

IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 95

**Nutzenbewertung  
nichtmedikamentöser  
Behandlungsstrategien bei  
Patienten mit Diabetes mellitus  
Typ 2: Steigerung der  
körperlichen Aktivität**

**Rapid Report**

Auftrag: A05-06A  
Version: 1.0  
Stand: 19.09.2011

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Steigerung der körperlichen Aktivität

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-06A

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel. +49 221/35685-0

Fax: +49 221/35685-1

Berichte@iqwig.de

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

**Externe Sachverständige, an der Berichtserstellung unmittelbar beteiligt:**

- Karl Horvath, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Klaus Jeitler, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Eva Matyas, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Ursula Püringer, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Thomas Semlitsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich

**Externe Reviewerin des Rapid Reports:**

- Gabriele Meyer, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Deutschland

Das IQWiG dankt der externen Reviewerin für ihre Kommentare zum Rapid Report. Die externe Reviewerin war jedoch nicht in die Erstellung des Rapid Reports eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Rapid Report nicht notwendigerweise die Meinung dieser Person wieder.

**Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Kirsten H. Herrmann
- Lars G. Hemkens
- Tatjana Janzen
- Stefan Lange
- Christoph Schürmann
- Jürgen Windeler

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter des IQWiG das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird zumeist mit einer nichtmedikamentösen Therapie begonnen, die oft eine Ernährungsumstellung, sowie die Empfehlung zu einer Gewichtsreduktion und zur Steigerung der körperlichen Aktivität umfasst. Bei hierdurch nicht ausreichender Blutzuckersenkung kann zusätzlich eine Pharmakotherapie eingeleitet werden. Unterschiedliche Studien lassen günstige Effekte von gesteigerter körperlicher Aktivität hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erwarten, unklar bleibt allerdings, inwieweit diese erwarteten günstigen Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auch tatsächlich in Interventionsstudien nachgewiesen sind.

### **Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität im Vergleich zu keiner entsprechenden Intervention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

### **Methoden**

Die Bewertung wurde auf Grundlage relevanter randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die identifizierten systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 6. 12. 2010.

Eingeschlossen wurden Studien mit erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Mindestdauer von 24 Wochen. Die zu prüfende Intervention in diesen Studien war eine Maßnahme zur Steigerung der körperlichen Aktivität. Nicht berücksichtigt wurden Studien, in denen die Steigerung der körperlichen Aktivität als primäre Intervention mit einer anderen antidiabetischen Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. gesteigerte körperliche Aktivität versus Diät oder versus medikamentöse Blutzuckersenkung).

Folgende Zielgrößen wurden im Rapid Report prädefiniert: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen, Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen, schwere Hypoglykämien und sonstige unerwünschte Ereignisse wie z. B. Probleme des Stütz- und Bewegungsapparates.

## Ergebnisse

Über die systematische Literaturrecherche wurden 9 inhaltlich relevante RCTs identifiziert, von denen 2 aus methodischen Gründen von der Bewertung ausgeschlossen wurden. Letztlich wurden 7 Studien für die Nutzenbewertung herangezogen. 6 Studien untersuchten den Effekt eines über mehrere Wochen oder Monate dauernden angeleiteten Trainingsprogramms und in 1 Studie wurde ein selbstständiges Heimtraining untersucht.

Die Studienpopulationen bestanden aus Personen mit einem mittleren Alter von etwa 60 Jahren und einem mittleren BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup>. Die Studien dauerten 6 bis 24 Monate. Die Ergebnisse wurden in den meisten Fällen als potenziell hochverzerrt angesehen, nur bei den Ergebnissen von 1 Studie wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig erachtet.

Zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen, Erblindung und schwere Hypoglykämien lieferten die eingeschlossenen RCTs keine oder nur unzureichende Ergebnisse, sodass eine Beurteilung des Nutzens oder Schadens einer Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für diese Endpunkte nicht möglich war.

Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität fanden sich in 4 der 7 Studien. Ein statistisch signifikanter Effekt wurde in keiner Studie berichtet. Insgesamt ergab sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden durch gesteigerte körperliche Aktivität.

Ergebnisse zu sonstigen unerwünschten Ereignissen lagen aus 6 Studien vor. Jedoch war aufgrund von unvollständigen Angaben in 4 dieser Studien ein Gruppenvergleich nur für 2 RCTs möglich. Dabei lagen in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen vor. Somit konnte weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von gesteigerter körperlicher Aktivität hinsichtlich der sonstigen unerwünschten Ereignisse abgeleitet werden.

## Fazit

Es liegen keine Studien vor, die ausreichend Daten liefern für eine Nutzenbewertung von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen, schwere Hypoglykämien oder Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen. Auch liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder auf sonstige unerwünschte Ereignisse vor.

Daher ist bei der bestehenden Studienlage weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von gesteigerter körperlicher Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Hinblick auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte gegeben.

**Schlagwörter:** Diabetes mellitus – nicht insulinpflichtiger, Training – körperliches, Bewegungstherapie, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

**Keywords:** Diabetes Mellitus – Type 2, Physical Education and Training, Exercise, Exercise Therapy, Benefit Assessment, Systematic Review

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Impressum</b> .....	<b>i</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>3</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>3</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>4</b>
4.1.1 Population .....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	4
4.1.3 Endpunkte .....	5
4.1.4 Studientypen .....	5
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	5
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	6
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	7
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien .....	7
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>7</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>8</b>
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	9
4.4.2 Meta-Analysen.....	9
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	9
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	9
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>11</b>
<b>5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>11</b>
5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche .....	11
5.1.2 Resultierender Studienpool.....	13
<b>5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>14</b>

5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	14
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	26
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu den Endpunkten.....</b>	<b>28</b>
5.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	28
5.3.2	Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten.....	32
5.3.2.1	Gesamtmortalität.....	32
5.3.2.2	Kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre).....	32
5.3.2.3	Kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle).....	32
5.3.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	33
5.3.2.5	Terminale Niereninsuffizienz.....	36
5.3.2.6	Amputation (Minor- und Majoramputationen).....	36
5.3.2.7	Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen.....	36
5.3.2.8	Schwere Hypoglykämien.....	36
5.3.2.9	Sonstige unerwünschte Ereignisse.....	36
5.3.3	Weitere berichtete Zielgrößen.....	38
5.3.3.1	HbA1c-Wert.....	38
5.3.3.2	Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität.....	40
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>50</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>51</b>
8.1	Eingeschlossen und in den Analysen berücksichtigt.....	51
8.2	Eingeschlossen, jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.....	52
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>53</b>
<b>Anhang A : Suchstrategien - RCTs.....</b>		<b>57</b>
<b>Anhang B : Suchstrategien - Systematische Übersichten.....</b>		<b>61</b>
<b>Anhang C : Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....</b>		<b>65</b>
<b>Anhang D : Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....</b>		<b>74</b>
<b>Anhang E : Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin.....</b>		<b>75</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einschlusskriterien für Primärstudien .....	6
Tabelle 2: Resultierender Studienpool .....	13
Tabelle 3: Bewertete Studien – Übersicht.....	17
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs.....	19
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	21
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen RCTs .....	23
Tabelle 7: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	27
Tabelle 8: Berichtsrelevante Endpunkten in den einzelnen RCTs.....	28
Tabelle 9: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität ..	29
Tabelle 10: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Kardiovaskuläre Mortalität.....	29
Tabelle 11: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Kardiovaskuläre Morbidität.....	30
Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	30
Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Sonstige unerwünschte Ereignisse .....	31
Tabelle 14: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	34
Tabelle 15: Sonstige unerwünschte Ereignisse .....	37
Tabelle 16: Änderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf .....	39
Tabelle 17: Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität .....	41
Tabelle 18: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten.....	44

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung ..... 12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DQoL	Diabetes Quality of Life
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins A1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISF-36	Italian SF-36
ITT	Intention-to-Treat
MET	metabolisches Äquivalent
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	World Health Organization

## 1 Hintergrund

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch Hyperglykämie infolge von Störungen der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder ihrer Kombination charakterisiert ist. Beim Diabetes mellitus Typ 2 liegen Störungen der Insulinsekretion oder auch der Insulinwirkung in individuell unterschiedlicher Ausprägung vor. Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird zumeist begonnen mit einer nichtmedikamentösen Therapie, die oft eine Ernährungsumstellung, sowie die Empfehlung zu einer Gewichtsreduktion und zur Steigerung der körperlichen Aktivität umfasst. Bei hierdurch nicht ausreichender Blutzuckersenkung kann zusätzlich eine Pharmakotherapie eingeleitet werden.

Große epidemiologische Studien weisen auf eine inverse Assoziation von gesteigerter körperlicher Aktivität mit der Gesamtmortalität sowie der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hin [1,2]. In einer aktuellen Publikation der Kohortenstudie Wen 2011 wird berichtet, dass bereits ein geringes Ausmaß an täglicher körperlicher Aktivität mit einer niedrigeren Gesamtsterblichkeit in Verbindung steht [3]. Ergebnisse einer systematischen Übersicht randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) legen nahe, dass regelmäßige körperliche Aktivität über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen zu einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung führt [4]. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine gesteigerte körperliche Aktivität zu einer Reduktion diabetesbedingter Komplikationen führt und dadurch z. B. auch die Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie reduziert werden kann. Ferner wird die konsequente und langfristige Umsetzung von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 von nationalen und internationalen Fachgesellschaften befürwortet [5-10]. Dabei wird in erster Linie eine Ausdauerbelastung im Ausmaß von mindestens 150 Minuten pro Woche empfohlen, in Form von Spaziergängen, Wandern, Radfahren, Schwimmen oder auch ausgedehnter Gartenarbeit. In den meisten Leitlinien wird auch Krafttraining im mit einer Frequenz von 2- bis 3-mal pro Woche als Teil der nichtmedikamentösen Diabetesbehandlung explizit angeführt [5,7-10]. Unklar bleibt allerdings, inwieweit diese erwarteten günstigen Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auch tatsächlich in Interventionsstudien nachgewiesen sind.

Der HbA1c-Wert bildet in der Regel die glykämische Kontrolle der letzten 90 bis 120 Tage ab [11]. Die oben genannte systematische Übersicht ergab Anzeichen dafür, dass erst für eine Interventionsdauer ab 8 Wochen eine Beeinflussung des HbA1c-Werts durch körperliche Aktivität erkennbar wird [4]. Kürzere Interventionsdauern scheinen nicht angemessen für eine Untersuchung zur Auswirkung einzelner Maßnahmen auf chronische Erkrankungen.

Im vorliegenden Rapid Report wird der Nutzen von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bewertet.

## **2 Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität im Vergleich zu nicht gesteigerter körperlicher Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutzuckerkontrolle.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung verschiedener nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung mit dem G-BA erfolgte vorab am 02.02.2005.

Unter „nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien“ werden diejenigen Strategien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zusammengefasst, die nicht mit unmittelbar blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Antidiabetika) durchgeführt werden.

Basierend auf einer Projektskizze wurde mithilfe externer Expertise ein vorläufiger Rapid Report erstellt. Der vorläufige Rapid Report wurde extern begutachtet. Anschließend erfolgte die Übermittlung der endgültigen Fassung an den G-BA und 4 Wochen später die Veröffentlichung auf der Website des IQWiG.

## 4 Methoden

Vorarbeiten zu diesem Thema haben ergeben, dass eine Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur nicht sinnvoll erscheint, da davon auszugehen war, dass der Aufwand einer Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur höher ist als der Aufwand einer ausschließlich auf Primärliteratur basierenden Nutzenbewertung.

Daher erfolgte diese Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis der vorhandenen Primärliteratur. Die Vorgehensweise bei einer Nutzenbewertung auf Basis von Primärliteratur ist dabei grundsätzlich in den Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWiG festgelegt [12].

### 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

#### 4.1.1 Population

Die relevante Studienpopulation musste aus erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, zum Beispiel nach Definition der WHO [13], bestehen.

#### 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Eingeschlossen wurden Studien, in denen die zu prüfende nichtmedikamentöse Maßnahme eine Intervention zur Steigerung der körperlichen Aktivität war. Hierbei wurde körperliche Aktivität oder Bewegung definiert als Tätigkeit, deren primäre Intention eine Steigerung des Energieumsatzes ist bzw. die grundsätzlich mit einer Steigerung des Energieumsatzes einhergeht. Dies umfasste Formen des Ausdauer- und Krafttrainings, wie sie beispielsweise in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 angeführt sind [5,7-10]. Unter einer nachhaltigen Steigerung der körperlichen Aktivität wurde eine Steigerung der körperlichen Aktivität über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen verstanden (vgl. auch 4.1.5).

Als Vergleichsbehandlung galt das Fehlen einer spezifischen Intervention zur Steigerung der körperlichen Aktivität.

Interventionen, deren Schwerpunkte hauptsächlich Konzentrations- und Meditationsübungen sind und deren Hauptausrichtung damit nicht eine Steigerung des Energieumsatzes ist, wurden nicht behandelt.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung aus der Prüfintervention und einer anderen blutzuckersenkenden Behandlung musste diese zusätzliche andere blutzuckersenkende Behandlung auch Bestandteil der Vergleichsintervention sein.

Nicht berücksichtigt wurden Studien, in denen die Steigerung der körperlichen Aktivität als primäre Intervention mit einer anderen antidiabetischen Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. körperliche Aktivität versus Diät oder versus medikamentöse Blutzuckersenkung).

Der Einfluss der Form und des Ausmaßes der infolge der Maßnahme zur gesteigerten körperlichen Aktivität dann auch tatsächlich erfolgten körperlichen Aktivität wurde nach Möglichkeit erfasst und bewertet.

#### **4.1.3 Endpunkte**

Die Nutzenbewertung in diesem Bericht erfolgte hinsichtlich mehrerer patientenrelevanter Therapieziele. Hieraus leiteten sich die Endpunkte dieses Berichtes ab.

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- Kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Terminale Niereninsuffizienz
- Amputation (Minor- und Majoramputationen)
- Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen
- Schwere Hypoglykämien
- Sonstige unerwünschte Ereignisse

Darüber hinaus wurden Angaben zu Effekten bezüglich des HbA1c-Wertes ergänzend dargestellt.

#### **4.1.4 Studientypen**

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte war eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein. RCTs mit Cross-over-Design wurden nicht berücksichtigt.

#### **4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Die vorliegende Untersuchung legt dem Versorgungsalltag folgend explizit den langfristigen Nutzen einer Intervention zur gesteigerten körperlichen Aktivität dar. Daher waren für diese Fragestellung insbesondere mehrjährige Studien relevant. Zudem musste davon ausgegangen werden, dass Auswirkungen auf den chronischen Krankheitsverlauf bei zu kurzer Interventionsdauer innerhalb einer Studie nicht zu erwarten sind.

Daher wurden zur Beurteilung sämtlicher Endpunkte nur Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt. Die Interventionsdauer selbst musste mindestens 8 Wochen betragen (vgl. 4.1.2).

Ferner wurden nur RCTs mit einer Studiengröße von mindestens 10 Patienten pro Studien-  
gruppe berücksichtigt.

#### 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Tabelle 1: Einschlusskriterien für Primärstudien

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben.
E2	Prüfintervention: Es handelt sich um eine Intervention zur Steigerung der körperlichen Aktivität, wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben.
E3	Prüfintervention: Die Steigerung der körperlichen Aktivität erfolgt nachhaltig, d. h. über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen, wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben.
E4	Vergleichsbehandlung: Fehlen einer entsprechenden Intervention, wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben.
E5	Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 definiert.
E6	Randomisierte kontrollierte Studie
E7	Beobachtungsdauer $\geq 24$ Wochen, wie in Abschnitt 4.1.5 beschrieben.
E8	Studiengröße $\geq 10$ randomisierte Patienten je Studien- gruppe wie in Abschnitt 4.1.5 beschrieben.
E9	Publikationssprache: Englisch, Deutsch
E10	Keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
E11	Vollpublikation <sup>a</sup> verfügbar
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [14] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

#### 4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Primärstudien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche in bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) ohne zeitliche Begrenzung
- Sichtung relevanter und aktueller (d. h. Publikation ab 2005) systematischen Übersichten: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A (Primärstudien) und Anhang B (Systematische Übersichten). Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 06.12.2010 statt.

### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Eine Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie Autorenanfragen waren im Allgemeinen nicht vorgesehen und wären nur in begründeten Einzelfällen erfolgt, z. B. falls zentrale Fragen des Designs und zu den Ergebnissen unklar gewesen wären, deren Beantwortung ggf. unmittelbare und relevante Auswirkungen auf das Fazit gehabt hätte.

### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wurde das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

## **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

#### A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers

#### B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

#### **4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die in den Studien berichteten Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Endpunkten werden im Rapid Report vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [15]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden. Ausnahmen von dieser Regel waren in Ausnahmefällen möglich, z. B. wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [16]. Das beschriebene Vorgehen sollte auch angewendet werden bei einem Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte.

#### **4.4.2 Meta-Analysen**

Es sollten Meta-Analysen entsprechend den Methoden des Institutes durchgeführt werden. Im vorliegenden Rapid Report erfolgten jedoch keine Meta-Analysen, da entweder notwendige Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten gar nicht zur Verfügung standen oder bei vorhandenen Daten eine entsprechende Zusammenfassung aufgrund der unterschiedlichen Art der Präsentation in den vorliegenden Publikationen nicht möglich war.

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalyse**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Bei der gegebenen Datenlage wurden diese letztlich nicht durchgeführt.

#### **4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Body-Mass-Index (BMI) zu Interventionsbeginn
- HbA1c-Wert zu Interventionsbeginn
- Intendierte Intensität der Intervention (z. B. Dauer und Frequenz der Intervention laut Studienprotokoll)

- Charakter der Maßnahme zur gesteigerten körperlichen Aktivität (z. B. aerobes Training)
- Blutzuckersenkende Begleitmedikation zu Interventionsbeginn

Für den Fall, dass sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben hätten, war geplant, diese ebenfalls begründet einzubeziehen.

Letztlich war bei der gegebenen Datenlage eine entsprechende Untersuchung von Effektmodifikatoren nicht möglich.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien.

Insgesamt wurden bei der Recherche nach publizierten RCTs in bibliografischen Datenbanken, Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) von 2705 Referenzen durch 2 Reviewer gesichtet. 2603 Referenzen wurden als für die Bewertung nicht relevant ausgeschlossen, sodass am Ende dieses Schrittes 102 potenziell relevante Publikationen übrig blieben. 102 Publikationen wurden auf Volltextebene von 2 Reviewern unabhängig voneinander bewertet. 89 Publikationen wurden auf Volltextebene ausgeschlossen. In diesem Schritt ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe der Ausschlussgründe in Anhang C angeführt. In der Literatursichtung wurden 13 Publikationen als relevant bewertet (siehe Kapitel 8). Autorenanfragen sind nicht erfolgt.

Durch eine Recherche nach systematischen Übersichten für ein Referenzlisten-Screening konnten 12 potenziell relevante Arbeiten identifiziert werden (siehe Anhang D). Diese enthielten keine zusätzlichen relevanten RCTs.

Nach der Literatursichtung verblieben somit 13 Publikationen zu 9 RCTs, die in den Studienpool aufgenommen wurden.

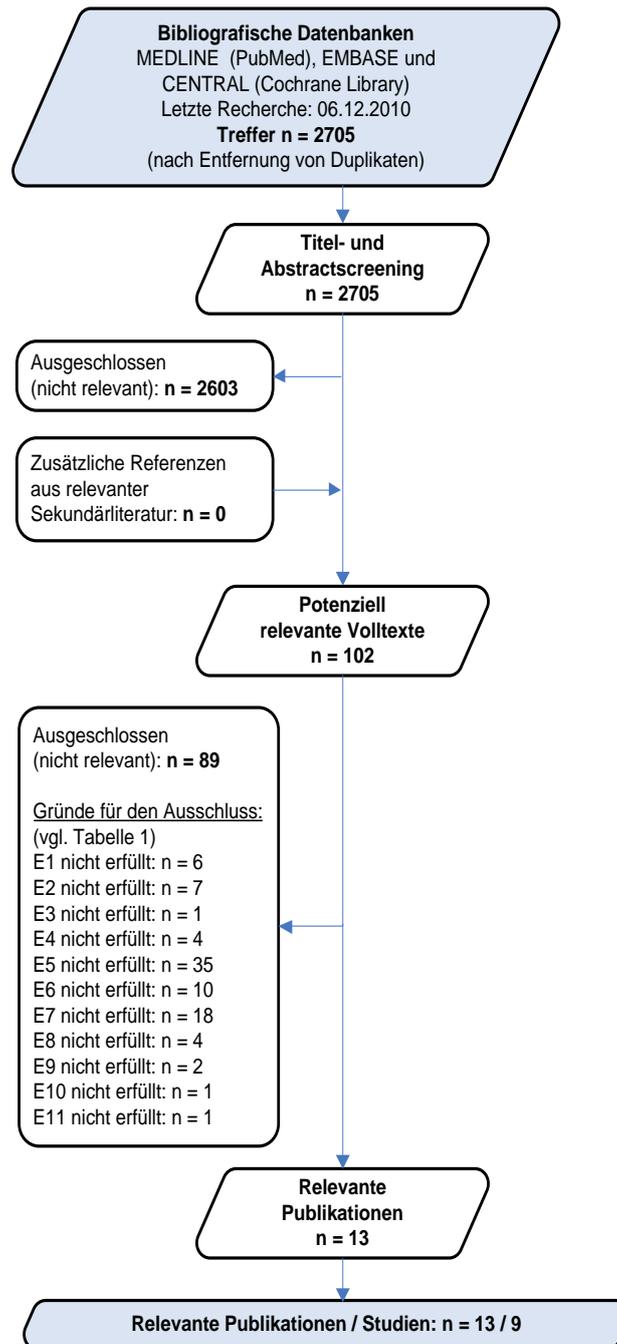


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung

### 5.1.2 Resultierender Studienpool

Der resultierende Pool relevanter Studien wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 2: Resultierender Studienpool

<b>Studie</b>	<b>Anzahl Publikationen</b>
<b>Zur Nutzenbewertung herangezogen</b>	
Allet 2010	2
Balducci 2010	2
Brun 2008	1
Church 2010	1
Gram 2010	1
Ligtenberg 1997	2
Okada 2010	1
Wisse 2010	1
<b>Nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</b>	
Kirk 2009	2

Die Studie Kirk 2009 erfüllte formal die Einschlusskriterien, wurde jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Studie berichtete in der Hauptpublikation keine Daten zu berichtsrelevanten Endpunkten (vgl. Abschnitt 4.1.3). Lediglich in einem zusätzlich publizierten Konferenzbeitrag lagen qualitative Aussagen zur Lebensqualität vor, die sich jedoch ausschließlich auf die Subgruppe der Studie beziehen, in der das Ausmaß der körperlichen Aktivität zu Studienbeginn unter 5000 Schritten pro Tag lag. Zu der Gruppe, auf die sich die berichtsrelevanten Ergebnisse beziehen, wurden jedoch in beiden Publikationen weder Angaben zu Patientencharakteristika bei Studienbeginn noch konkrete Angaben zur Zahl der ausgewerteten Studienteilnehmer gemacht. Damit blieb unklar, ob sich diese berichteten Ergebnisse auf mindestens 70 % der relevanten Studienpopulation bezogen (vgl. Abschnitt 4.4.1). Zudem schienen die berichteten Daten auch nicht sinnvoll interpretierbar, da lediglich Angaben zu Summenskalen des psychischen und des körperlichen Befindens des SF-12 vorlagen.

## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### 5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 3 bis Tabelle 6 sind Angaben zu den Studiencharakteristika und zur Studienpopulation der 8 zur Nutzenbewertung herangezogenen RCTs dargestellt.

#### Design

Alle 8 Studien waren randomisierte Parallelgruppenstudien (Tabelle 3). 6 Studien wurden ohne Verblindung durchgeführt, 2 Studien (Gram 2010 und Wisse 2010) waren nach eigenen Angaben einfach verblindet. Bei Wisse 2010 war das Studienpersonal verblindet, mit Ausnahme des Physiotherapeuten. Bei Gram 2010 wurde keine Angabe über die Art der Verblindung gemacht, wobei eine Verblindung der Studienteilnehmer oder Physiotherapeuten unwahrscheinlich erscheint. 6 Studien wurden in Europa, 1 in den USA und 1 in Asien durchgeführt. Die Beobachtungsdauer betrug in 2 Studien 6 Monate, in 1 Studie 9 Monate, in 3 Studien 12 Monate und in 2 Studien 24 Monate.

#### Finanzielle Förderung

Angaben zur finanziellen Förderung fanden sich in allen genannten RCTs (Tabelle 3). Angaben zu potenziellen Interessenkonflikten wurden in 5 Studien (Allet 2010, Balducci 2010, Church 2010, Gram 2010 und Wisse 2010) gemacht. In Church 2010 erfolgte dabei eine detaillierte Listung der finanziellen Förderung für alle Autoren. In den übrigen Arbeiten wurde jeweils berichtet, dass jeweils kein Interessenkonflikt vorliege.

#### Patienten

Die wesentlichen Ausschlusskriterien der 8 Studien waren vergleichbar (Tabelle 4). Bei den Einschlusskriterien gab es jedoch Unterschiede, vor allem in Bezug auf die Diabetestherapie und das Körpergewicht der Teilnehmer bei Studieneinschluss. So gab es in 6 Studien keine Einschränkungen hinsichtlich einer bestehenden Diabetestherapie; bei Wisse 2010 war eine bestehende Behandlung mit Insulin ein Einschlusskriterium, während bei Brun 2008 lediglich Patienten ohne bestehende Insulintherapie eingeschlossen wurden. Ferner schlossen 2 Studien (Gram 2010, Ligtenberg 1997) nur Patienten mit einem BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> und 1 Studie (Balducci 2010) Patienten mit einem BMI zwischen 27 kg/m<sup>2</sup> und 40 kg/m<sup>2</sup> ein. Bei Church 2010 war ein BMI über 48 kg/m<sup>2</sup> ein Ausschlusskriterium. In den anderen Studien gab es keine Einschränkungen in Bezug auf das Körpergewicht der Studienteilnehmer.

Die Gesamtzahl der in diesen 8 Studien eingeschlossenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrug 1202. Balducci 2010 stellte mit 606 Patienten mehr als die Hälfte aller Patienten (Tabelle 5). Die Größe der einzelnen Studienpopulationen der übrigen RCTs reichte von 25 bis 262 Teilnehmer. Das mittlere Alter betrug größtenteils etwa 60 Jahre (die Teilnehmer bei Church 2010 und Wisse 2010 waren im Mittel 5 bis 8 Jahre jünger).

Angaben zum Geschlecht fanden sich in 7 der 8 Studien, wobei der Frauenanteil in den einzelnen Studienarmen zwischen 31 % und 68 % lag.

Nur 3 Studien berichteten explizit die ethnische Zugehörigkeit der untersuchten Patienten (ausschließlich Kaukasier bei Balducci 2010, ausschließlich Asiaten bei Okada 2010 und Studienteilnehmer unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit bei Church 2010).

Angaben zum BMI bzw. zum Körpergewicht der Studienteilnehmer fanden sich in allen eingeschlossenen Studien. Obwohl nur 3 Studien einen BMI von mindestens 25 kg/m<sup>2</sup> bzw. 27 kg/m<sup>2</sup> für den Studieneinschluss forderten, lag der mittlere BMI in allen europäischen und der einzigen amerikanischen Studie über 30 kg/m<sup>2</sup>. Dabei gab es in 1 Studie (Wisse 2010) einen statistisch signifikanten Unterschied zu Studienbeginn zwischen den Gruppen; hier waren die Teilnehmer der Kontrollgruppe im Mittel übergewichtiger. In der Studie Okada 2010, die in Japan durchgeführt wurde, war der mittlere BMI der Studienteilnehmer mit etwa 25 kg/m<sup>2</sup> deutlich geringer.

Die mittlere Diabetesdauer zu Studienbeginn wurde nur in 4 Studien (Balducci 2010, Brun 2008, Church 2010, Ligtenberg 1997) berichtet und reichte von 6 Jahren (Interventionsgruppe in Balducci 2010) bis 10,8 Jahre (Kontrollgruppe in Okada 2010).

Angaben zum HbA1c-Wert zu Studienbeginn lagen in 7 Studien vor, wobei der Wert von 7,1 % (Interventionsgruppen in Balducci 2010) bis 8,9 % (Interventionsgruppe in Ligtenberg 1997) reichte. In Allet 2010 fanden sich hierzu keine Angaben.

Eine detaillierte Übersicht über die Charakteristika der Studienpopulationen gibt Tabelle 5.

### **Intervention**

Detaillierte Beschreibungen der Interventionen und Kontrollinterventionen in den einzelnen RCTs sind in Tabelle 6 dargestellt.

5 Studien (Allet 2010, Brun 2008, Gram 2010, Ligtenberg 1997 und Okada 2010) untersuchten den Effekt eines über mehrere Wochen oder Monate durch einen Physiotherapeuten oder Arzt geleiteten Trainingsprogramms, gefolgt von einem Heimtraining für den Rest der Studiendauer. Bei Balducci 2010 und Church 2010 bestanden die Interventionen aus intensiven geleiteten Trainingsprogrammen über die gesamte 12- bzw. 9-monatige Studiendauer. Bei Balducci 2010 erfolgte zusätzlich eine regelmäßige Beratung zu vermehrter körperlicher Aktivität. In Wisse 2010 hingegen erfolgten anfangs 2 1-stündige Beratungsgespräche mit anschließendem selbstständigem Heimtraining inklusive Kontakt zum Therapeuten alle 6 Wochen.

In 3 Studien (Allet 2010, Brun 2008 und Wisse 2010) bestand die Intervention ausschließlich aus einem Ausdauertraining. Gram 2010 hatte 2 Interventionsgruppen – einmal nur Ausdauertraining (Nordic Walking) und einmal Ausdauer- und Krafttraining – und Church 2010 untersuchte 3 Interventionsgruppen (Krafttraining, Ausdauertraining und ein kombiniertes Programm aus Kraft- und Ausdauertraining). Die Intervention in den übrigen 3 Studien beinhaltete sowohl Komponenten des Ausdauer- als auch des Krafttrainings.

In allen Studien war die Vergleichsintervention jeweils das Fehlen einer entsprechenden Intervention.

### **Darstellung von Begleittherapien**

Angaben zu begleitenden medikamentösen Therapien fanden sich in 5 der 8 Studien. Dabei war in allen 5 RCTs (Balducci 2010, Church 2010, Ligtenberg 1997, Okada 2010 und Wisse 2010) eine Anpassung der begleitenden Medikation im Rahmen der Standardbetreuung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erlaubt, wobei sich über die Studiendauer nur in 2 Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Vergleichsgruppen zu Studienende zeigten. Bei Balducci 2010 wurden in der Interventionsgruppe statistisch signifikant weniger antihypertensive Medikamente eingenommen als in der Kontrollgruppe und in Church 2010 kam es in der Kontrollgruppe zu einem Anstieg der blutzuckersenkenden Medikation, während diese in der Interventionsgruppe mit Kraft- und Ausdauertraining reduziert werden konnte. Angaben zu nichtmedikamentösen Begleittherapien fanden sich in keiner der Studien.

