299–304.
  292. De Lima VA, Mascarenhas LPG, Decimo JP, De Souza WC, Monteiro ALS, Lahart I, et al. Physical activity levels of adolescents with type 1 diabetes physical activity in T1D. *Pediatr Exerc Sci.* 2017;29(2):213–9.
  293. Fintini D, Di Giacinto B, Brufani C, Cafiero G, Patera PI, Turchetta A, et al. Impaired energy expenditure despite normal cardiovascular capacity in children with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(1):1–7.
  294. Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesingen GF, Sieder AE, Quittan M, Nuhr MJ, et al. Exercise Training Improves Vascular Endothelial Function in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1795–801.
  295. Goulding RP, Roche DM, Scott SN, Koga S, Weston PJ, Marwood S. Limitations to exercise tolerance in type 1 diabetes: The role of pulmonary oxygen uptake kinetics and priming exercise. *J Appl Physiol.* 2020;128(5):1299–309.
  296. Gusso S, Hofman P, Lalande S, Cutfield W, Robinson E, Baldi JC. Impaired stroke volume and aerobic capacity in female adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2008;51(7):1317–20.
  297. Häggglund H, Uusitalo A, Peltonen JE, Koponen AS, Aho J, Tiinanen S, et al. Cardiovascular autonomic nervous system function and aerobic capacity in type 1 diabetes. *Front Physiol.* 2012;3 SEP(September):1–9.
  298. Heyman E, Daussin F, Wiczorek V, Caiazzo R, Matran R, Berthon P, et al. Muscle oxygen supply and use in type 1 diabetes, from ambient air to the mitochondrial respiratory chain: Is there a limiting step? *Diabetes Care.* 2020;43(1):209–18.
  299. Heyman E, Delamarche P, Berthon P, Meeusen R, Briard D, Vincent S, et al. Alteration in sympathoadrenergic activity at rest and during intense exercise despite normal aerobic fitness in late pubertal adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2007;33(6):422–9.
  300. Hilberg T, Eichler E, Gläser D, Schmidt V, Gabriel HHW. Platelet activity, reactivity and platelet-leukocyte conjugate formation before and after exhaustive or moderate exercise in patients with IDDM. *Platelets.* 2004;15(2):101–8.
  301. Jensen, Tonny; Richter, Erik A.; Feldt-Rasmussen, Bo; Kelbaek, Henning; Deckert T. Impaired aerobic work capacity in insulin dependent diabetics with increased urinary albumin excretion. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6633):1352–4.
  302. Komatsu WR, Neto TLB, Chacra AR, Dib SA. Aerobic exercise capacity and pulmonary function in athletes with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2555–7.
  303. Komatsu WR, Lima Gabbay MA, Castro ML, Saraiva GL, Chacra AR, Leite de Barros Neto T, et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2005;6(3):145–9.
  304. Koponen AS, Peltonen JE, Päivinen MK, Aho JM, Häggglund HJ, Uusitalo AL, et al. Low total haemoglobin mass, blood volume and aerobic capacity in men with type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(5):1181–8.
  305. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen L, Uusitupa M, Hänninen O, Sen CK. Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men. *Diabetes Care.*