Tabelle 3: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Studienabbrecher n (%)	Ort der Durchführung	Finanzielle Förderung
<b>Allet 2010</b>	RCT, offen, parallel	6 Monate	IG: 35 (Ausdauertraining)	5 (14,3 %*)	Schweiz	Schweizerischer Nationalfonds
			KG: 36	7 (19,4 %*)		
<b>Balducci 2010</b>	RCT, offen, parallel	12 Monate	IG: 303 (Kraft- und Ausdauertraining)	15 (5,0 %*)	Italien	Lifescan SrL; Johnson and Johnson Medical Spa; Novo Nordisk Ltd; Bristol Myers Squibb Italy; Technogym SpA; Cosmed SrL
			KG: 303	28 (9,2 %*)		
<b>Brun 2008</b>	RCT, offen, parallel	12 Monate	IG: 13 (Ausdauertraining)	k. A.	Frankreich	Französisches Gesundheitsministerium; LVL Medical, Frankreich
			KG: 12	k. A.		
<b>Church 2010</b>	RCT, offen, parallel	9 Monate	IG1: 73 (Krafttraining)	5 (6,8 %*)	USA	National Institute of Health
			IG2: 72 (Ausdauertraining)	3 (4,2 %*)		
			IG3: 76 (Kraft- und Ausdauertraining)	5 (6,6 %*)		
			KG: 41	4 (9,8 %*)		
<b>Gram 2010</b>	RCT, einfachblind <sup>a</sup> , parallel	12 Monate	IG1:22 (Ausdauertraining)	1 (4,5 %*)	Dänemark	Sanofi Aventis
			IG2: 24 (Kraft- und Ausdauertraining)	0 (0 %*)		
			KG: 22	0 (0 %*)		
<b>Ligtenberg 1997</b>	RCT, offen, parallel	6 Monate	IG: 30 (Ausdauertraining)	5 (16,7 %*)	Niederlande	Niederländischer Diabetes-Fond (Diabetes Fonds Nederland)
			KG: 28	2 (7,1 %*)		

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Studienabbrecher n (%)	Ort der Durchführung	Finanzielle Förderung
<b>Okada 2010</b>	RCT, offen, parallel	24 Monate	IG: 21 (Kraft- und Ausdauertraining)	5 (23,8 %*)	Japan	Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan
			KG: 17	1 (5,9 %*)		
<b>Wisse 2010</b>	RCT, einfachblind <sup>b</sup> , parallel	24 Monate	IG: 38 (Ausdauertraining)	6 (15,8 %*)	Niederlande	Novo Nordisk Farma B.V., Niederlande
			KG: 36	7 (19,4 %*)		

IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. RCT: randomisierte kontrollierte Studie.  
\*: Eigene Berechnung.  
a: Keine näheren Angaben zur Verblindung  
b: Verblindung von Studienpersonal, ausgenommen Physiotherapeuten.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Allet 2010</b>	Diabetes mellitus Typ 2; Klinisch diagnostizierte periphere Neuropathie.	Kontraindikationen für gesteigerte körperliche Aktivität; Ulcus cruris; Orthopädische oder chirurgische Probleme, die Gang-Parameter beeinflussen; Nicht-diabetische Neuropathie; Andere neurologische Störungen, die Gang-Parameter beeinflussen; Unfähigkeit, mind. 500 Meter ohne Gehhilfe zu gehen.
<b>Balducci 2010</b>	Diabetes mellitus Typ 2; Diabetesdauer > 1 Jahr; Behandlung mit Diät und/oder oralen blutzuckersenkenden Medikamenten und Insulin; > 1 weiteres Merkmal des metabolischen Syndroms nach den Kriterien der IDF; BMI 27–40 kg/m <sup>2</sup> ; Hüftumfang > 94 cm (Männer) bzw. > 80 cm (Frauen); Alter 40–75 Jahre; Bewegungsmangel seit mind. 6 Monaten; Fähigkeit, eine längere Distanz ohne Hilfe zu gehen.	Anamnestisch bekannte Störung des zentralen Nervensystems (z.B. Hemiparese, Myelopathie, zerebrale Ataxie); Erhebliche Veränderungen des Stütz- und Bewegungsapparats (z.B. Amputationen, Dysmetrie, Skoliosen); Abnormale Bewegungsabläufe oder Arthritis, die schmerzhaft Einschränkungen von körperlicher Aktivität hervorruft / hervorrufen; Klinisch bestätigte Gleichgewichtsstörung; Angina pectoris oder verwandte Symptome; Posturale Hypotonie; Anamnestisch bekannte plantare Wunden („plantar sores“).
<b>Brun 2008</b>	Diabetes mellitus Typ 2 nach Definition der ADA 1997 HbA1c-Wert zwischen 8 und 10 %; Behandlung mit oralen blutzuckersenkenden Medikamenten oder Diät alleine; Alter 40–85 Jahre.	Insulintherapie; Anamnestisch bekannte Ketoazidose; Änderung jeder Art von Medikation in den letzten 3 Monaten; Herzinsuffizienz; Kürzlich erlittenes koronares Ereignis; Periphere Gefäßerkrankung; Bestehende maligne Erkrankung; Chronische Niereninsuffizienz; Schwere proliferative diabetische Retinopathie; Jede körperliche oder geistige Störung, die die Fähigkeit zur Teilnahme an der Intervention beeinflusst.
<b>Church 2010</b>	Diabetes mellitus Typ 2; HbA1c-Wert zwischen 6,5 und 11 %; Alter 30–75 Jahre; Körperliche Aktivität von maximal 3-mal 20 Min. pro Woche.	Verwendung einer Insulinpumpe; BMI ≥ 48 kg/m <sup>2</sup> ; Blutdruck ≥ 160/100 mmHg; Nüchterntriglyceride > 500 mg/dl; Serumkreatinin > 1,5 mg/dl; Urinprotein > 100mg/dl; Anamnestisch bekannter Insult

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Church 2010</b> (Forts.)		Anamnestisch bekannte fortgeschrittene Nephropathie oder Retinopathie.
<b>Gram 2010</b>	Diabetes mellitus Typ 2 seit mind. 1 Jahr; HbA1c-Wert zwischen 7 und 10 %; Gleichbleibende blutzuckersenkende Behandlung in den letzten 3 Monaten BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> ; Alter 25–80 Jahre.	Symptomatische Herzerkrankung (NYHA Klassifikation 2–4); Ischämie in den unteren Extremitäten; MI innerhalb der letzten 3 Monate; Schwere Lungenerkrankung.
<b>Ligtenberg 1997</b>	Diabetes mellitus Typ 2 seit mind. 1 Jahr; Behandlung mit zumindest oralen blutzuckersenkenden Medikamenten oder Insulin; BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> ; Alter > 55 Jahre.	Angina pectoris Grad II-IV; Stumme Myokardischämie; Autonome Neuropathie; Moderate oder schwere Claudicatio intermittens; Verminderte Nierenfunktion (Serumkreatinin > 150µmol/l); Einnahme von nicht diabetesspezifischen Medikamenten, die den Glukosestoffwechsel oder die Herzfrequenz beeinflussen; Vorliegen anderer schwerer Erkrankungen.
<b>Okada 2010</b>	Diabetes mellitus Typ 2.	Symptomatische KHK; Proliferative diabetische Retinopathie; Offenkundige Proteinurie („overt proteinuria“); Vegetative Störung; Orthopädische Störung.
<b>Wisse 2010</b>	Diabetes mellitus Typ 2; Insulintherapie; Erwachsene.	Körperliche Aktivität im Ausmaß > 160 Min. pro Woche aufgeteilt in mind. 3mal pro Woche 1Stunde; Schwangerschaft; Rezidivierende Hypoglykämie; Verwendung einer Insulinpumpe; Klinische manifestierte kardiovaskuläre Erkrankung; Prä-terminale Niereninsuffizienz; Proliferative Retinopathie; Psychiatrische Erkrankungen; Chronischer Alkohol- und / oder Drogenmissbrauch; Schwere Sportunverträglichkeit aufgrund von diabetesunabhängiger Komorbidität.

ADA: American Diabetes Association. BMI: Body-Mass-Index. HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins. IDF: International Diabetes Federation. KHK: koronare Herzkrankheit. MI: Myokardinfarkt. NYHA: New York Heart Association.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	N <sup>a</sup>	Alter <sup>b</sup> (Jahre)	Geschlecht weiblich (%)	Ethnische Zugehörigkeit (%)	BMI <sup>b</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	Mittlere Diabetesdauer <sup>b</sup> (Jahre)	HbA1c zu Studienbeginn <sup>b</sup> (%)
<b>Allet 2010</b>							
<b>IG (Ausdauer)</b>	35	63,0 (8,0)	k. A.	k. A.	30,5 (6,0)	k. A.	k. A.
<b>KG</b>	36	64,0 (8,9)	k. A.	k. A.	31,5 (5,3)	k. A.	k. A.
<b>Balducci 2010</b>							
<b>IG (Kraft und Ausdauer)</b>	303	58,8 (8,5)	41 %*	100 % Kaukasier	31,2 (4,6)	6 (3-10) <sup>c</sup>	7,1 (1,4)
<b>KG</b>	303	58,8 (8,6)	43 %*	100 % Kaukasier	31,9 (4,6)	6 (3-10) <sup>c</sup>	7,2 (1,4)
<b>Brun 2008</b>							
<b>IG (Ausdauer)</b>	13	58,9 (3,6) <sup>d</sup>	31 %*	k. A.	30,2 (3,2) <sup>d</sup>	10,3 (1,7) <sup>d</sup>	8,8 (1,0) <sup>d</sup>
<b>KG</b>	12	60,6 (1,8) <sup>d</sup>	42 %*	k. A.	32,8 (6,2) <sup>d</sup>	10,3 (1,7) <sup>d</sup>	8,8 (1,4) <sup>d</sup>
<b>Church 2010</b>							
<b>IG1 (Kraft)</b>	73	56,9 (8,7)	59 %	56 % Kaukasier 41 % Schwarze 3 % Lateinamerikaner	34,1 (5,4)	7,2 (5,5)	7,6 (0,9)
<b>IG2 (Ausdauer)</b>	72	53,7 (9,1)	63 %	54 % Kaukasier 46 % Schwarze 0 % Lateinamerikaner	34,7 (6,1)	7,4 (6,0)	7,6 (1,0)
<b>IG3 (Kraft und Ausdauer)</b>	76	55,4 (8,3)	65 %	47 % Kaukasier 45 % Schwarze 8 % Lateinamerikaner	35,8 (6,2)	6,7 (5,4)	7,6 (1,0)
<b>KG</b>	41	58,6 (8,2)	68 %	54 % Kaukasier 42 % Schwarze 5 % Lateinamerikaner	34,8 (6,2)	7,2 (5,2)	7,9 (1,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N <sup>a</sup>	Alter <sup>b</sup> (Jahre)	Geschlecht weiblich (%)	Ethnische Zugehörigkeit (%)	BMI <sup>b</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	Mittlere Diabetesdauer <sup>b</sup> (Jahre)	HbA1c zu Studienbeginn <sup>b</sup> (%)
<b>Gram 2010</b>							
<b>IG1 (Ausdauer)</b>	22	62 (10)	55 %*	k. A.	31,4 (4,3)	k. A.	7,2 (1,0)
<b>IG2 (Kraft und Ausdauer)</b>	24	59 (10)	42 %*	k. A.	32,4 (4,1)	k. A.	7,2 (0,9)
<b>KG</b>	22	61 (10)	41 %*	k. A.	32,8 (4,0)	k. A.	7,8 (1,3)
<b>Ligtenberg 1997</b>							
<b>IG (Ausdauer)</b>	30	63 (5) <sup>e</sup>	67 %*	k. A.	30,8 (4,0)	6,6 (4,6)	8,9 (1,0) <sup>f</sup>
<b>KG</b>	28	61 (5) <sup>e</sup>	64 %*	k. A.	31,2 (3,3)	9,4 (7,3)	8,8 (1,5) <sup>f</sup>
<b>Okada 2010</b>							
<b>IG (Kraft und Ausdauer)</b>	21	61,9 (8,6)	52 %*	100 % Asiaten	25,7 (3,2)	9,5 (8,1)	8,5 (1,8)
<b>KG</b>	17	64,5 (5,9)	35 %*	100 % Asiaten	24,5 (2,9)	10,8 (7,4)	7,9 (1,1)
<b>Wisse 2010</b>							
<b>IG (Ausdauer)</b>	38	54,3 (1,4) <sup>d,f</sup>	38 % <sup>f</sup>	k. A.	31,6 (0,9) <sup>d,f</sup>	k. A.	7,6 (0,2) <sup>d,f</sup>
<b>KG</b>	36	51,3 (1,8) <sup>d,f</sup>	38 % <sup>f</sup>	k. A.	35,2 (1,4) <sup>d,f</sup>	k. A.	7,6 (0,2) <sup>d,f</sup>
BMI: Body-Mass-Index. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. n. s.: nicht signifikant. *: Eigene Berechnung. a: Zahl der randomisierten Patienten, wenn nicht anders angegeben. b: Angabe als Mittelwert (Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben. c: Mittelwert (vermutlich Spannweite). d: Mittelwert (Standardfehler). e: Angaben in zweiter Publikation (Ligtenberg 1998): IG: 64,2 (5,4) Jahre; KG: 61,8 (5,4) Jahre. f: Angaben zu ausgewerteten Patienten.							

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen RCTs

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Allet 2010</b>	<p><u>Trainingsgruppen</u> mit 5–8 Teilnehmern unter der Leitung eines Physiotherapeuten und eines Assistenten;</p> <p>2-mal 60 Minuten Ausdauertraining pro Woche über einen Zeitraum von 12 Wochen;</p> <p>Aufwärmübungen, Zirkeltraining mit Gang- und Gleichgewichtsübungen, Gruppenspiele und Feedback mit Vorschlägen zu Heimübungen;</p> <p>Aufforderung, die erlernten Übungen nach der Interventionsphase in den nächsten 6 Monaten zu Hause weiter auszuüben.</p>	Keine Maßnahme zu gesteigerter körperlicher Aktivität oder Aufforderung zu gesteigerter körperlicher Aktivität.
<b>Balducci 2010</b>	<p>Strukturierte individuelle Beratung (alle 3 Monate) hinsichtlich einer allgemein empfohlenen körperlichen Aktivität im Alltag sowie zu einer Kalorienreduktion (500 kcal weniger als der errechnete Tagesbedarf).</p> <p>Zusätzlich ein intensives kombiniertes <u>Trainingsprogramm</u> (Ausdauer- und Krafttraining) <u>unter Aufsicht</u>.</p> <p>(Beratung zu 7 Maßnahmen: Motivation, Selbstwirksamkeit, Freude, Unterstützung, Verständnis, Fehlen von Hindernissen, Führen eines Tagebuchs). Die Intensität wurde entsprechend der Verbesserung der vorhergesagten VO<sub>2</sub>max und des individuellen Wiederholungsmaximums angepasst.</p> <p>2-mal 75 Min. Training pro Woche über einen Zeitraum von 12 Monaten;</p> <p>2 Gruppen: hohe Intensität (HI) und geringe Intensität (LI);</p> <p>Gruppe HI:</p> <p>Ausdauertraining bei 70 % VO<sub>2</sub>max;</p> <p>Krafttraining: 3 Sätze mit max. je 8 Wiederholungen bei einer Belastung von 80 % des errechneten Maximalgewichts (1RM)<sup>a</sup>.</p> <p>Gruppe LI:</p> <p>Ausdauertraining bei 55 % VO<sub>2</sub>max;</p> <p>Krafttraining: 2 Sätze mit je 15 Wiederholungen bei einer Belastung von 60 % des errechneten Maximalgewichts (1RM)<sup>a</sup>.</p> <p>Krafttraining bestand aus 4 Kraftübungen und 3 Dehnungspositionen.</p>	Strukturierte individuelle Beratung (alle 3 Monate) hinsichtlich einer allgemein empfohlenen körperlichen Aktivität im Alltag sowie zu einer Kalorienreduktion (500 kcal weniger als der errechnete Tagesbedarf).
<b>Brun 2008</b>	<p><u>Strukturiertes Training</u>: 1-monatige Schulungsphase, danach Heimtraining;</p> <p>Schulungsphase:</p> <p>Acht 2-stündige Einheiten innerhalb von 4 Wochen (1. Stunde: Erklärung des Trainings durch ausgebildetes Personal, 2. Stunde: Ausführen der Übungen - 30–45 Min. Radfahren an der Ventilationsschwelle);</p> <p>Heimtraining:</p> <p>2-mal pro Woche in einer durch eine Zielherzfrequenz bestimmten Intensität (Tragen eines Herzfrequenzmessers während des Trainings); Schnelles Gehen, Jogging oder Gymnastik für 45 Minuten ad libitum der Teilnehmer;</p> <p>Alle Teilnehmer wurden aufgefordert, ihre Trainings zu dokumentieren und am Tag 120, 240 und 365 einen Fragebogen auszufüllen.</p>	Keine Maßnahme zur gesteigerten körperlichen Aktivität.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Church 2010</b>	<p><u>Strukturiertes Training:</u> 9 Monate geleitetes Training;</p> <p>IG1 (Krafttraining): 3-mal pro Woche Training mit je 2 Sätzen mit 10 bis 12 Wiederholungen von 4 Oberkörperübungen, 3 Beinübungen, Bauchmuskel-Crunches und Rückendehnung;</p> <p>IG2 (Ausdauertraining): An das individuelle Körpergewicht angepasstes Trainingsprogramm bei einer Intensität von 50 – 80 % VO<sub>2</sub>max; Angestrebter Energieumsatz: 12 kcal/kg pro Woche (entspricht etwa 150 Min. pro Woche);</p> <p>IG3 (Kraft- und Ausdauertraining): Angestrebter Energieumsatz des Ausdauertrainings: 10 kcal/kg pro Woche; 2mal pro Woche Krafttraining mit je 1 Satz mit 10 bis 12 Wiederholungen von 4 Oberkörperübungen, 3 Beinübungen, Bauchmuskel-Crunches und Rückendehnung.</p>	<p>Keine geleitete Maßnahme zu gesteigerter körperlicher Aktivität;</p> <p>Angebot eines wöchentlichen Stretching- und Entspannungsprogramms;</p> <p>Aufforderung die bestehende körperliche Aktivität beizubehalten.</p>
<b>Gram 2010</b>	<p><u>Strukturiertes Training:</u> Beide Gruppen: 4 Monate Training; 2-mal pro Woche in den ersten 2 Monaten, 1-mal pro Woche in den zweiten 2 Monaten; Jeweils 45 Min. durch einen Physiotherapeuten geleitetes Training: 10 Min. Warm-up, 30 Min. Training, 5 Min. Cooldown; Anweisung auch außerhalb der Trainingseinheiten die körperliche Aktivität zu steigern;</p> <p>IG1 (Nordic Walking): Alle Einheiten fanden auf Waldwegen statt; Intensität und Distanz wurden individuell angepasst; Mindestens 30 Min. NW bei zumindest moderater Intensität (&gt; 40 % VO<sub>2</sub>max); Alle Teilnehmer erhielten die gleiche Art von NW-Stöcken;</p> <p>IG2 (Training nach Verschreibung): Individuelles Trainingsprogramm (auf Basis eines Fahrradergometer-Tests) bestehend aus Ausdauer- und Krafttraining; Fahrradergometer, Rudergeräte, Stepper und Krafttrainingsgeräte standen zur Verfügung; Intensität wurde individuell angepasst; Mindestens 30 Min. kontinuierliches Training bei zumindest moderater Intensität (&gt; 40 % VO<sub>2</sub>max); Am Ende der Interventionsphase erhielten alle Teilnehmer Informationsmaterial über Trainingsmöglichkeiten in ihrer Nachbarschaft und eine individuelle Beratung; Alle Teilnehmer wurden angehalten eine für sie geeignete Trainingsform für die Follow-up-Phase zu finden.</p>	<p>Keine geleitete Maßnahme zu gesteigerter körperlicher Aktivität;</p> <p>Schriftliche Standardinformation für Patienten mit Diabetes zu körperliche Aktivität und Aufforderung zu körperlicher Aktivität.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Ligtenberg 1997</b>	<p><u>Strukturiertes Training:</u> Phase 1: 6 Wochen von einem Arzt und einem Physiotherapeuten geleitetes Gruppentraining basierend auf den Empfehlungen der ADA; 3-mal pro Woche je 50 Min. bei einer Intensität: 60–80 % VO<sub>2</sub>max+ jeweils 5 Min. Warm-up und Cool-down; Training der großen Muskelgruppen (mittels z.B. Fahrradergometer, Schwimmen, Laufband, Rudern).</p> <p>Phase 2: 6 Wochen individuelles Heimtraining auf Basis einer persönlichen Beratung mit regelmäßiger Unterstützung (persönlicher Kontakt oder Telefonkontakt alle 2 Wochen).</p> <p>Phase 3: 14 Wochen Heimtraining ohne Unterstützung und Kontakt zum Studienpersonal.</p>	Schulungsprogramm ohne Anweisung zu gesteigerter körperlicher Aktivität.
<b>Okada 2010</b>	<p><u>Geleitetes Training</u> 3–5-mal pro Woche mit einem Physiotherapeuten für 3 Monate; Jeweils 10 Min. Warm-up, 20 Min. Aerobic-Dance, 20 Min. Fahrradergometer, 20 Min. Krafttraining und 5 Min. Cool-down.</p>	Keine Teilnahme am Trainingsprogramm.
<b>Wisse 2010</b>	<p><u>Beratung</u> zu einem strukturierten, individuellen Bewegungsprogramm durch einen Physiotherapeuten; 2 1-stündige Eingangssitzungen mit dem Therapeuten. Steigerung alltäglicher körperlicher Aktivität wie z.B. Gehen, Treppensteigen oder Radfahren; Ziel war eine gesteigerte körperlichen Aktivität von mittlerer Intensität in einem Ausmaß von insgesamt mehr als 160 Min. pro Woche (mind. 3 Einheiten pro Woche); 15-minütiges Telefongespräch mit dem Therapeuten nach 2 bzw. 6 Wochen; Danach alle 6 Wochen abwechselnd 30-minütige Besprechungen und 15-minütige Telefonate mit dem Therapeuten über den Zeitraum von 2 Jahren (Aufforderung den verschriebenen Bewegungsplan zu erreichen oder aufrecht zu erhalten).</p>	Ambulante Standardversorgung.
<p>ADA: American Diabetes Association. IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe. NW: Nordic Walking. VO<sub>2</sub>max: maximalen Sauerstoffaufnahme. a: Berechnung nach Brzycki [17]: 1RM = gestemmtes Gewicht x (1,0278–0,0278 x Anzahl der Wiederholungen) – 1.</p>		

### **5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die in den 8 eingeschlossenen Studien enthaltenen Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Lediglich für 2 Studien (Allet 2010 und Balducci 2010) wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Der Hauptgrund für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene in den übrigen 6 Studien lagen in unzureichenden Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung (d.h. kein sicheres Allocation Concealment) bei gleichzeitig offenem Studiendesign.

Tabelle 7: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Durchführung der Randomisierung / adäquate Zuteilungsverdeckung	Patientenfluss transparent <sup>a</sup>	Verblindung		Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Studienpersonal <sup>b</sup>		
<b>Allet 2010</b>	ja / ja	ja	nein	nein	ja	niedrig
<b>Balducci 2010</b>	ja / ja	ja	nein	nein	ja	niedrig
<b>Brun 2008</b>	ja / unklar	nein	nein	nein	ja	hoch
<b>Church 2010</b>	ja / unklar	ja	nein	nein	nein <sup>c</sup>	hoch
<b>Gram 2010</b>	ja / unklar	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	hoch
<b>Ligtenberg 1997</b>	unklar / unklar	ja	nein	nein	ja	hoch
<b>Okada 2010</b>	unklar / unklar	ja	nein	nein	ja	hoch
<b>Wisse 2010</b>	unklar / unklar	ja	nein	ja <sup>e</sup>	ja	hoch

a: Angaben beziehen sich auf den Studienverlauf nach der Randomisierung.  
b: Cave: An diese Stelle wird nicht die Ergebniserhebung der Endpunkte eingeschätzt  
c: Für alle Analysen der Studie, die die Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe vergleichen, ist die Randomisierung zumindest teilweise aufgehoben, da die Zuteilung zur Kontrollgruppe im Studienverlauf (die Patienten wurden sukzessive randomisiert) gestoppt wurde. Ein verblindetes Monitoring des HbA1c (safety monitoring) zeigte im Studienverlauf bei 17,1 % der Teilnehmer der Kontrollgruppe einen mindestens 1 %-igen HbA1c-Anstieg, worauf eine neue Randomisierungssequenz generiert und die anschließend randomisierten Teilnehmer (ein Drittel aller Teilnehmer) nur noch den 3 Interventionsgruppen zugeteilt wurden.  
d: Die Studie wird in der Publikation als einfach-blind bezeichnet, es fehlen aber nähere Angaben, wer gegenüber der Intervention verblindet war. Naturgemäß kann von einer teilweisen Verblindung des Studienpersonals ausgegangen werden.  
e: Ärzte und Auswerter mit Ausnahme des Physiotherapeuten.

### 5.3 Ergebnisse zu den Endpunkten

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Endpunkten in den eingeschlossenen Studien dargestellt. Einen Überblick gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Berichtsrelevante Endpunkten in den einzelnen RCTs

Studie	Gesamt mortalität	Kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)	Kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Terminale Niereninsuffizienz	Amputation (Minor- und Majoramputationen)	Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen	Schwere Hypoglykämien	Sonstige unerwünschte Ereignisse
Allet 2010	○	○	○	-	-	-	-	-	●
Balducci 2010	●	●	●	- <sup>a</sup>	-	-	-	●	●
Brun 2008	-	-	-	●	-	-	-	-	-
Church 2010	-	-	○	-	-	-	-	-	●
Gram 2010	-	-	-	●	-	-	-	-	●
Ligtenberg 1997	-	-	-	●	-	-	-	-	●
Okada 2010	-	-	●	-	-	-	-	-	-
Wisse 2010	●	-	●	●	-	-	-	-	●

●: Berichtet. -: Nicht berichtet. ○: Indirekt ableitbar.  
a: Geplant, jedoch nicht berichtet.

#### 5.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial entsprach bei allen Endpunkten dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Tabelle 7) mit folgenden Ausnahmen: Die Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität in Balducci 2010 wurden als potenziell hochverzerrt erachtet, da sich in keiner der vorliegenden Publikationen zur Studie ein Hinweis darauf fand, dass es prospektiv geplant war, diese zu berichten und Ergebnisse nur im Zuge der unerwünschten Ereignisse dargestellt wurden. Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen wurden für Allet 2010 als potenziell hochverzerrt erachtet, da einerseits keine adäquate ITT-Auswertung erfolgte und andererseits einzelne unerwünschte Ereignisse berichtet wurden, wobei unklar bleibt, ob diese Angaben vollständig waren. Detaillierte Angaben finden sich in Tabelle 9 bis Tabelle 13.

Tabelle 9: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
<b>Balducci 2010</b>	nein	ja / ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Wisse 2010</b>	ja	ja / nein	nein	nein <sup>a</sup>	ja	hoch <sup>b</sup>

a: Von 36 randomisierten Patienten der Kontrollgruppe 29 ausgewertet, jedoch lt. Angaben nur 6 Studienabbrecher in dieser Gruppe.  
b: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

Tabelle 10: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Kardiovaskuläre Mortalität

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
<b>Balducci 2010</b>	nein	ja / ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 11: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Kardiovaskuläre Morbidität

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
<b>Balducci 2010</b>	nein	ja / ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>
<b>Okada 2010</b>	unklar	ja / ja	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
<b>Wisse 2010</b>	ja	ja / nein	nein	nein <sup>c</sup>	ja	hoch <sup>b</sup>
<p>a: Nur im Rahmen der Angaben zu unerwünschten Ereignissen berichtet.</p> <p>b: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.</p> <p>c: Von 36 randomisierten Patienten der Kontrollgruppe 29 ausgewertet, jedoch lt. Angaben nur 6 Studienabbrecher in dieser Gruppe.</p>						

Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
<b>Brun 2008</b>	nein	nein / nein	unklar	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
<b>Gram 2010</b>	nein	ja / ja	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
<b>Ligtenberg 1997</b>	nein	ja / ja	nein	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
<b>Wisse 2010</b>	nein	ja / nein	nein	nein <sup>b</sup>	ja	hoch <sup>a</sup>
<p>a: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.</p> <p>b: Von 36 randomisierten Patienten der Kontrollgruppe 29 ausgewertet, jedoch lt. Angaben nur 6 Studienabbrecher in dieser Gruppe.</p>						

Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Sonstige unerwünschte Ereignisse

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
<b>Allet 2010</b>	unklar	ja / ja	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
<b>Balducci 2010</b>	nein	ja / ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Church 2010</b>	ja	ja / ja	nein	ja	nein <sup>a,b</sup>	hoch <sup>c</sup>
<b>Gram 2010</b>	unklar	ja / ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch <sup>c</sup>
<b>Ligtenberg 1997</b>	unklar	ja / ja	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch <sup>c</sup>
<b>Wisse 2010</b>	ja	ja / nein	nein	nein <sup>d</sup>	nein <sup>a</sup>	hoch <sup>c</sup>

a: Angaben zu unerwünschten Ereignissen sind unsystematisch und eventuell unvollständig, da nur Auffälligkeiten bzw. Häufungen berichtet werden.

b: Nur Zahlenangaben für schwere unerwünschte Ereignisse für einzelne Studiengruppen berichtet. Unvollständige Angaben zur Art der schweren unerwünschten Ereignisse liegen nur für alle Gruppen gemeinsam vor.

c: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch.

d: Von 36 randomisierten Patienten der Kontrollgruppe wurden 29 ausgewertet. Nach den Angaben in der Studie sind jedoch nur 6 Studienabbrecher in dieser Gruppe.

### **5.3.2 Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten**

#### **5.3.2.1 Gesamtmortalität**

Die Informationen zur Gesamtmortalität waren insgesamt spärlich und Angaben fanden sich lediglich in 2 Studien. In Balducci 2010 wurde berichtet, dass jeweils 1 Patient der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe im Studienverlauf verstorben war. Bei Wisse 2010 verstarben in der Kontrollgruppe 3 Patienten und in der Interventionsgruppe keiner. Angaben zur statistischen Signifikanz gab es nicht. In den übrigen 6 Studien gab es keine direkten Angaben zu diesem Endpunkt. Bei Allet 2010 konnte aus Informationen zum Patientenfluss geschlossen werden, dass in keiner der Behandlungsgruppen während der Beobachtungszeit ein Patient verstarb.

#### **5.3.2.2 Kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)**

Nur 1 Studie lieferte direkte Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität. In Balducci 2010 wird berichtet, dass kein Patient aufgrund einer kardiovaskulären Ursache verstarb. Wie bereits in Abschnitt 5.3.2.1 beschrieben, konnte in 1 Studie (Allet 2010) aus den Angaben zum Patientenfluss geschlossen werden, dass kein Studienteilnehmer verstarb und somit in dieser Studie auch kein tödliches kardiovaskuläres Ereignis eintrat.

#### **5.3.2.3 Kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)**

Auch die Informationen zur kardiovaskulären Morbidität waren insgesamt spärlich. Direkte Angaben fanden sich in 2 Studien. In Wisse 2010 wurde berichtet, dass jeweils 1 Teilnehmer in der Interventions- und Kontrollgruppe einen Myokardinfarkt hatte, wobei letztlich unklar blieb, ob dieser tödlich oder nicht tödlich verlief. In Okada 2010 kam es zu 4 kardiovaskulären Ereignissen in der Kontrollgruppe (1 Angina-pectoris-Episode und 3 zerebrale Infarkte), während in der Interventionsgruppe kein Patient ein solches Ereignis erlitt. Auch in dieser Studie fehlten jedoch Angaben, ob diese berichteten kardiovaskulären Ereignisse tödlich oder nicht tödlich verliefen. In Balducci 2010 wurde im Rahmen der Angaben zu unerwünschten Ereignissen berichtet, dass in der Interventionsgruppe 3 Teilnehmer und in der Kontrollgruppe 1 Teilnehmer eine neu diagnostizierte Myokardischämie hatte. Ferner wurde in jeder Studiengruppe ein Fall von Vorhofflimmern berichtet. Es wurde nicht berichtet, ob das Vorhofflimmern akut oder chronisch war.

Aus 2 Studien ließen sich indirekt Aussagen zur kardiovaskulären Morbidität ableiten. 1 dieser Studien (Allet 2010) erwähnte nur im Rahmen der Beschreibung der Studienabbrecher, dass 1 Patient der Kontrollgruppe aufgrund eines Schlaganfalls nicht weiter teilnehmen konnte. Es bleibt jedoch offen, ob es weitere Patienten mit ähnlichen Ereignissen gab. Church 2010 berichtete im Rahmen der schweren unerwünschten Ereignisse von 5 Fällen mit kardiovaskulären Erkrankungen ohne Zusammenhang zur Behandlung, die jedoch keiner Studiengruppe zugeordnet wurden.

#### 5.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichten insgesamt 4 Studien (Brun 2008, Gram 2010, Ligtenberg 1997, Wisse 2010), wobei unterschiedliche Bewertungsinstrumente zum Einsatz kamen. Es wurden Instrumente verwendet, die die generellen Aspekte der Lebensqualität messen. Dabei ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In einer dieser Studien (Brun 2008) wurde zusätzlich auch die diabetesspezifische Lebensqualität anhand des DQoL (Diabetes Quality of Life)-Fragebogens erfasst. Dabei zeigte sich eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im Wohlbefinden der Gruppe mit körperlicher Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0,019$ ). Da jedoch Angaben zu den Ausgangswerten beider Gruppen fehlten, kann die Bedeutung dieses Effekts nicht sicher beurteilt werden.

Eine Zusammenfassung der berichteten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität findet sich in Tabelle 14.

Die Erfassung der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Wohlbefindens mittels der Fragebögen ISF-36 (Italian SF-36) und WHO-DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) war auch in der jüngst publizierten Studie von Balducci 2010 geplant. Ergebnisse zu diesem Endpunkt liegen derzeit jedoch nicht vor.