- 1996;19(6):569–74.
306. Lee MJ, Coast JR, Hempleman SC, Baldi JC. Type 1 diabetes duration decreases pulmonary diffusing capacity during exercise. *Respiration*. 2016;91(2):164–70.
  307. Matthys D, Craen M, Wolf DDE, Walle J Vande, Verhaaren H. Reduced Decrease of Peripheral Vascular. 1996;19(11):1286–8.
  308. Moser O, Tschakert G, Mueller A, Groeschl W, Eckstein ML, Koehler G, et al. Different heart rate patterns during cardio-pulmonary exercise (CPX) testing in individuals with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(OCT):1–8.
  309. MURRAY FT, CAMERON DF, VOGEL RB, THOMAS RG, WYSS HU, ZAUNER CW. The Pituitary-Testicular Axis at Rest and During Moderate Exercise in Males with Diabetes Mellitus and Normal Sexual Function. *J Androl*. 1988;9(3):197–206.
  310. Nguyen T, Obeid J, Walker RG, Krause MP, Hawke TJ, Mcassey K, et al. Fitness and physical activity in youth with type 1 diabetes mellitus in good or poor glycemic control. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):48–57.
  311. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CCW. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin- dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1997;103(6):504–13.
  312. Peltoniemi P, Yki-Järvinen H, Oikonen V, Oksanen A, Takala TO, Rönnemaa T, et al. Resistance to exercise-induced increase in glucose uptake during hyperinsulinemia in insulin-resistant skeletal muscle of patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(6):1371–7.
  313. Poortmans JR, Saerens P, Edelman R, Vertongen F, Dorchy H. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type 1 diabetic adolescents. *Int J Sports Med*. 1986;7(4):232–5.
  314. Raguso CA, Coggan AR, Gastaldelli A, Sidossis LS, Iii EJB, Wolfe RR. Lipid and Carbohydrate Metabolism in IDDM During Moderate and Intense Exercise. 1995;44(September).
  315. Rigla M, Fontcuberta J, Mateo J, Caixàs A, Pou JM, De Leiva A, et al. Physical training decreases plasma thrombomodulin in Type I and Type II diabetic patients. *Diabetologia*. 2001;44(6):693–9.
  316. Rissanen APE, Tikkanen HO, Koponen AS, Aho JM, Peltonen JE. Central and peripheral cardiovascular impairments limit VO<sub>2</sub>peak in Type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(2):223–30.
  317. Rissanen, Antti-Pekka; Tikkanen, Heikki O.; Koponen, Anne S.; Jyrki, M. Aho; Peltonen JE. One-year unsupervised individualized exercise training intervention enhances cardiorespiratory fitness but not muscle deoxygenation or glycemic control in adults with type 1 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;
  318. Roberts TJ, Burns AT, MacIsaac RJ, MacIsaac AI, Prior DL, Gerche A La. Diagnosis and significance of pulmonary microvascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(4):854–61.
  319. Roberts TJ, Burns AT, MacIsaac RJ, MacIsaac AI, Prior DL, La Gerche A. Exercise capacity in diabetes mellitus is predicted by activity status and cardiac size rather than cardiac function: A case control study. *Cardiovasc Diabetol [Internet]*. 2018;17(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0688-x>
  320. Roberts TJ, Barros-Murphy JF, Burns AT, MacIsaac RJ, MacIsaac AI, Prior DL, et al. Reduced Exercise Capacity in Diabetes Mellitus Is Not Associated with Impaired Deformation or Twist. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(4):481–9.
  321. Robitaille M, Dubé MC, Weisnagel SJ, Prud'homme D, Massicotte D, Péronnet F, et al. Substrate source utilization during moderate intensity exercise with glucose ingestion in Type 1 diabetic patients. *J Appl Physiol*. 2007;103(1):119–24.

322. Rowland, T.W.; Martha Jr., P.M.; Reiter, E.O.; Cunningham LN. The Influence of Diabetes Mellitus on Cardiovascular Function in Children and Adolescents. *Int J Sports Med.* 1992;
323. Seeger JPH, Thijssen DHJ, Noordam K, Cranen MEC, Hopman MTE, Nijhuis-Van Der Sanden MWG. Exercise training improves physical fitness and vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2011;13(4):382–4.
324. Stewart CJ, Nelson A, Campbell MD, Walker M, Stevenson EJ, Shaw JA, et al. Gut microbiota of Type 1 diabetes patients with good glycaemic control and high physical fitness is similar to people without diabetes: an observational study. *Diabet Med.* 2017;34(1):127–34.
325. Tagougui S, Fontaine P, Leclair E, Aucouturier J, Matran R, Oussaidene K, et al. Regional cerebral hemodynamic response to incremental exercise is blunted in poorly controlled patients with uncomplicated type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(5):858–67.
326. Tonoli C, Heyman E, Buyse L, Roelands B, Piacentini MF, Bailey S, et al. Neurotrophins and cognitive functions in T1D compared with healthy controls: Effects of a high-intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;40(1):20–7.
327. Trigona B, Aggoun Y, Maggio A, Martin XE, Marchand LM, Beghetti M, et al. Preclinical noninvasive markers of atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes are influenced by physical activity. *J Pediatr.* 2010;157(4):533–9.
328. Turinese I, Marinelli P, Bonini M, Rossetti M, Statuto G, Filardi T, et al. “Metabolic and cardiovascular response to exercise in patients with type 1 diabetes.” *J Endocrinol Invest.* 2017;40(9):999–1005.
329. Veves A, Saouaf R, Donaghue VM, Mullooly CA, Kistler JA, Giurini JM, et al. Aerobic exercise capacity remains normal despite impaired endothelial function in the micro- and macrocirculation of physically active IDDM patients. *Diabetes.* 1997;46(11):1846–52.
330. Wanke T, Formanek D, Auinger M, Zwick H, Irsigler K. Pulmonary Gas Exchange and Oxygen Uptake During Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabet Med.* 1992;9(3):252–7.
331. Wilson LC, Peebles KC, Hoye NA, Manning P, Sheat C, Williams MJA, et al. Resting heart rate variability and exercise capacity in Type 1 diabetes. *Physiol Rep.* 2017;5(8):1–12.
332. Zebrowska A, Hall B, Kochanska-Dziurawicz A, Janikowska G. The effect of high intensity physical exercise and hypoxia on glycemia, angiogenic biomarkers and cardiorespiratory function in patients with type 1 diabetes. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(2):207–16.
333. Abraham MB, Davey RJ, Cooper MN, Paramalingam N, O’Grady MJ, Ly TT, et al. Reproducibility of the plasma glucose response to moderate-intensity exercise in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2017;34(9):1291–5.
334. Bally L, Zueger T, Buehler T, Dokumaci AS, Speck C, Pasi N, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia.* 2016;59(4):776–84.
335. Bally L, Zueger T, Pasi N, Carlos C, Paganini D, Stettler C. Accuracy of continuous glucose monitoring during differing exercise conditions. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016;112:1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.11.012>
336. Boff W, Da Silva AM, Farinha JB, Rodrigues-Krause J, Reischak-Oliveira A, Tschiedel B, et al. Superior effects of high-intensity interval vs. moderate-intensity