Tabelle 14: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Art der Erhebung (Domäne) <sup>a</sup>	Beginn Score <sup>b</sup>	Änderung Score <sup>b</sup>		Ende Score <sup>b</sup>	
<b>Brun 2008</b>	NHP-Score	k. A.	Keine statistisch signifikante Änderung in beiden Gruppen, trotz tendenziell höherer Scores in der Domäne „körperliche Mobilität“ in der IG. Keine Gruppenunterschiede in allen anderen Domänen.		k. A.	
	DQoL-Fragebogen (Wohlbefinden)	IG (n = 13)	k. A.	2,846 (0,38)	p = 0,019	k. A.
		KG (n = 12)	k. A.	2,250 (0,75)		k. A.
<b>Gram 2010</b>	Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)	k. A.	Keine statistisch signifikante Änderung in allen Gruppen. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Studienverlauf.		k. A.	
<b>Ligtenberg 1997</b>	W-BQ22 nach Bradley und Lewis (Gesamtwert zum Wohlbefinden)	IG (n = 25)	49,2 (11,2)	Zum Studienende nach 26 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede vorhanden.	k. A.	
		KG (n = 26)	45,3 (14,4)			
	(Ängstlichkeit)	IG (n = 25)	5,0 (4,1)			
		KG (n = 26)	5,3 (4,0)			
	(Positives Wohlbefinden)	IG (n = 25)	13,9 (4,3)			
		KG (n = 26)	11,5 (5,1)			
	(Energielevel)	IG (n = 25)	8,0 (2,4)			
		KG (n = 26)	7,9 (3,5)			
(Depression)	IG (n = 25)	k. A.				
	KG (n = 26)	k. A.				

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fortsetzung)

Studie	Art der Erhebung (Domäne) <sup>a</sup>	Beginn Score <sup>b</sup>	Änderung Score <sup>b</sup>	Ende Score <sup>b</sup>	
Wisse 2010	W-BQ12	IG (n = 32)	26,4 (1,0) <sup>c</sup>	k. A.	24,8 (1,5) <sup>c</sup>
		KG (n = 29)	26,0 (1,1) <sup>c</sup>	k. A.	25,8 (1,3) <sup>c</sup>
<p>DQoL: Diabetes Quality of Life. IG: Interventionsgruppe. ISF-36: Italian SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. NHP: Nottingham Health Profile. SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand, Short Form-36. W-BQ22: Well-being questionnaire 22. W-BQ12: Well-being questionnaire 12. WHO-DTSQ: World Health Organization - Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire.</p> <p>a: Nur Angaben zu ausgewerteten Patienten.  b: Mittelwert (Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben.  c: Mittelwert (Standardfehler).</p>					

### **5.3.2.5 Terminale Niereninsuffizienz**

Keine Studie lieferte Ergebnisse zur Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder einer Nierentransplantation.

### **5.3.2.6 Amputation (Minor- und Majoramputationen)**

Keine Studie lieferte Ergebnisse zum Endpunkt Amputationen.

### **5.3.2.7 Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen**

Keine Studie lieferte Ergebnisse zum Endpunkt Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen.

### **5.3.2.8 Schwere Hypoglykämien**

Angaben zu diesem Endpunkt fanden sich lediglich in 1 Studie (Balducci 2010). Dort wurde berichtet, dass keine schweren Hypoglykämien auftraten.

### **5.3.2.9 Sonstige unerwünschte Ereignisse**

Umfassende Angaben zu unerwünschten Ereignissen fanden sich nur in Balducci 2010. Dort wurde berichtet, dass insgesamt mehr unerwünschte Ereignisse (einschließlich Todesfällen und kardiovaskulären Ereignissen) in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe auftraten (59 vs. 43). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,26$ ). Auch bei unerwünschten Ereignissen, die nach Ansicht der Autoren Bezug zur körperlichen Aktivität hatten, sowie bei solchen ohne Bezug zu einer körperlichen Aktivität gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In Church 2010 erfolgten lediglich Angaben zu schweren unerwünschten Ereignissen. Darunter wurden auch 5 kardiovaskuläre Ereignisse berichtet, die laut Angaben der Autoren unabhängig von körperlicher Aktivität auftraten. Eine Zuteilung dieser Ereignisse zu einzelnen Studiengruppen war nicht berichtet. In der Gesamtzahl der schweren unerwünschten Ereignisse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen.

In 4 Studien (Allet 2010, Gram 2010, Ligtenberg 1997, Wisse 2010) wurden für die Interventionsgruppen Probleme des Stütz- und Bewegungsapparates und Hypoglykämien als häufigste unerwünschte Ereignisse berichtet. Unklar bleibt jedoch, ob in diesen Studien die unerwünschten Ereignisse für die Vergleichsgruppen vollständig genannt wurden, weshalb keine Aussagen zu Gruppenvergleichen gemacht werden konnten.

In Brun 2008 gab es keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen.

Zusammenfassende Angaben zu diesem Endpunkt sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Sonstige unerwünschte Ereignisse

Studie	Art und Anzahl der Ereignisse (Ereignisse pro Studienteilnehmer)	
	IG	KG
<b>Allet 2010</b>	Patienten mit Schmerzen in der Achillessehne: 2 (0,06*) Fußprobleme: 1 (0,03*) Bandscheibenvorfälle: 1 (0,03*)	Insult: 1 (0,03*)
	IG vs. KG: p = k. A.	
<b>Balducci 2010</b>	Ereignisse mit Bezug zu einer körperlichen Aktivität: 34 (0,11*)	Ereignisse mit Bezug zu einer körperlichen Aktivität: 20 (0,07*)
	IG vs. KG: p = 0,13	
	Ereignisse ohne Bezug zu einer körperlichen Aktivität: 25 (0,08*)	Ereignisse ohne Bezug zu einer körperlichen Aktivität: 23 (0,08*)
	IG vs. KG: p = 0,90 n. s.	
<b>Church 2010<sup>a</sup></b>	<b>IG1 (Kraft)</b> 8 (0,11*)	3 (0,07*)
	<b>IG2 (Ausdauer)</b> 6 (0,08*)	
	<b>IG3 (Kraft und Ausdauer)</b> 4 (0,05*)	
	IG1–3 vs. KG: k. A.	
<b>Gram 2010</b>	<b>IG1 (Ausdauer)<sup>b</sup></b> Hypoglykämien: 1 (0,05*) Beschwerden betreffend den Bewegungsapparat durch Überanstrengung (Hüft- oder Knöchelschmerzen): 1 (0,05*)	k. A.
	<b>IG2 (Kraft und Ausdauer)<sup>b</sup></b> Beschwerden betreffend den Bewegungsapparat durch Überanstrengung (Hüft- oder Knöchelschmerzen): 2 (0,08*)	
	IG vs. KG: p = k. A.	
<b>Ligtenberg 1997</b>	Post-Trainings-Hypoglykämien bei 50 % der Teilnehmer mit Insulintherapie (5 Personen), nachdem die Insulindosis um 10 % erniedrigt wurde kam es zu keinen erneuten Episoden. Knieschmerzen: 1 (0,03*) Fortschreitende Rückenschmerzen: 1 (0,03*) Embolie am Unterschenkel: 1 (0,03*)	Hyperglykämien mit Hospitalisation: 1 (0,04*) Schmerzen in der Hüfte aufgrund von Morbus Paget: 1 (0,04*)
	IG vs. KG: p = k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Sonstige unerwünschte Ereignisse (Fortsetzung)

Studie	Art und Anzahl der Ereignisse (Ereignisse pro Studienteilnehmer)	
	IG	KG
Wisse 2010	Durch körperliche Aktivität bedingte Verletzungen: 1 (0,03*) Geschwüre: 3 (0,09*)	Durch körperliche Aktivität bedingte Verletzungen: 2 (0,07*) Geschwüre: 3 (0,10*)
	IG vs. KG: p = k. A.	
IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. n. s.: nicht signifikant *: Eigene Berechnung. a: Nur Angaben zu schweren unerwünschten Ereignissen. Art der schweren unerwünschten Ereignisse nur für alle Vergleichsgruppen gemeinsam berichtet: 5 kardiovaskuläre Ereignisse ohne Verbindung zur körperlichen Aktivität (Divertikulitis, Hysterektomie, Lungenkarzinom, Blutgerinnsel, u.a.). Insgesamt 1 schweres unerwünschtes Ereignis in Verbindung mit körperlicher Aktivität. b: In der Publikation werden außerdem die während der Studie aufgetretenen Erkrankungen und Probleme des Bewegungsapparats näher spezifiziert, und zwar als Infektionen, Verkehrsunfall, Osteoarthritis und chronische Rückenschmerzen. Eine Zuordnung zu einer der Interventionsgruppen ist jedoch nicht möglich.		

### 5.3.3 Weitere berichtete Zielgrößen

#### 5.3.3.1 HbA1c-Wert

6 Studien berichteten die HbA1c-Werte zu Studienbeginn und Studienende. Nur in 2 Studien wurden statistisch signifikante Unterschiede des HbA1c-Wertes im Studienverlauf zwischen den Studiengruppen beobachtet.

In Balducci 2010 kam es zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c-Wertes zu Gunsten der Interventionsgruppe über die Studiendauer von 12 Monaten und in Church 2010 wurde nur für die Interventionsgruppe mit kombiniertem Kraft- und Ausdauertraining ein statistisch signifikanter Unterschied in der Änderung des HbA1c-Wertes gegenüber der Kontrollgruppe berichtet. Für die anderen 2 Interventionsgruppen fand sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle 16: Änderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf

Studie	HbA1c [%] Mittelwert (SD)				
	Studienbeginn	Änderung	p-Wert	Studienende	p-Wert
<b>Balducci 2010</b>					
IG (Kraft und Ausdauer)	7,12 (1,4)	-0,42 (k. A.)	p < 0,001	6,70 (1,1)	k. A.
KG	7,15 (1,4)	-0,13 (k. A.)		7,02 (1,2)	
<b>Brun 2008</b>					
IG (Ausdauer)	8,8 (1,0) <sup>a</sup>	k. A.	n. s.	8,5 (1,7) <sup>a</sup>	n. s.
KG	8,8 (1,4) <sup>a</sup>	k. A.		8,6 (1,5) <sup>a</sup>	
<b>Church 2010</b>					
IG1 (Kraft)	7,58 (0,07) <sup>a,b</sup>	-0,04 (-0,23 bis +0,14) <sup>c</sup>	IG1 vs. KG: p = 0,32 IG2 vs. KG: p = 0,14 IG3 vs. KG: p = 0,03	7,53 (0,08) <sup>a</sup>	k. A.
IG2 (Ausdauer)	7,56 (0,07) <sup>a,b</sup>	-0,12 (-0,31 bis +0,07) <sup>c</sup>		7,43 (0,08) <sup>a</sup>	
IG3 (Kraft und Ausdauer)	7,59 (0,07) <sup>a,b</sup>	-0,23 (-0,41 bis -0,05) <sup>c</sup>		7,36 (0,08) <sup>a</sup>	
KG	7,62 (0,10) <sup>a,b</sup>	+0,11 (-0,13 bis +0,36) <sup>c</sup>		7,74 (0,10) <sup>a</sup>	
<b>Gram 2010</b>					
IG1 (Ausdauer)	7,2 (1,0)	k. A.	IG1 vs. KG: n. s. IG2 vs. KG: n. s.	7,0 (0,2) <sup>a</sup>	n. s.
IG2 (Kraft und Ausdauer)	7,2 (0,9)	k. A.		7,5 (0,3) <sup>a</sup>	
KG	7,8 (1,3)	k. A.		7,6 (0,3) <sup>a</sup>	
<b>Ligtenberg 1997</b>					
IG (Kraft und Ausdauer)	8,9 (1,0) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	8,7 (1,1) <sup>d</sup>	n. s.
KG	8,8 (1,5) <sup>d</sup>	k. A.		9,0 (1,6) <sup>d</sup>	
<b>Wisse 2010</b>					
IG (Ausdauer)	7,6 (0,2) <sup>a</sup>	k. A.	k. A.	7,6 (0,2) <sup>a</sup>	n. s.
KG	7,6 (0,2) <sup>a</sup>	k. A.		7,9 (0,3) <sup>a</sup>	
IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. n. s.: nicht signifikant. SD: Standardabweichung. a: Mittelwert (Standardfehler). b: Ergebnisse einer adjustierten Analyse. c: Mittelwert (95 %-KI). d: Angaben zu ausgewerteten Patienten.					

### 5.3.3.2 Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität

In 6 Studien gab es Angaben zur Intensität, mit der die geplanten Interventionen tatsächlich umgesetzt wurden. Um sie zu bestimmen verwendeten Brun 2008 und Ligtenberg 1997 den Physical-Activity-Score. In beiden Untersuchungen wurde in der Interventionsgruppe die körperliche Aktivität mehr gesteigert als in der Kontrollgruppe, wobei bei Brun 2008 diese Änderung statistisch signifikant war. In Gram 2010 wurde das zeitliche Ausmaß der körperlichen Aktivität pro Tag bzw. Woche erfasst. Es wurden jedoch im Vergleich zu Studienbeginn keine statistisch signifikanten Änderungen festgestellt im Anteil jener Patienten, die mehr als 3 Stunden pro Woche oder 30 Minuten pro Tag körperlich aktiv waren. Bei Wisse 2010 wurde die Aktivität während der Arbeits- und Freizeit in metabolischen Äquivalenten pro Woche (MET/Woche) erfasst. Dabei zeigte sich weder am Studienbeginn noch zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen, wobei auffällig war, dass die Teilnehmer der Kontrollgruppe zu beiden Zeitpunkten eine tendenziell höhere körperliche Aktivität aufwiesen als jene der Interventionsgruppe. Balducci 2010 erfasste die gesamte körperliche Aktivität der Interventionsgruppe (supervidiert und nicht-supervidiert) und der Kontrollgruppe (nicht-supervidiert) in metabolischen Äquivalent-Stunden pro Woche. Hierbei kam es in beiden Gruppen zu einer statistisch signifikanten Steigerung über die Studiendauer, wobei die Steigerung in der Interventionsgruppe statistisch signifikant ausgeprägter war. In Church 2010 wurde in den Interventionsgruppen das Ausmaß der körperlichen Aktivität für die Ausdauertrainingskomponente mittels metabolischen Äquivalent-Minuten pro Woche und für die Krafttrainingskomponente mittels des insgesamt gehobenen Gewichts („total lifted weight“) pro Woche erhoben. Dabei fanden sich zwar mittlere Angaben zu allen 9 Monaten der Interventionsphase, jedoch fehlten sowohl alle Ergebnisse für die Kontrollgruppe als auch entsprechende Werte für die Interventionsgruppen zu Studienbeginn. Ein Vergleich des tatsächlichen Ausmaßes der körperlichen Aktivität zwischen den Studiengruppen war daher nicht möglich.

Verlässliche Angaben dazu, dass die Interventionsgruppen auch zu Studienende tatsächlich statistisch signifikant körperlich aktiver waren als die Kontrollgruppen, gab es folglich nur in 2 der 8 Studien, nämlich in Balducci 2010 und Brun 2008.