- continuous training on endothelial function and cardiorespiratory fitness in patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Front Physiol.* 2019;10(APR):1–10.
337. Bracken RM, West DJ, Stephens JW, Kilduff LP, Luzio S, Bain SC. Impact of pre-exercise rapid-acting insulin reductions on ketogenesis following running in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28(2):218–22.
  338. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post-exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50(9):1815–8.
  339. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. The 10-s Maximal Sprint. *Diabetes Care.* 2006;29(3):601–6.
  340. Campaigne BN, Wallberg-henriksson H, Gunnarsson R. Glucose and Insulin Responses in Relation to Insulin Dose and Caloric Intake 12 h After Acute Physical Exercise in Men With IDDM. 1987;10(6):3–8.
  341. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Jakovljevic DG, Stevenson EJ, Bracken RM, et al. Large pre- and postexercise rapid-acting insulin reductions preserve glycemia and prevent early- but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2217–24.
  342. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Luzio S, Dunseath G, Tuner D, et al. Metabolic implications when employing heavy pre- and post-exercise rapid-acting insulin reductions to prevent hypoglycaemia in type 1 diabetes patients: A randomised clinical trial. *PLoS One.* 2014;9(5):1–9.
  343. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Stevenson EJ, Turner D, Bracken RM, et al. A low-glycemic index meal and bedtime snack prevents postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1845–53.
  344. Campbell MD, West DJ, Bain SC, Kingsley MIC, Foley P, Kilduff L, et al. Simulated games activity vs continuous running exercise: A novel comparison of the glycemic and metabolic responses in T1DM patients. *Scand J Med Sci Sport.* 2015;25(2):216–22.
  345. Chokkalingam K, Tsintzas K, Norton L, Jewell K, Macdonald IA, Mansell PI. Exercise under hyperinsulinaemic conditions increases whole-body glucose disposal without affecting muscle glycogen utilisation in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50(2):414–21.
  346. D’hooge R, Hellinckx T, Van Laethem C, Stegen S, De Schepper J, Van Aken S, et al. Influence of combined aerobic and resistance training on metabolic control, cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2011;25(4):349–59.
  347. Dovc K, Macedoni M, Bratina N, Lepej D, Nimri R, Atlas E, et al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia.* 2017;60(11):2157–67.
  348. Farinha JB, Ramis TR, Vieira AF, Macedo RCO, Rodrigues-Krause J, Boeno FP, et al. Glycemic, inflammatory and oxidative stress responses to different high-intensity training protocols in type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2018;32(12):1124–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.09.008>
  349. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with

- type 1 diabetes on pump therapy: The DIABRASPORT randomized study. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(12):1150–7.
350. Gray, Benjamin J.; Page, Rhydian; Turner, Daniel; West, Daniel J.; Campbell, Matthew D.; Bracken RM. Improved end-stage high intensity performance but similar glycaemic responses after waxy barley starch ingestion compared to dextrose in type 1 diabetes. *J Sports Med Phys Fitness.*
  351. Guelfi K, Jones T, Fournier P. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1289–94.
  352. Guelfi KJ, Ratnam N, Smythe GA, Jones TW, Fournier PA. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2007;292(3):865–70.
  353. Heise T, Bain SC, Bracken RM, Zijlstra E, Nosek L, Stender-Petersen K, et al. Similar risk of exercise-related hypoglycaemia for insulin degludec to that for insulin glargine in patients with type 1 diabetes: A randomized cross-over trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2016;18(2):196–9.
  354. Jenni S, Oetliker C, Allemann S, Ith M, Tappy L, Wuerth S, et al. Fuel metabolism during exercise in euglycaemia and hyperglycaemia in patients with type 1 diabetes mellitus - A prospective single-blinded randomised crossover trial. *Diabetologia.* 2008;51(8):1457–65.
  355. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: A randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9):1541–8.
  356. Landt KW, Campaigne BN, James FW, Sperling MA. Effects of exercise training on insulin sensitivity in adolescents with type I diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8(5):461–5.
  357. McKewen MW, Rehrer NJ, Cox C, Mann J. Glycaemic control, muscle glycogen and exercise performance in IDDM athletes on diets of varying carbohydrate content. *Int J Sports Med.* 1999;20(6):349–53.
  358. Moser O, Eckstein ML, Mueller A, Birnbaumer P, Aberer F, Koehler G, et al. Pre-exercise blood glucose levels determine the amount of orally administered carbohydrates during physical exercise in individuals with type 1 diabetes—a randomized cross-over trial. *Nutrients.* 2019;11(6):1–11.
  359. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, Suppère C, Cameli C, Elbekri S, et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):294–300.
  360. Sandoval DA, Aftab Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of Low and Moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2004;290(6).
  361. Shetty VB, Fournier PA, Davey RJ, Retterath AJ, Paramalingam N, Roby HC, et al. The time lag prior to the rise in glucose requirements to maintain stable glycaemia during moderate exercise in a fasted insulinaemic state is of short duration and unaffected by the level at which glycaemia is maintained in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2018;35(10):1404–11.
  362. Stettler C, Jenni S, Allemann S, Steiner R, Hoppeler H, Trepp R, et al. Exercise capacity in subjects with type 1 diabetes mellitus in eu- and hyperglycaemia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(4):300–6.

363. Waclawovsky G, Umpierre D, Figueira FR, De Lima ES, Alegretti AP, Schneider L, et al. Exercise on progenitor cells in healthy subjects and patients with type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(2):190–9.
364. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, DeFronzo R, Felig P, Ostman J, et al. Increased peripheral insulin sensitivity and muscle mitochondrial enzymes but unchanged blood glucose control in type I diabetics after physical training. *Diabetes.* 1982;31(12):1044–50.
365. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Rössner S, Wahren J. Long-term physical training in female Type 1 (Insulin-dependent) diabetic patients: absence of significant effect on glycaemic control and lipoprotein levels. *Diabetologia.* 1986;1:53–7.
366. West DJ, Morton RD, Stephens JW, Bain SC, Kilduff LP, Luzio S, et al. Isomaltulose improves postexercise glycemia by reducing CHO oxidation in T1DM. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(2):204–10.
367. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Malcolm J, Boulay P, et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(4):669–75.
368. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J, et al. Resistance versus aerobic exercise. *Diabetes Care.* 2013;36(3):537–42.
369. Yardley JE, Sigal RJ, Kenny GP, Riddell MC, Lovblom LE, Perkins BA. Point Accuracy of interstitial continuous glucose monitoring during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(1):46–9.
370. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved open-loop glucose control with basal insulin reduction 90 minutes before aerobic exercise in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care.* 2019;42(5):824–31.
371. Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The effects of basal insulin suspension at the start of exercise on blood glucose levels during continuous versus circuit-based exercise in individuals with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(6):370–8.
372. Al Khalifah RA, Suppère C, Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Ladouceur M, Legault L. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2016;33(12):1686–90.
373. Tagougui S, Goulet-Gelinas L, Taleb N, Messier V, Suppère C, Rabasa-Lhoret R. Association Between Body Composition and Blood Glucose During Exercise and Recovery in Adolescent and Adult Patients With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes* [Internet]. 2020;44(2):192–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.05.013>
374. Bracken RM, Page R, Gray B, Kilduff LP, West DJ, Stephens JW, et al. Isomaltulose improves glycemia and maintains run performance in type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(5):800–8.
375. Zaharieva DP, Miadovnik LA, Rowan CP, Gumieniak RJ, Jamnik VK, Riddell MC. Effects of acute caffeine supplementation on reducing exercise-associated hypoglycaemia in individuals with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2016;33(4):488–96.
376. Tuttle KR, Marker JC, Dalsky GP, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, et al. Glucagon, not insulin, may play a secondary role in defense against hypoglycemia during exercise. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1988;254(6):713–9.
377. Kornhauser C, Malacara JM, Macías-Cervantes MH, Rivera-Cisneros AE. Effect of exercise intensity on albuminuria in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012;29(1):70–3.