Tabelle 17: Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität

Studie	Art der Erhebung	Ausmaß der körperlichen Aktivität (Mittelwert [SD], sofern nicht anders angegeben)				
		Studienbeginn	Änderung	p-Wert	Studienende	p-Wert
<b>Balducci 2010</b>	Gesamte körperliche Aktivität [MET-h / Woche]					
	IG (Kraft und Ausdauer)	0,73 (1,8)	k. A.	p < 0,001	20,0 (9,0)	k. A.
KG	0,76 (1,5)	k. A.	10,0 (8,7)			
<b>Brun 2008</b>	Physical-Activity-Score (Voorrips) <sup>a</sup>					
	IG (Ausdauer)	4,26 (2,4) <sup>b</sup>	5,25 (3,3) <sup>b</sup>	p = 0,001	9,5 (4,2) <sup>b</sup>	k. A.
KG	3,57 (2,3) <sup>b</sup>	1,25 (2,8) <sup>b</sup>	4,34 (3,3) <sup>b</sup>			
<b>Church 2010</b>	Körperliche Aktivität (Ausdauer) [MET-h / Woche]					
	IG1 (Kraft)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	IG2 (Ausdauer)	k. A.	k. A.		11,3 (0,1) <sup>b,c,d</sup>	
	IG3 (Kraft und Ausdauer)	k. A.	k. A.		9,5 (0,1) <sup>b,c,d</sup>	
	KG	k. A.	k. A.		k. A.	
	Insgesamt gehobenes Gewicht [kg / Woche]					
	IG1 (Kraft)	k. A.	k. A.	k. A.	32855 (1077) <sup>b,c,d</sup>	k. A.
	IG2 (Ausdauer)	k. A.	k. A.		k. A.	
IG3 (Kraft und Ausdauer)	k. A.	k. A.	9508 (1074) <sup>b,c,d</sup>			
KG	k. A.	k. A.	k. A.			
<b>Gram 2010</b>	Zeit für körperliche Aktivität	Keine statistisch signifikanten Änderungen im Anteil jener Patienten die mehr als 3 Std./Woche oder 30 Min ./ Tag körperlich aktiv waren, in allen Gruppen. <sup>e</sup>				

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität (Fortsetzung)

Studie	Art der Erhebung	Ausmaß der körperlichen Aktivität (Mittelwert [SD], sofern nicht anders angegeben)				
		Studienbeginn	Änderung	p-Wert	Studienende	p-Wert
<b>Ligtenberg 1997<sup>f</sup></b>	Physical-Activity-Score (Voorrips) <sup>a</sup>					
	IG (Ausdauer)	8,7 (5,2)	k. A.	k. A.	12,6 (6,2)	k. A.
	KG	10,6 (6,8)	k. A.		11,0 (6,3)	
<b>Wisse 2010</b>	Aktivität während der Arbeitszeit [MET / Woche]					
	IG (Ausdauer)	35 (8) <sup>b</sup>	k. A.	p = 0,45	40 (10) <sup>b</sup>	k. A.
	KG	57 (12) <sup>b</sup>	k. A.		55 (12) <sup>b</sup>	
	Aktivität während der Freizeit [MET / Woche]					
	IG (Ausdauer)	15 (3) <sup>b</sup>	k. A.	p = 0,74	33 (4) <sup>b</sup>	k. A.
	KG	23 (5) <sup>b</sup>	k. A.		39 (6) <sup>b</sup>	

IG: Interventionsgruppe. KA: Körperliche Aktivität. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. MET: metabolisches Äquivalent. MET-h: metabolische Äquivalentstunden.

a: Mittels eines validierten Fragebogens [18] werden bei älteren Personen Scores für Haushalts-, Sport- und andere Freizeitaktivitäten erhoben. Anhand des Gesamtscore ist den Autoren zufolge eine Einteilung der körperlichen Aktivität in folgende 3 Kategorien möglich: gering (< 9,4), moderat (9,4 bis < 16,5) und hoch (≥ 16,5).

b: Mittelwert (Standardfehler).

c: Per-Protokoll-Auswertung.

d: Eigene Berechnung aus Angaben in Tabelle 2 der Publikation Church 2010 [19] zum Ausmaß der körperlichen Aktivität im 9. Studienmonat.

e: Für die supervidierte Interventionsphase (4 Monate) wird in der Publikation zusätzlich auch noch die mittlere Teilnehmerate angegeben: IG1 63,5 %; IG2 64,6 %.

f: Zusätzlich finden sich auch noch Angaben zur Teilnehmerate in den verschiedenen Phasen der Intervention: Phase 1 97 %; Phase 2 64 %.

#### 5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden insgesamt 13 Publikationen zu 9 relevanten Studien identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Davon wurde 1 RCT nicht für die weitere Nutzenbewertung herangezogen, da in der Studie einerseits Angaben zu den Patientencharakteristika zu Studienbeginn fehlten und andererseits unklar blieb, ob sich die berichteten relevanten Ergebnisse auf mindestens 70 % der Studienteilnehmer bezogen. Somit gingen 8 Studien (mit 11 Publikationen) in die Nutzenbewertung ein.

7 der 8 Studien untersuchten den Effekt eines über mehrere Wochen oder Monate dauernden angeleiteten Trainingsprogramms bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. In 1 RCT wurde ein selbstständiges Heimtraining durchgeführt. Bei der untersuchten Intervention handelte es sich in 3 Studien um ein Ausdauertraining und in weiteren 3 Studien um ein kombiniertes Ausdauer- und Krafttraining. Die übrigen 2 RCTs hatten mehrere Interventionsgruppen: Der eine RCT hatte 2 Gruppen, davon eine nur mit Ausdauertraining und eine mit einer Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining, der andere RCT hatte 3 Gruppen, davon eine nur mit Ausdauertraining, eine nur mit Krafttraining und eine mit einer Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining.

Die untersuchte Studienpopulation bestand mehrheitlich aus älteren Personen mit einem mittleren Alter von etwa 60 Jahren. Auch lag der mittlere BMI in allen Studien über 30 kg/m<sup>2</sup>, mit Ausnahme einer Studie aus Asien. Die Studien dauerten zwischen 6 und 24 Monate. Lediglich eine Studie wies sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die Hauptgründe für ein hohes Verzerrungspotenzial in den übrigen Studien waren unzureichende Angaben zum Vorgehen bei der Randomisierung und bei der Verdeckung der Gruppenzuteilung bei gleichzeitig offenem Studiendesign.

Tabelle 18 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 18: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten

Endpunkt	Steigerung vs. keine Steigerung der körperlichen Aktivität
Gesamtmortalität	O
Kardiovaskuläre Mortalität	O
Kardiovaskuläre Morbidität	O
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔
Terminale Niereninsuffizienz	–
Amputation	–
Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen	–
Schwere Hypoglykämien	O
Sonstige unerwünschte Ereignisse	↔
– : Keine Daten O : Unzureichende Daten ↔: Kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden	

Zu den vorab definierten patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen, Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen und schwere Hypoglykämien lieferten die eingeschlossenen RCTs keine oder nur unzureichende Ergebnisse, sodass eine Beurteilung des Nutzens oder Schadens einer gesteigerten körperlichen Aktivität als blutzuckersenkende Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich dieser Endpunkte nicht möglich war.

Obwohl für die nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse aus mehreren Studien vorlagen, konnten aufgrund der Heterogenität der berichteten Daten keine quantitativen Zusammenfassungen mittels Meta-Analysen durchgeführt werden.

Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gab es in 4 der 7 Studien, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen zeigte. Es ergab sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Effekt von gesteigerter körperlicher Aktivität auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Ergebnisse zu sonstigen unerwünschten Ereignissen lagen aus 6 Studien vor, wobei jedoch ein Gruppenvergleich aufgrund zum Teil unvollständiger Angaben nur für 2 RCTs möglich war. Dabei kam es in beiden Studien zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen. Somit konnte weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von gesteigerter körperlicher Aktivität hinsichtlich der sonstigen unerwünschten Ereignisse abgeleitet werden.

Im Hinblick auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ist bei der bestehenden Datenlage weder ein Nutzen noch ein Schaden durch Maßnahmen zur Steigerung von körperlicher Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 belegt. Auch entsprechende Hinweise sind nicht vorhanden.

## 6 Diskussion

Körperliche Aktivität in Form von Ausdauertraining und auch Krafttraining wird in den Leitlinien vieler nationaler und internationaler Fachgesellschaften neben dietätischen und pharmakologischen Maßnahmen als dritte Säule in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen [5,7-10]. Verschiedene RCTs und Meta-Analysen weisen darauf hin, dass regelmäßige Muskelarbeit den Glukosestoffwechsel und die Insulinsensitivität positiv beeinflusst [4,20,21]. Unklar bleibt allerdings, inwieweit sich diese Effekte auch auf patientenrelevante Endpunkte auswirken. In großen Beobachtungsstudien konnte jedenfalls eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß von körperlicher Aktivität und der Mortalität bzw. kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt werden, d. h. die Mortalität bzw. kardiovaskuläre Morbidität war umso geringer, je aktiver die Personen waren [1,2,22,23]. Gegenstand des vorliegenden Rapid Reports war, den langfristigen Nutzen einer Steigerung der körperlichen Aktivität für patientenrelevante Endpunkte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien zu bewerten.

In 8 RCTs wurden Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen untersucht. Diese RCTs enthielten Angaben zu wenigstens einem der für diesen Report vordefinierten patientenrelevanten Endpunkte und entsprachen auch den übrigen Anforderungen des Reports (siehe Abschnitt 5.1.2). Bei dieser Studienlage und aufgrund der Tatsache, dass viele dieser RCTs innerhalb der letzten 3 Jahre publiziert wurden, waren grundsätzlich aktuelle Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zu erwarten. Wie sich aber zeigte, wurden in diesen Studien die meisten der prädefinierten Endpunkte des Reports nur unzureichend oder nicht berichtet, was unterschiedliche Gründe haben kann.

RCTs mit mehrjähriger Beobachtungsdauer, wie sie aus dem Arzneimittelbereich vorliegen, fehlten für Untersuchungen von Maßnahmen zur Steigerung der körperlichen Aktivität gänzlich. In der längsten Studie wurden die Teilnehmer über eine Dauer von 2 Jahren nachverfolgt, alle anderen hatten eine Beobachtungsdauer von 6 bis 12 Monaten. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Effekte auf die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Mortalität bzw. Morbidität in diesen Untersuchungen nicht adäquat abgebildet sind. Pharmakologische Interventionsstudien wie etwa die UKPDS-, ACCORD- oder ADVANCE- Studie [24-26] untersuchten ihre Teilnehmer hingegen durchschnittlich über einen Zeitraum von 3,5 bis 11 Jahren. Auch schloss jede dieser Studien mit 3867, 11 140 bzw. 10 251 Patienten etwa 3 bis 9-mal so viele Probanden ein wie alle im vorliegenden Report berücksichtigten RCTs zusammen, die insgesamt 1202 Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchten. Der Großteil dieser Studien war mit 12 bis 76 eingeschlossenen Patienten pro Studiengruppe sehr klein. Nur 1 RCT hatte mit jeweils 303 Personen pro Vergleichsgruppe deutlich mehr Teilnehmer und untersuchte damit insgesamt mehr als 50 % der in diesem Report berücksichtigten Population. Vergleicht man die in diesem Rapid Report berücksichtigten Studien mit den genannten Arzneimittelstudien, dann wird nachvollziehbar, dass diese RCTs daher potenzielle Effekte auf die Morbidität und Mortalität nicht nachweisen konnten.

Alle RCTs waren auf eine Änderung des HbA1c-Wertes als primären Endpunkt ausgerichtet. Der HbA1c-Wert wurde im vorliegenden Bericht jedoch nicht als Endpunkt berücksichtigt, da seine Validität als Surrogat für Folgekomplikationen des Diabetes, wie z. B. kardio-, zerebro- und sonstige vaskuläre Ereignisse, unklar bleibt. Zwar haben epidemiologische Untersuchungen eine Assoziation zwischen höheren Blutzuckerwerten und dem Risiko für das Erleiden diabetischer Folgekomplikationen [27] gezeigt, was jedoch nicht zwangsläufig bedeutet, dass die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte in jedem Fall auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Interventionsstudien lieferten diesbezüglich uneinheitliche Ergebnisse und ließen zum Teil keine [28], positive [29] oder auch negative [24,30] Assoziationen erkennen. Ein Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte lässt sich daher aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung alleine nicht direkt ableiten. Die berichtsrelevanten Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse waren in den RCTs also bestenfalls als sekundäre Endpunkte festgelegt oder es fanden sich dazu nur unvollständige Angaben im Rahmen der Darstellung von Studienabbruchgründen. Wenn Ergebnisse als sekundäre Endpunkte berichtet wurden, erfolgte die Darstellung großteils inadäquat und nicht ausreichend transparent. Andererseits blieb bei Endpunkten, die nur im Rahmen von Studienabbruchgründen genannt wurden, oft unklar, ob diese Angaben auch vollständig erfolgten. Insgesamt waren somit die Datenlagen zu diesen Endpunkten unzureichend.

Gar nicht berücksichtigt wurden in den RCTs die für diesen Bericht patientenrelevanten Endpunkte terminale Niereninsuffizienz, Amputationen und Erblindung.

Damit zeigt sich hinsichtlich der Datenlage ein ähnliches Bild wie für die Untersuchung von Maßnahmen zur Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit Hypertonie [31]. Dies lässt insgesamt vermuten, dass das Interesse an großen und langfristigen Untersuchungen zu gering ist, als dass sie finanziert werden würden. Auch 2 aktuell laufende Untersuchungen lassen in naher Zukunft keine Änderung hinsichtlich der Studiensituation erwarten [32,33]. Beide sind mit 68 bzw. 260 Teilnehmern nicht besonders groß und primär auf den HbA1c-Wert ausgerichtet, wobei eine Untersuchung [33] zusätzlich auch auf Muskelkraft und andere Parameter der körperlichen Aktivität abzielt. Patientenrelevante Endpunkte im Sinne des vorliegenden Reports wie z. B. die Lebensqualität werden lediglich als sekundäre Zielgrößen erfasst, und bei 12 bzw. 15 Monaten Beobachtungsdauer ist auch kaum mit zuverlässigen Aussagen zur Mortalität und Morbidität zu rechnen.

Bei einem Vergleich des vorliegenden Reports mit jenen hochwertigen systematischen Übersichten, die im Rahmen der Literaturrecherche nach themenrelevanten Übersichten identifiziert wurden, zeigte sich, dass unterschiedliche RCTs eingeschlossen wurden. Dies liegt zum Teil daran, dass die meisten im Rapid Report berücksichtigten RCTs erst im Jahr 2010 publiziert wurden und deshalb nicht in die Recherchezeiträume der systematischen Übersichten fallen. Ferner ist dies aber auch damit erklärbar, dass in den systematischen Übersichten abweichende Einschlusskriterien vorlagen. In erster Linie war die geforderte Mindeststudiendauer kürzer als im vorliegenden Report. Auch wurden andere Endpunkte wie

z. B. der HbA1c-Wert oder Fitnessparameter untersucht. Einzig ein 2006 publiziertes Cochrane Review von Thomas et al. [4] fokussierte nicht primär auf die metabolischen Auswirkungen von körperlicher Aktivität, sodass in erster Linie diese Übersicht für eine Gegenüberstellung mit den berichtsrelevanten Ergebnissen geeignet ist. Im Vergleich zum vorliegenden Report, wurden bei Thomas et al mit 14 RCTs mehr RCTs berücksichtigt. Fast alle RCTs wiesen jedoch eine Studiendauer von unter 6 Monaten auf und die Zahl der insgesamt untersuchten Patienten war mit 377 sogar noch wesentlich geringer als die Gesamtzahl von 1164 Patienten der in diesem Report berücksichtigten RCTs. Zwar zeigte die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten positiven Effekt von gesteigerter körperlicher Aktivität bei Diabetes mellitus Typ 2 auf den HbA1c-Wert, die Plasmatriglyzeride und die Reduktion des viszeralen Fettgewebes, hinsichtlich des Effekts auf patientenrelevante Endpunkte kamen die Autoren jedoch zu keinen Aussagen.

7 der 8 im vorliegenden Report eingeschlossenen RCTs untersuchten Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität, die zumindest anfangs eine supervidierte Interventionen über einen Zeitraum von mehreren Wochen beinhalteten.

Dass strukturierte Interventionen („structured exercise training“) effektiver sind als eine alleinige Empfehlung zu einer Steigerung der körperlichen Aktivität zeigte eine jüngst veröffentlichte Meta-Analyse [21], die allerdings nur den Effekt auf einen Surrogatparameter, den HbA1c-Wert, untersuchte. Leider wurde auch in dieser Übersichtsarbeit versäumt, patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität oder Morbidität zu untersuchen und somit die Auswirkungen einer durch körperliche Aktivität verbesserten Blutzuckereinstellung auf diabetesbedingte Komplikationen darzustellen. Ebenso wurde nicht berichtet, welchen Einfluss die Art der Intervention auf unerwünschte Ereignisse wie z. B. das Auftreten von Hypoglykämien hat. Diesbezüglich gibt es aus der im vorliegenden Report eingeschlossenen Studie Ligtenberg 1997 den Hinweis, dass es durch ein strukturiertes Trainingsprogramm ohne gleichzeitige Anpassung der Diabetestherapie zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien kommen kann (siehe Abschnitt 5.3.2.9). Es ist daher wichtig, dass Interventionsprogramme zur Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht ohne begleitende Maßnahmen vorgenommen werden. Dazu gehören u. a. eine laufende ärztliche Kontrolle und eine entsprechende individuelle Anpassung der Diabetestherapie.

Zusammenfassend ist zu betonen, dass ausreichend große, qualitativ hochwertige Untersuchungen zur Effektivität nichtmedikamentöser Interventionen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, vor allem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, bislang nicht verfügbar sind, während sie für medikamentöse Behandlungen vorliegen. Dies ist umso überraschender, als bei der Vielzahl von epidemiologischen Untersuchungen, die auf einen starken entgegengesetzten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an körperlicher Aktivität und der Mortalität bzw. Morbidität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinweisen [1,2,22,23], solche Interventionsstudien grundsätzlich zu erwarten gewesen wären. Denn nur solche Studien hätten zeigen können, ob sich die biochemischen Mechanismen, wonach sich regelmäßige

Muskularbeit positiv auf eine Verbesserung der Glukosehomöostase und Insulinsensitivität auswirkt [4,20,21], letztlich auch tatsächlich in patientenrelevanten Endpunkten abbilden.

Angesichts der breiten Empfehlungen zu Ausdauer- und Krafttraining im Rahmen der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 einerseits und der in diesem Report vorliegenden Datenlage andererseits erscheint die Durchführung angemessen großer und qualitativ hochwertiger RCTs – d. h. mit klar abgegrenzten Interventionen, ausreichend großen Patientengruppen und über einen relevanten Zeitraum – zur Untersuchung eines möglichen patientenrelevanten Nutzens in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität und Mortalität sowie eines eventuellen Schadenpotenzials, zum Beispiel aufgrund von vermehrter körperlicher Aktivität bedingten Verletzungen, dringend geboten.

## 7 Fazit

Es liegen keine Studien vor, die ausreichend Daten liefern für eine Nutzenbewertung von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen, schwere Hypoglykämien oder Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen. Auch liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder auf sonstige unerwünschte Ereignisse vor.

Daher ist bei der bestehenden Studienlage weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden von gesteigerter körperlicher Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Hinblick auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte gegeben.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### 8.1 Eingeschlossen und in den Analysen berücksichtigt

#### **Allet 2010**

Allet L, Armand S, Aminian K, Pataky Z, Golay A, De Bie RA et al. An exercise intervention to improve diabetic patients' gait in a real-life environment. *Gait Posture* 2010; 32(2): 185-190.

Allet L, Armand S, De Bie RA, Golay A, Monnin D, Aminian K et al. The gait and balance of patients with diabetes can be improved: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010; 53(3): 458-466.

#### **Balducci 2010**

Balducci S, Zanuso S, Massarini M, Corigliano G, Nicolucci A, Missori S et al. The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES): design and methods for a prospective Italian multicentre trial of intensive lifestyle intervention in people with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(9): 585-595.

Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010; 170(20): 1794-1803.

#### **Brun 2008**

Brun JF, Bordenave S, Mercier J, Jaussent A, Picot MC, Prefaut C. Cost-sparing effect of twice-weekly targeted endurance training in type 2 diabetics: a one-year controlled randomized trial. *Diabetes Metab* 2008; 34(3): 258-265.

#### **Church 2010**

Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(20): 2253-2262.

#### **Gram 2010**

Gram B, Christensen R, Christiansen C, Gram J. Effects of nordic walking and exercise in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Clin J Sport Med* 2010; 20(5): 355-361.

#### **Ligtenberg 1997**

Ligtenberg PC, Godaert GL, Hillenaar EF, Hoekstra JB. Influence of a physical training program on psychological well-being in elderly type 2 diabetes patients: psychological well-being, physical training, and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(12): 2196-2197.

Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci* 1997; 93(2): 127-135.

### **Okada 2010**

Okada S, Hiuge A, Makino H, Nagumo A, Takaki H, Konishi H et al. Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(8): 828-833.

### **Wisse 2010**

Wisse W, Rookhuizen MB, De Kruif MD, Van Rossum J, Jordans I, Ten Cate H et al. Prescription of physical activity is not sufficient to change sedentary behavior and improve glycemic control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88(2): e10-13.

## **8.2 Eingeschlossen, jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen**

### **Kirk 2009**

Kirk A, Barnett J, Leese G, Mutrie N. A randomized trial investigating the 12-month changes in physical activity and health outcomes following a physical activity consultation delivered by a person or in written form in type 2 diabetes: Time2Act. *Diabet Med* 2009; 26(3): 293-301.

Kirk A, Barnett J, Leese G, Mutrie N. Twelve month changes in physical activity and quality of life outcomes following a physical activity consultation delivered in person or in written form in type 2 diabetes: the TIME2ACT study. *Diabetes* 2009; 58(Suppl): Abstract 368-OR

## 9 Literatur

1. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134(2): 96-105.
2. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163(12): 1440-1447.
3. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 14.08.2011 [Epub ahead of print].
4. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD002968.
5. Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus: evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [online]. 10.2008 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Bewegung\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Bewegung_2008.pdf).
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>.
7. Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus: Leitlinien für die Praxis; überarbeitete und erweiterte Fassung 2009. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121(21-22 Suppl 5): 1-87.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S11-S61.
9. Canadian Diabetes Association. 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008; 32(Suppl 1): S1-S201.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN Clinical Guidelines; Band 116). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
11. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA<sub>1c</sub>: analysis of glucose profiles and HbA<sub>1c</sub> in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 275-278.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).

13. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Genf: WHO Press; 2006. URL: [www.who.int/entity/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://www.who.int/entity/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf).
14. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
15. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
16. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
17. Brzycki M. Strength testing: predicting a one-rep max from reps to fatigue. *J Phys Educ Recreation Dance* 1993; 64: 88-90.
18. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, Van Staveren WA. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23(8): 974-979.
19. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A<sub>1c</sub> levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(20): 2253-2262.
20. Kirwan JP, Del Aguila LF, Hernandez JM, Williamson DL, O'Gorman DJ, Lewis R et al. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2000; 88(2): 797-803.
21. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA<sub>1c</sub> levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(17): 1790-1799.
22. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 83-88.
23. Smith TC, Wingard DL, Smith B, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Walking decreased risk of cardiovascular disease mortality in older adults with diabetes. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(3): 309-317.
24. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545-2559.

25. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.
29. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-117.
30. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157(2): 181-188.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Steigerung der körperlichen Aktivität; Rapid Report; Auftrag A05-21D [online]. 23.08.2010 [Zugriff: 12.01.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 75). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-21D\\_Rapid-Report\\_Nichtmedikamentose\\_Behandlungsstrategien\\_bei\\_Hypertonie\\_Steigerung\\_der\\_koerperlichen\\_Aktivitaet.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-21D_Rapid-Report_Nichtmedikamentose_Behandlungsstrategien_bei_Hypertonie_Steigerung_der_koerperlichen_Aktivitaet.pdf).
32. Hillebrecht A. Effects of exercise intervention and rehabilitation exercise intervention in patients with type 2 diabetes [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.07.2011 [Zugriff: 26.08.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01393275>.
33. Robinson C. The Strength TRaining ONGoing (STRONG) Study: a behavioural intervention for the adoption and maintenance of physical activity in people with type 2 diabetes [online]. In: *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*. 07.07.2011 [Zugriff: 26.08.2011]. URL: [http://www.anzctr.org.au/trial\\_view.aspx?id=308373](http://www.anzctr.org.au/trial_view.aspx?id=308373).
34. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

35. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

**Anhang A: Suchstrategien - RCTs****1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE (1980 to 2010 December 05)

Es wurde folgender Filter übernommen:

RCT: Wong [34] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Exercise/
2	exp Physical Activity/
3	Aerobic Exercise/
4	exp Sport/
5	physical activit*.ti,ab.
6	(training* adj3 (aerobic* or strength* or physical or endurance or resistance or exercis*)).ti,ab.
7	exercis*.ti.
8	(exercis* adj3 (aerobic or program or physical or endurance or resistance or regular or treadmill)).ab.
9	or/1-8
10	exp Non insulin dependent diabetes mellitus/
11	niddm.ab,ti.
12	((noninsulin* or non-insulin* or type II or type 2) and diabet*).ti,ab.
13	((adult or matur*) adj3 diabet*).ti,ab.
14	or/10-13
15	9 and 14
16	(random* or double-blind*).tw.
17	placebo*.mp.
18	or/16-17
19	15 and 18
20	limit 19 to (english or german)

## 2. MEDLINE

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to November Week 3 2010
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 05, 2010
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations December 05, 2010

Es wurde folgender Filter übernommen:

RCT: Lefebvre [35] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Exercise/
2	exp Exercise Therapy/
3	exp "Physical Education and Training"/
4	exp Sports/
5	physical activit*.ti,ab.
6	(training* adj3 (aerobic* or strength* or physical or endurance or resistance or exercis*)).ti,ab.
7	exercis*.ti.
8	(exercis* adj3 (aerobic or program or physical or endurance or resistance or regular or treadmill)).ab.
9	or/1-8
10	exp Diabetes mellitus, Type 2/
11	niddm.ab,ti.
12	((noninsulin* or non-insulin* or type II or type 2) and diabet*).ti,ab.
13	((adult or matur*) adj3 diabet*).ti,ab.
14	or/10-13
15	9 and 14
16	randomized controlled trial.pt.
17	controlled clinical trial.pt.
18	randomized.ab.
19	placebo.ab.
20	drug therapy.fs.
21	randomly.ab.

22	trial.ab.
23	groups.ab.
24	or/16-23
25	(animals not (humans and animals)).sh.
26	24 not 25
27	15 and 26
28	limit 27 to (english or german)

### 3. PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed - OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search physical activit*[tiab]
#2	Search (training*[tiab] AND (aerobic*[tiab] OR strength*[tiab] OR physical[tiab] OR endurance[tiab] OR resistance[tiab] OR exercis*[tiab]))
#3	Search exercis*[ti]
#4	Search ((aerobic[tiab] OR program[tiab] OR physical[tiab] OR endurance[tiab] OR resistance[tiab] OR regular[tiab] OR treadmill[tiab]) AND exercis*[tiab])
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Search niddm[tiab]
#7	Search ((noninsulin*[tiab] OR non-insulin*[tiab] OR "type II"[tiab] OR "type 2"[tiab]) AND diabet*[tiab])
#8	Search ((adult[tiab] OR matur*[tiab]) AND diabet*[tiab])
#9	Search #6 OR #7 OR #8
#10	Search #5 AND #9
#11	Search randomized controlled trial[tiab] OR random*[ tiab] OR placebo[tiab]
#12	Search #10 AND #11
#13	Search #12 not medline[sb]

#### 4. The Cochrane Library

##### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 4, 2010

#	Searches
1	MeSH descriptor Exercise explode all trees
2	MeSH descriptor Exercise Therapy explode all trees
3	MeSH descriptor Physical Education and Training explode all trees
4	MeSH descriptor Sports explode all trees
5	(physical activit*):ti,ab
6	(training* NEAR/3 (aerobic* OR strength* OR physical OR endurance OR resistance OR exercis*)):ti,ab
7	exercis*:ti
8	(exercis* NEAR/3 (aerobic OR program OR physical OR endurance OR resistance OR regular OR treadmill)):ab
9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
10	MeSH descriptor Diabetes mellitus, Type 2 explode all trees
11	niddm:ti,ab
12	((noninsulin* OR non-insulin* OR "type II" OR "type 2") and diabet*):ti,ab
13	((adult OR matur*) NEAR/3 diabet*):ti,ab
14	(#10 OR #11 OR #12 OR #13)
15	(#9 AND #14)

**Anhang B: Suchstrategien - Systematische Übersichten****1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE (1980 to 2010 December 05)

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [34] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Exercise/
2	exp Physical Activity/
3	Aerobic Exercise/
4	exp Sport/
5	physical activit*.ti,ab.
6	(training* adj3 (aerobic* or strength* or physical or endurance or resistance or exercis*)).ti,ab.
7	exercis*.ti.
8	(exercis* adj3 (aerobic or program or physical or endurance or resistance or regular or treadmill)).ab.
9	or/1-8
10	exp Non insulin dependent diabetes mellitus/
11	niddm.ab,ti.
12	((noninsulin* or non-insulin* or type II or type 2) and diabet*).ti,ab.
13	((adult or matur*) adj3 diabet*).ti,ab.
14	or/10-13
15	9 and 14
16	meta analysis.sh.
17	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
18	or/16-17
19	15 and 18
20	limit 19 to (english or german)
21	limit 20 to yr="2005 -Current"

## 2. Medline

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to November Week 3 2010
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 05, 2010
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations December 05, 2010

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [34] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Exercise/
2	exp Exercise Therapy/
3	exp "Physical Education and Training"/
4	exp Sports/
5	physical activit*.ti,ab.
6	(training* adj3 (aerobic* or strength* or physical or endurance or resistance or exercis*)).ti,ab.
7	exercis*.ti.
8	(exercis* adj3 (aerobic or program or physical or endurance or resistance or regular or treadmill)).ab.
9	or/1-8
10	exp Diabetes Mellitus, Type 2/
11	niddm.ab,ti.
12	((noninsulin* or non-insulin* or type II or type 2) and diabet*).ti,ab.
13	((adult or matur*) adj3 diabet*).ti,ab.
14	or/10-13
15	9 and 14
16	cochrane database of systematic reviews.jn.
17	meta analysis.pt.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	or/16-18
20	15 and 19
21	limit 20 to (english or german)
22	limit 21 to yr="2005 -Current"

### 3. Pubmed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed - OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search physical activit*[tiab]
#2	Search (training*[tiab] AND (aerobic*[tiab] OR strength*[tiab] OR physical[tiab] OR endurance[tiab] OR resistance[tiab] OR exercis*[tiab]))
#3	Search exercis*[ti]
#4	Search ((aerobic[tiab] OR program[tiab] OR physical[tiab] OR endurance[tiab] OR resistance[tiab] OR regular[tiab] OR treadmill[tiab]) AND exercis*[tiab])
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Search niddm[tiab]
#7	Search ((noninsulin*[tiab] OR non-insulin*[tiab] OR "type II"[tiab] OR "type 2"[tiab]) AND diabet*[tiab])
#8	Search ((adult[tiab] OR matur*[tiab]) AND diabet*[tiab])
#9	Search #6 OR #7 OR #8
#10	Search #5 AND #9
#11	Search search*[tiab] OR meta analysis[tiab] OR review[tiab]
#12	Search #10 AND #11
#13	Search #12 not medline[sb]

#### 4. The Cochrane Library

##### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 11, 2010
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 4, 2010
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4, 2010

#	Searches
1	MeSH descriptor Exercise explode all trees
2	MeSH descriptor Exercise Therapy explode all trees
3	MeSH descriptor Physical Education and Training explode all trees
4	MeSH descriptor Sports explode all trees
5	(physical activit*):ti,ab
6	(training* NEAR/3 (aerobic* OR strength* OR physical OR endurance OR resistance OR exercis*)):ti,ab
7	exercis*:ti
8	(exercis* NEAR/3 (aerobic OR program OR physical OR endurance OR resistance OR regular OR treadmill)):ab
9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
10	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees
11	niddm:ti,ab
12	((noninsulin* OR non-insulin* OR "type II" OR "type 2") and diabet*):ti,ab
13	((adult OR matur*) NEAR/3 diabet*):ti,ab
14	(#10 OR #11 OR #12 OR #13)
15	(#9 AND #14)
16	(#15), from 2005 to 2010

### **Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**

#### **E1: Population entspricht nicht den Einschlusskriterien für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2**

1. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(2): 569-579.
2. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006; 20(4): 216-223.
3. Gusi N, Reyes MC, Gonzalez-Guerrero JL, Herrera E, Garcia JM. Cost-utility of a walking programme for moderately depressed, obese, or overweight elderly women in primary care: a randomised controlled trial. *BMC Public Health* 2008; 8: 231.
4. Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, Durham MT, Huffman KM, Houmard JA et al. Effects of exercise training intensity on pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1807-1811.
5. Van Sluijs EMF, Van Poppel MNM, Twisk JWR, Brug J, Van Mechelen W. The positive effect on determinants of physical activity of a tailored, general practice-based physical activity intervention. *Health Educ Res* 2005; 20(3): 345-356.
6. Van Sluijs EMF, Van Poppel MNM, Twisk JWR, Chin A Paw MJ, Calfas KJ, van Mechelen W. Effect of a tailored physical activity intervention delivered in general practice settings: results of a randomized controlled trial. *Am J Public Health* 2005; 95(10): 1825-1831.

#### **E2: Prüfintervention entspricht nicht den Einschlusskriterien für eine Maßnahme zur gesteigerten körperlichen Aktivität**

1. Chwalow J. Quality of life and physical activity for Type 2 diabetic patients: psychometric validation of an existing disease specific scale. *Qual Life Res* 2003; 12(7): 804.
2. Hordern MD, Coombes JS, Cooney LM, Jeffriess L, Prins JB, Marwick TH. Effects of exercise intervention on myocardial function in type 2 diabetes. *Heart* 2009; 95(16): 1343-1349.
3. Lam P, Dennis SM, Diamond TH, Zwar N. Improving glycaemic and BP control in type 2 diabetes: the effectiveness of Tai Chi. *Aust Fam Physician* 2008; 37(10): 884-887.