378. Faulkner MS, Quinn L, Rimmer JH, Rich BH. Cardiovascular endurance and heart rate variability in adolescents with type 1 or type 2 diabetes. *Biol Res Nurs.* 2005;7(1):16–29.
379. Francis SL, Singhvi A, Tsalikian E, Tansey MJ, Janz KF. Cross-validation of single-stage treadmill tests for predicting aerobic fitness in adolescents with type I diabetes. *Pediatr Exerc Sci.* 2015;27(3):396–403.
380. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC. Insulin Pump Therapy is associated with Less Post-Exercise Hyperglycemia than multiple daily injections: An observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(1):84–8.
381. Giani E, Macedoni M, Barilli A, Petitti A, Mameli C, Bosetti A, et al. Performance of the Flash Glucose Monitoring System during exercise in youth with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;146:321–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.10.001>
382. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Dubé MC, Weisnagel SJ, Lavoie C, et al. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: Predictive validity and reliability. *Diabetes Metab* [Internet]. 2012;38(2):164–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2011.10.005>
383. Bjornstad P, Cree-Green M, Baumgartner A, Coe G, Reyes YG, Schäfer M, et al. Achieving ADA/ISPAD clinical guideline goals is associated with higher insulin sensitivity and cardiopulmonary fitness in adolescents with type 1 diabetes: Results from RESistance to InSulin in Type 1 ANd Type 2 diabetes (RESISTANT) and Effects of METform. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(3):436–42.
384. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinass GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care.* 1997;20(10):1603–11.
385. McCarthy O, Eckstein ML, Scott SN, Fontana FY, Christiansen MP, Stettler C, et al. Glycemic responses to strenuous training in male professional cyclists with type 1 diabetes: A prospective observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):1–9.
386. Michaliszyn SF, Shaibi GQ, Quinn L, Fritschi C, Faulkner MS. Physical fitness, dietary intake, and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(6):389–94.
387. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, Bain SC, Haahr HL, et al. Poor glycaemic control is associated with reduced exercise performance and oxygen economy during cardio-pulmonary exercise testing in people with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(1):1–7.
388. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, Bain SC, Haahr HL, et al. Heart rate dynamics during cardio-pulmonary exercise testing are associated with glycemic control in individuals with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2018;13(4):1–11.
389. Rigla M, Sanchez-Quesada JL, Ordonez-Llanos J, Prat T, Caixas A, Jorba O, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2000;49(5):640–7.
390. Roche DM, Edmunds S, Cable T, Didi M, Stratton G. Skin microvascular reactivity in children and adolescents with type 1 diabetes in relation to levels of physical activity and aerobic fitness. *Pediatr Exerc Sci.* 2008;20(4):426–38.
391. Schneider, Stephen H.; Khachadurian, Avedis K.; Amorosa, Louis F.; Clemow, Lynn; Ruderman NB. Ten-Year Experience With an Exercise-Based Outpatient Life-Style Modification Program in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1992;15(November):1800–10.

392. Singhvi A, Tansey MJ, Janz K, Zimmerman MB, Tsalikian E. Aerobic fitness and glycemic variability in adolescents with type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2014;20(6):566–70.
393. Tuominen JA, Ebeling P, Vuorinen-Markkola H, Koivisto VA. Post-marathon paradox in IDDM: Unchanged insulin sensitivity in spite of glycogen depletion. *Diabet Med.* 1997;14(4):301–8.
394. Valletta JJ, Chipperfield AJ, Clough GF, Byrne CD. Daily energy expenditure, cardiorespiratory fitness and glycaemic control in people with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2014;9(5).
395. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):513–21.
396. Little RR, Rohlfing CL. The long and winding road to optimal HbA1c measurement. *Clin Chim Acta.* 2013;418:63–71.
397. Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM, Marks SD, McGavock J. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;106(3):393–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.09.038>
398. Wu N, Bredin SSD, Guan Y, Dickinson K, Kim DD, Chua Z, et al. Cardiovascular health benefits of exercise training in persons living with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019 Feb 1;8(2).
399. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):614–26.
400. Diaz-Canestro C, Montero D. Sex Dimorphism of VO<sub>2</sub>max Trainability: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sport Med* [Internet]. 2019;49(12):1949–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01180-z>
401. Koons NJ, Suresh MR, Schlotman TE, Convertino VA. Interrelationship between sex, age, blood volume, and V<sub>o</sub> 2max. *Aerosp Med Hum Perform.* 2019;90(4):362–8.
402. Charkoudian N, Joyner MJ. Physiologic considerations for exercise performance in women. *Clin Chest Med.* 2004;25(2):247–55.
403. Franzoni F, Galetta F, Morizzo C, Lubrano V, Palombo C, Santoro G, et al. Effects of age and physical fitness on microcirculatory function. *Clin Sci.* 2004;106(3):329–35.
404. Vaitkevicius P V., Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation.* 1993;88(4 I):1456–62.
405. Kohrt WM, Malley MT, Coggan AR, Spina RJ, Ogawa T, Ehsani AA, et al. Effects of gender, age, and fitness level on response of VO<sub>2</sub>max to training in 60-71 yr olds. *J Appl Physiol.* 1991;71(5):2004–11.
406. Schannwell, Ch. M.; Marx R, Perings C. Frühzeitige Einschränkung der diastolischen Funktion bei jungen Typ-I-Diabetikern als Erstmanifestation einer diabetischen Herzmuskelerkrankung. 1999;346:338–46.
407. Puth MT, Neuhäuser M, Ruxton GD. Effective use of Pearson's product-moment correlation coefficient. *Anim Behav.* 2014;93:183–9.
408. Bacon AP, Carter RE, Ogle EA, Joyner MJ. VO<sub>2</sub>max Trainability and High Intensity Interval Training in Humans: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8(9).
409. Sloth M, Sloth D, Overgaard K, Dalgas U. Effects of sprint interval training on VO<sub>2</sub>max and aerobic exercise performance: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sport.* 2013;23(6):341–52.

410. Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M, Pang TT, Hemming K, Andrews RC, et al. Does Exercise Improve Glycaemic Control in Type 1 Diabetes? A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2013 Mar 15;8(3).

## Anhang

**Tabelle 9:** Suchbegriffe und -treffer PubMed/Medline

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	(diabetes mellitus, type 1 [mh])	75882
#2	(type 1 diabetes mellitus [tw])	10691
#3	(type 1 diabetes [tw])	87685
#4	("type i" diabetes mellitus [tw])	8695
#5	("type-i" diabetes mellitus [tw])	8695
#6	(T1DM [tw])	4613
#7	(IDDM [tw])	6869
#8	(insulin-dependent diabetes mellitus [tw])	15679
#9	(type 1 diabetic [tw])	5919
#10	(type i diabetic [tw])	1432
#11	(glycaemia [tw] OR glycemia [tw])	13387
#12	(diabet* AND (glycaemic control [tw]))	8434
#13	(diabet* AND (glycemic control [tw]))	22535
#14	(hba1c [tw])	38246
#15	(hemoglobin A1c [tw])	10042
#16	(glyc* hemoglobin [tw])	49847
#17	(eA1c [tw])	16
#18	#1 - #17 OR	173700
#19	(exercise test [tw])	68339
#20	(exercise [tw])	350086
#21	(cardiopulmonary exercise test [tw])	1646
#22	(incremental exercise test [tw])	850
#23	(cardiorespiratory exercise test [tw])	19
#24	(exercise [mh] AND (cardiopulmonary exercise test [tw] OR incremental exercise test [tw] OR cardiorespiratory exercise test [tw]))	818
#25	(exercise AND (CPX [tw] OR IET [tw]))	448
#26	(physical activity [tw] AND (cardiopulmonary exercise test [tw] OR incremental exercise test [tw] OR cardiorespiratory exercise test [tw]))	167
#27	(graded exercise test [tw])	930
#28	(cardiopulmonary exercise testing [tw])	2965
#29	(incremental exercise testing [tw])	149
#30	(cardiorespiratory exercise testing [tw])	25
#31	(exercise testing [tw])	10721
#32	(physical fitness test [tw])	355
#33	(exercise performance test [tw])	22
#34	(bike test [tw])	32
#35	(bicycle test [tw])	177
#36	(cycling test [tw])	595
#37	(treadmill test [tw])	2770
#38	(running test [tw])	634
#39	(walking test [tw])	2792
#40	#19 - #39 OR	352395

#41	#18 AND #40	6805
#42	(exercise capacity [tw])	13060
#43	(maxi* o2 uptake [tw])	1007
#44	(maxi* O2 uptake [tw])	2
#45	(maxi* o2 consumption [tw])	948
#46	(maxi* O2 consumption [tw])	5
#47	(peak o2 consumption [tw])	128
#48	(peak O2 consumption [tw])	728
#49	(Physical capacity [tw])	1984
#50	(physical work* capacity [tw])	13043
#51	(Functional capacity [tw])	13301
#52	(maxi* aerobic capacity [tw])	2447
#53	(Vo2max [tw])	10097
#54	(vO2max [tw])	40
#55	(Vo2peak [tw])	3325
#56	(vO2peak [tw])	7
#57	(maxi* oxygen uptake [tw])	9502
#58	(maxi* oxygen consumption [tw])	21189
#59	(peak oxygen consumption [tw])	2941
#60	(lactate threshold [tw])	1441
#61	(aerobic threshold [tw])	97
#62	(anaerobic threshold [tw])	5235
#63	#42 - #62 OR	71614
#64	#18 AND #40 AND #63	708
#65	Limit to humans	621