4. Schultz MG, Hordern MD, Leano R, Coombes JS, Marwick TH, Sharman JE. Lifestyle change diminishes a hypertensive response to exercise in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(5): 764-769.

5. Skoro-Kondza L, Tai SS, Gadelrab R, Drincevic D, Greenhalgh T. Community based yoga classes for type 2 diabetes: an exploratory randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2009; 9: 33.

6. Tuthill A, Quinn A, McColgan D, McKenna M, O'Shea D, McKenna TJ. A prospective randomized controlled trial of lifestyle intervention on quality of life and cardiovascular risk score in patients with obesity and type 2 diabetes [3]. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(6): 917-919.

7. Wolf AM, Siadaty MS, Crowther JQ, Nadler JL, Wagner DL, Cavalieri SL et al. Impact of lifestyle intervention on lost productivity and disability: improving control with activity and nutrition. *J Occup Environ Med* 2009; 51(2): 139-145.

**E3: Steigerung der körperlichen Aktivität erfolgt nicht nachhaltig, d.h. über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen.**

1. Yokoyama H, Emoto M, Araki T, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T et al. Effect of aerobic exercise on plasma adiponectin levels and insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1756-1758.

**E4: Vergleichsintervention entspricht nicht den Einschlusskriterien**

1. Boudou P, De Kerviler E, Vexiau P, Fiet J, Cathelineau G, Gautier J. Effects of a single bout of exercise and exercise training on steroid levels in middle-aged type 2 diabetic men: relationship to abdominal adipose tissue distribution and metabolic status. *Diabetes Metab* 2000; 26(6): 450-457.

2. Kaplan RM, Hartwell SL, Wilson DK, Wallace JP. Effects of diet and exercise interventions on control and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gen Intern Med* 1987; 2(4): 220-228.

3. Moon JH, Na YM, Bae KJ, Kang SW, Kim MY. Aerobic exercise: effect with growth hormone treatment in patients with obese non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78(9): 1038.

4. Mshunqane N, Cohen D, Kalk JK. Effects of an exercise programme on non-insulin dependant diabetes mellitus. *South African Journal Physiotherapy* 2004; 60(4): 26-30.

**E5: Keine für den Rapid Report relevanten Endpunkte berichten**

1. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2004; 27(3): 841-842.

2. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(8): 608-617.
3. Batik O, Phelan EA, Walwick JA, Wang G, LoGerfo JP. Translating a community-based motivational support program to increase physical activity among older adults with diabetes at community clinics: a pilot study of Physical Activity for a Lifetime of Success (PALS). *Prev Chronic Dis* 2008; 5(1): A18.
4. Brandon LJ, Gaasch DA, Boyette LW, Lloyd AM. Effects of long-term resistive training on mobility and strength in older adults with diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58(8): 740-745.
5. Daly RM, Dunstan DW, Owen N, Jolley D, Shaw JE, Zimmet PZ. Does high-intensity resistance training maintain bone mass during moderate weight loss in older overweight adults with type 2 diabetes? *Osteoporos Int* 2005; 16(12): 1703-1712.
6. De Greef K, Deforche B, Tudor-Locke C, De Bourdeaudhuij I. A cognitive-behavioural pedometer-based group intervention on physical activity and sedentary behaviour in individuals with type 2 diabetes. *Health Educ Res* 2010; 25(5): 724-736.
7. De Greef KP, Deforche BI, Ruige JB, Bouckaert JJ, Tudor-Locke CE, Kaufman JM et al. The effects of a pedometer-based behavioral modification program with telephone support on physical activity and sedentary behavior in type 2 diabetes patients. *Patient Educ Couns* 21.08.2010 [Epub ahead of print].
8. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1729-1736.
9. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 3-9.
10. Gordon L, Morrison E, McGrowder D, Goorwood D, Terry Pena Fraser Y. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2009; 33(3): 236.
11. Gordon L, Morrison EY, McGrowder D, Penas YF, Zamoraz EM, Garwood D et al. Effect of yoga and traditional physical exercise on hormones and percentage insulin binding receptor in patients with type 2 diabetes. *Am J Biochem Biotechnol* 2008; 4(1): 35-42.

12. Gordon LA, Morrison EY, McGrowder DA, Young R, Fraser YTP, Zamora EM et al. Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BMC Complement Altern Med* 2008; 8: 21.
13. Han KA, Min KW, Koo BK, Pak KS, Kim HJ, Kim EJ. Effects of moderate versus vigorous intensity exercise training on inflammatory markers, endothelial function, and insulin resistance in the patients with type 2 diabetes: longitudinal study. *Diabetes* 2009; 58(Suppl): Abstract 1080-P
14. Han KA, Pak K, Min KW, Lee HK. Different responses of adipocytokine, free fatty acid, and insulin sensitivity to diet or exercise induced weight loss and maintenance in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): S275-S276.
15. Hartwell SL, Kaplan RM, Wallace JP. Comparison of behavioral interventions for control of type II diabetes mellitus. *Behav Ther* 1986; 17(4): 447-461.
16. Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 719-721.
17. Kadoglou NPE, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(6): 837-843.
18. Kadoglou NPE, Iliadis F, Liapis CD, Perrea D, Angelopoulou N, Alevizos M. Beneficial effects of combined treatment with rosiglitazone and exercise on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2242-2244.
19. Kadoglou NPE, Iliadis F, Sailer N, Athanasiadou Z, Vitta I, Kapelouzou A et al. Exercise training ameliorates the effects of rosiglitazone on traditional and novel cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 59(4): 599-607.
20. Kirk A, Mutrie N, MacIntyre P, Fisher M. Increasing physical activity in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1186-1192.
21. Kirk A, Mutrie N, MacIntyre P, Fisher M. Effects of a 12-month physical activity counselling intervention on glycaemic control and on the status of cardiovascular risk factors in people with Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(5): 821-832.
22. Kirk AF, Mutrie N, Macintyre PD, Fisher MB. Promoting and maintaining physical activity in people with type 2 diabetes. *Am J Prev Med* 2004; 27(4): 289-296.
23. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Parkkari J et al. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 103(7): 972-977.

24. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Vuori I. Exercise training does not improve myocardial diastolic tissue velocities in type 2 diabetes. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 32.
25. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52(7): 1837-1842.
26. Middlebrooke AR, Elston LM, Macleod KM, Mawson DM, Ball CI, Shore AC et al. Six months of aerobic exercise does not improve microvascular function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49(10): 2263-2271.
27. Nojima H, Watanabe H, Yamane K, Kitahara Y, Sekikawa K, Yamamoto H et al. Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57(2): 170-176.
28. Raz I, Hauser E, Bursztyn M. Moderate exercise improves glucose metabolism in uncontrolled elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1994; 30(10): 766-770.
29. Samaras K, Ashwell S, Mackintosh AM, Fleury AC, Campbell LV, Chisholm DJ. Will older sedentary people with non-insulin-dependent diabetes mellitus start exercising? A health promotion model. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 37(2): 121-128.
30. Sridhar B, Haleagrahara N, Bhat R, Kulur AB, Avabratha S, Adhikary P. Increase in the heart rate variability with deep breathing in diabetic patients after 12-month exercise training. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220(2): 107-113.
31. Stewart K, Lima SD, Ouyang P, Silber HA, Bacher AC, Potrekus K et al. Exercise training reverses left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28(4): 271.
32. Stewart KJ, Bonekamp S, Barone BB, Bacher AC, Potrekus K, Moxley J et al. Exercise training reduces hepatic fat in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28(4): 269.
33. Szabo M, Peliskova P, Matous M, Kvapil M. Effect of long-term exercise on control of diabetes after withdrawal of insulin therapy and its replacement by oral antidiabetic drugs in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2009; 58(Suppl): Abstract 1076-P.
34. Tudor-Locke C, Bell RC, Myers AM, Harris SB, Ecclestone NA, Lauzon N et al. Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(1): 113-119.

35. Wing RR, Epstein LH, Paternostro-Bayles M, Kriska A, Nowalk MP, Gooding W. Exercise in a behavioural weight control programme for obese patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988; 31(12): 902-909.

#### **E6: Keine randomisierte kontrollierte Studie**

1. Augusti KT, Sunil NP, Abraham A, Thomas S, Chemmanam V. A comparative study on the effects of diet and exercise, metformin and metformin + pioglitazone treatment on niddm patients. *Indian J Clin Biochem* 2007; 22(2): 65-69.

2. Balducci S, Zanuso S, Fernando F, Fallucca S, Fallucca F, Pugliese G. Physical activity/exercise training in type 2 diabetes: the role of the Italian Diabetes and Exercise Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25 (Suppl 1): S29-33.

3. Bense L. Impact of moderate aerobic exercise training on insulin sensitivity in type 2 diabetic men treated with oral hypoglycemic agents: is insulin sensitivity enhanced only in non-obese subjects? *Med Sci Monit* 2002; 8(6): LE23.

4. Egede LE, Echols CL, Richardson LK, Mueller M, Gebregziabher M. Depression, physical activity and glycemic control in adults with type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31(3): 299-300.

5. Fujinuma H, Abe R, Yamazaki T, Seino H, Kikuchi H, Hoshino T et al. Effect of exercise training on doses of oral agents and insulin. *Diabetes Care* 1999; 22(10): 1754-1755.

6. Hansen AP. Abnormal serum growth hormone response to exercise in maturity-onset diabetics. *Diabetes* 1973; 22(8): 619-628.

7. Hawley JA, Gibala MJ. Exercise intensity and insulin sensitivity: how low can you go? *Diabetologia* 2009; 52(9): 1709-1713.

8. Herriott MT, Colberg SR, Parson HK, Nunnold T, Vinik AI. Effects of 8 weeks of flexibility and resistance training in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2988-2989.

9. Lazarevic G, Antic S, Cvetkovic T, Djordjevic V, Vlahovic P, Stefanovic V. Effects of regular exercise on cardiovascular risk factors profile and oxidative stress in obese type 2 diabetic patients in regard to SCORE risk. *Acta Cardiol* 2008; 63(4): 485-491.

10. Takekoshi H, Matsuoka K, Suzuki Y, Atsumi Y, Kubo A, Hayashi K et al. A ten year follow up study in NIDDM with or without exercise. *J Med Assoc Thai* 1987; 70(Suppl 2): 149-152.

**E7: Beobachtungsdauer ist kürzer als 24 Wochen**

1. Coquart JBJ, Lemaire C, Dubart AE, Luttenbacher DP, Douillard C, Garcin M. Intermittent versus continuous exercise: effects of perceptually lower exercise in obese women. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(8): 1546-1553.
2. Gavin C, Sigal RJ, Cousins M, Menard ML, Atkinson M, Khandwala F et al. Resistance exercise but not aerobic exercise lowers remnant-like lipoprotein particle cholesterol in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2010; 213(2): 552-557.
3. Jennings AE, Alberga A, Sigal RJ, Jay O, Boule NG, Kenny GP. The effect of exercise training on resting metabolic rate in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(8): 1558-1565.
4. Kirk AF, Higgins LA, Hughes AR, Fisher BM, Mutrie N, Hillis S et al. A randomized, controlled trial to study the effect of exercise consultation on the promotion of physical activity in people with type 2 diabetes: a pilot study. *Diabet Med* 2001; 18(11): 877-882.
5. Lambers S, Van Laethem C, Van Acker K, Calders P. Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Clin Rehabil* 2008; 22(6): 483-492.
6. Larose J, Sigal RJ, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier MS et al. Effect of exercise training on physical fitness in type II diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(8): 1439-1447.
7. Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, Prud'homme D, Boule NG, Kenny GP. Associations between physical fitness and HbAc in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011; 54(1): 93-102.
8. McGavock J, Mandic S, Lewanczuk R, Koller M, Muhl IV, Quinney A et al. Cardiovascular adaptations to exercise training in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2004; 3: 3.
9. Orr R, Tsang T, Lam P, Comino E, Singh MF. Mobility impairment in type 2 diabetes: association with muscle power and effect of Tai Chi intervention. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2120-2122.
10. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, Kenny GP, Fortier M, McDonnell L et al. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial. *Diabetologia* 2010; 53(4): 632-640.
11. Richter H, Kraft K, Weisser B. Zunahme der körperlichen Aktivität und Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren durch eine Telefonintervention bei Typ2 Diabetikern. *Dtsch Z Sportmed* 2007; 58(7/8): 278.

12. Ronnema T, Mattila K, Lehtonen A, Kallio V. A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. *Acta Med Scand* 1986; 220(3): 219-224.
13. Seyyednozadi M, Shakeri MT, Rajabian R, Vafae A. Role of physical activity and nutrition in controlling type 2 diabetes mellitus-2007. *J Biol Sci (Faisalabad)* 2008; 8(4): 794-798.
14. Sigal R. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *J Diabetes* 2009; 1(Suppl 1): A16.
15. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147(6): 357-369.
16. Sun GC, Lovejoy JC, Gillham S, Putiri A, Sasagawa M, Bradley R. Effects of Qigong on glucose control in type 2 diabetes: a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care* 2010; 33(1): e8.
17. Tsujiuchi T, Kumano H, Yoshiuchi K, He D, Tsujiuchi Y, Kuboki T et al. The effect of Qi-gong relaxation exercise on the control of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 241-242.
18. Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 969-976.

### **E8: Studiengröße ist kleiner als 10 randomisierte Patienten je Studiengruppe**

1. Cook J, Varsity L, Buono M, Kaplan R, Wallace J. Inability of exercise to elicit favorable metabolic & physiologic changes in type II diabetics (NIDDM). *Int J Sports Med* 1989; 10: 304.
2. Leehey DJ, Moinuddin I, Bast JP, Qureshi S, Jelinek CS, Cooper C et al. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8(1): 62.
3. Romanowsky S, Liesen H, Cuppers HJ, Hollmann W. Metabolic effects of endurance- and strength-exercise training programmes in normal weight type-2 (non-insuline dependent) diabetes mellitus. *Int J Sports Med* 1984; 5(5): 280.
4. Stolinski M, Alam S, Jackson NC, Shojaee-Moradie F, Pentecost C, Jefferson W et al. Effect of 6-month supervised exercise on low-density lipoprotein apolipoprotein B kinetics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57(11): 1608-1614.

**E9: Publikationssprache ist nicht Deutsch oder Englisch**

1. Brun JF, Bordenave S, Ghanassia E, Picot MC, Jaussent A, Mercier J et al. One year endurance training at the level of the ventilatory threshold in type-2 diabetics reduces by 50% health costs: a randomized trial [Französisch]. *Science and Sports* 2008; 23(3-4): 193-197.
2. Calders P, Van Laethem C. Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes, and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients [Niederländisch]. *Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie* 2006; 116(4): 86-91.

**E10: Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation**

1. Ligtenberg PC, Hillenaar EF, Hoekstra JBL, Pennings van der Eerden L, Godaert G. Effect of physical training on quality of life in elderly, obese non-insulin-dependant diabetic patients. *Neth J Med* 1995; 46(Suppl): A65.

**E11: Kein Volltext verfügbar**

1. Chen J, Zhao SM, Zheng JJ. Effect of rehabilitation exercise on gastric emptying in senile patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(Suppl 1): A2.

**Anhang D: Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. Conn VS, Hafdahl AR, Mehr DR, LeMaster JW, Brown SA, Nielsen PJ. Metabolic effects of interventions to increase exercise in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(5): 913-921.
2. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(2): 157-175.
3. Irvine C, Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Aust J Physiother* 2009; 55(4): 237-246.
4. Kavookjian J, Elswick BM, Whetsel T. Interventions for being active among individuals with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007; 33(6): 962-988.
5. Kay SJ, Fiatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev* 2006; 7(2): 183-200.
6. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health* 2007; 121(9): 643-655.
7. Nielsen PJ, Hafdahl AR, Conn VS, Lemaster JW, Brown SA. Meta-analysis of the effect of exercise interventions on fitness outcomes among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74(2): 111-120.
8. Simpson KA, Singh MAF. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity* 2008; 16(2): 241-256.
9. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2518-2527.
10. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med* 2010; 40(5): 397-415.
11. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD002968.
12. Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(1): 13-40.

### **Anhang E: Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### **Externe Sachverständige**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Karl Horvath	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Klaus Jeitler	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Eva Matyas	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Ursula Püringer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Thomas Semlitsch	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Andrea Siebenhofer-Kroitzsch	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

#### **Externe Reviewerin**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Gabriele Meyer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

<sup>1</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.