**Tabelle 10:** Suchbegriffe und -treffer Embase

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	(diabetes mellitus, type 1).mp.	3278
#2	(type 1 diabetes mellitus).mp.	16600
#3	(type 1 diabetes).mp.	64792
#4	("type i" diabetes mellitus).mp.	2507
#5	("type-i" diabetes mellitus).mp.	2507
#6	(T1DM).mp.	9363
#7	(IDDM).mp.	8084
#8	(insulin-dependent diabetes mellitus).mp.	346987
#9	(type 1 diabetic).mp.	8522
#10	(type i diabetic).mp.	1909
#11	(glycaemia OR glycemia).mp.	22066
#12	(diabet* AND glycaemic control).mp.	14360
#13	(diabet* AND glycemic control).mp.	58165
#14	(hba1c).mp.	73631
#15	(hemoglobin A1c).mp.	111441
#16	(glyc* hemoglobin).mp.	35241
#17	(eA1c).mp.	41
#18	#1 - #17 OR	440560
#19	(exercise).mp.	494013
#20	(exercise test).mp.	70214

#21	(cardiopulmonary exercise test).mp.	8003
#22	(incremental exercise test).mp.	1061
#23	(cardiorespiratory exercise test).mp.	31
#24	(exercise AND cardiopulmonary exercise test OR incremental exercise test OR cardiorespiratory exercise test).mp.	9033
#25	(exercise AND CPX OR IET).mp.	1475
#26	(physical activity AND cardiopulmonary exercise test OR incremental exercise test OR cardiorespiratory exercise test).mp.	1798
#27	(graded exercise test).mp.	1120
#28	(cardiopulmonary exercise testing).mp.	5883
#29	(incremental exercise testing).mp.	208
#30	(cardiorespiratory exercise testing).mp.	36
#31	(exercise testing).mp.	17027
#32	(physical fitness test).mp.	435
#33	(exercise performance test).mp.	30
#34	(bike test).mp.	45
#35	(bicycle test).mp.	297
#36	(cycling test).mp.	675
#37	(treadmill test).mp	5395
#38	(running test).mp.	729
#39	(walking test).mp.	5816
#40	#19 - #39 OR	499654
#41	#18 AND #40	21604
#42	(exercise capacity).mp.	21760
#43	(max* o2 uptake).mp.	760
#44	(max* O2 uptake).mp.	6
#45	(max* o2 consumption).mp.	572
#46	(max* O2 consumption).mp.	2
#47	(peak o2 consumption).mp.	222
#48	(peak O2 consumption).mp.	6
#49	(physical capacity).mp.	13122
#50	(physical work* capacity).mp.	1529
#51	(functional capacity).mp.	20882
#52	(max* aerobic capacity).mp.	1109
#53	(vo2max).mp.	10884
#54	(v02max).mp.	119
#55	(vo2peak).mp.	4815
#56	(v02peak).mp	49
#57	(max* oxygen uptake).mp.	7130
#58	(max* oxygen consumption).mp.	4841
#59	(peak oxygen consumption).mp.	4199
#60	(lactate threshold).mp.	1652
#61	(aerobic threshold).mp.	141
#62	(anaerobic threshold).mp.	5895
#63	#42 - #62 OR	82835
#64	#18 AND #40 AND #63	1744
#65	Limit to humans	1602
#66	Limit to english language	1546

**Tabelle 11:** Suchbegriffe und -treffer Web of Science

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	TS= (diabetes mellitus, type 1)	74621
#2	TS= (type 1 diabetes mellitus)	74621
#3	TS= (type 1 diabetes)	142389
#4	TS= ("type i" diabetes mellitus)	6793
#5	TS= ("type-i" diabetes mellitus)	6793
#6	TS= (T1DM)	4652
#7	TS= (IDDM)	10663
#8	TS= (insulin-dependent diabetes mellitus)	17961
#9	TS= (type 1 diabetic)	54974
#10	TS= (type i diabetic)	14556
#11	TS= (glycaemia OR glycemia)	13760
#12	TS= (diabet* AND glycaemic control)	9620
#13	TS= (diabet* AND glycemic control)	40051
#14	TS= (hba1c)	24590
#15	TS= (hemoglobin A1c)	9757
#16	TS= (glyc* hemoglobin)	31070
#17	TS= (eA1c)	12
#18	#1 - #17 OR	231352
#19	TS= (exercise)	437491
#20	TS= (exercise test)	103364
#21	TS= (cardiopulmonary exercise test)	6531
#22	TS= (incremental exercise test)	6030
#23	TS= (cardiorespiratory exercise test)	4455
#24	TS= (exercise AND cardiopulmonary exercise test OR incremental exercise test OR cardiorespiratory exercise test)	15213
#25	TS= (exercise AND CPX OR IET)	1283
#26	TS= (physical activity AND cardiopulmonary exercise test OR incremental exercise test OR cardiorespiratory exercise test)	10372
#27	TS= (graded exercise test)	4873
#28	TS= (cardiopulmonary exercise testing)	6531
#29	TS= (incremental exercise testing)	6030
#30	TS= (cardiorespiratory exercise testing)	4455
#31	TS= (exercise testing)	103364
#32	TS= (physical fitness test)	13505
#33	TS= (exercise performance test)	27169
#34	TS= (bike test)	815
#35	TS= (bicycle test)	4215
#36	TS= (cycling test)	167889
#37	TS= (treadmill test)	14610
#38	TS= (running test)	77358
#39	TS= (walking test)	39691
#40	#19 - #39	692856
#41	#18 AND #40	10252
#42	TS= (exercise capacity)	46371
#43	TS= (max* o2 uptake)	752
#44	TS= (max* O2 uptake)	1830

#45	TS= (max* o2 consumption)	674
#46	TS= (max* O2 consumption)	1318
#47	TS= (peak o2 consumption)	257
#48	TS= (peak O2 consumption)	724
#49	TS= (physical capacity)	59911
#50	TS= (physical work* capacity)	10507
#51	TS= (functional capacity)	91334
#52	TS= (max* aerobic capacity)	6175
#53	TS= (vo2max)	5727
#54	TS= (vO2max)	10
#55	TS= (vo2peak)	2101
#56	TS= (vO2peak)	3
#57	TS= (max* oxygen uptake)	12801
#58	TS= (max* oxygen consumption)	12005
#59	TS= (peak oxygen consumption)	6483
#60	TS= (lactate threshold)	4745
#61	TS= (aerobic threshold)	3652
#62	TS= (anaerobic threshold)	5652
#63	#42 - #62 OR	199869
#64	#18 AND #40 AND #63	1481
#65	Limit to english language	1423

**Tabelle 12:** Suchbegriffe und -treffer Cochrane (CENTRAL)

#	Suchbegriffe	Treffer
#1	(diabetes mellitus, type 1).mp.	5753
#2	(type 1 diabetes mellitus).mp.	1687
#3	(type 1 diabetes).mp.	6599
#4	("type i" diabetes mellitus).mp.	196
#5	("type-i" diabetes mellitus).mp.	196
#6	(T1DM).mp.	954
#7	(IDDM).mp.	589
#8	(insulin-dependent diabetes mellitus).mp.	20517
#9	(type 1 diabetic).mp.	758
#10	(type i diabetic).mp.	168
#11	(glycaemia OR glycemia).mp.	3305
#12	(diabet* AND glycaemic control).mp.	3583
#13	(diabet* AND glyceic control).mp.	10692
#14	(hba1c).mp.	17158
#15	(hemoglobin A1c).mp.	8149
#16	(glyc* hemoglobin).mp.	9318
#17	(eA1c).mp.	8
#18	#1 - #17 OR	44891
#19	(exercise).mp.	95428
#20	(exercise test).mp.	13359
#21	(cardiopulmonary exercise test).mp.	952
#22	(incremental exercise test).mp.	228
#23	(cardiorespiratory exercise test).mp.	13

#24	(exercise AND cardiopulmonary exercise test OR incremental exercise test OR cardiorespiratory exercise test).mp.	1188
#25	(exercise AND CPX OR IET).mp.	166
#26	(physical activity AND cardiopulmonary exercise test OR incremental exercise test OR cardiorespiratory exercise test).mp.	390
#27	(graded exercise test).mp.	254
#28	(cardiopulmonary exercise testing).mp.	771
#29	(incremental exercise testing).mp.	35
#30	(cardiorespiratory exercise testing).mp.	6
#31	(exercise testing).mp.	2288
#32	(physical fitness test).mp.	60
#33	(exercise performance test).mp.	16
#34	(bike test).mp.	13
#35	(bicycle test).mp.	68
#36	(cycling test).mp.	208
#37	(treadmill test).mp	962
#38	(running test).mp.	153
#39	(walking test).mp.	1801
#40	#19 - #39 OR	96465
#41	#18 AND #40	4751
#42	(exercise capacity).mp.	5418
#43	(max* o2 uptake).mp.	84
#44	(max* O2 uptake).mp.	0
#45	(max* o2 consumption).mp.	55
#46	(max* O2 consumption).mp.	0
#47	(peak o2 consumption).mp.	40
#48	(peak O2 consumption).mp.	0
#49	(physical capacity).mp.	1274
#50	(physical work* capacity).mp.	224
#51	(functional capacity).mp.	3943
#52	(max* aerobic capacity).mp.	241
#53	(vo2max).mp.	2618
#54	(v02max).mp.	18
#55	(vo2peak).mp.	1321
#56	(v02peak).mp	5
#57	(max* oxygen uptake).mp.	1658
#58	(max* oxygen consumption).mp.	1123
#59	(peak oxygen consumption).mp.	1018
#60	(lactate threshold).mp.	334
#61	(aerobic threshold).mp.	41
#62	(anaerobic threshold).mp.	1269
#63	#42 - #62 OR	17172
#64	#18 AND #40 AND #63	483
#65	Limit to english language	351