

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Städtische Kliniken München GmbH

Klinikum Bogenhausen

Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie

**Untersuchung zum Einfluss der Höhe auf die Blutzuckerhomöostase bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unter körperlicher Belastung**

Saskia Barbara Anni Irmgard Graf

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. P.-M. Schumm-Draeger

2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 9.12.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 6.4.2011 angenommen.

*Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS  
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

<b>1. <u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>2. <u>GRUNDLAGEN</u></b>	<b>4</b>
2.1. MUSKELARBEIT UND SPORT: PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN BEIM GESUNDEN	4
2.1.1. AUSDAUERSPORT	4
2.1.2. ENERGIESPEICHER	5
2.1.3. DER STOFFWECHSEL DES ARBEITENDEN MUSKELS BEIM GESUNDEN	6
2.2. MUSKELARBEIT UND SPORT UNTER HÖHENBEDINGUNGEN BEIM GESUNDEN	11
2.2.1. VERÄNDERUNGEN PHYSIKALISCHER PARAMETER BEI ZUNEHMENDER HÖHE UND IHR EINFLUSS AUF DEN MENSCHLICHEN ORGANISMUS	11
2.2.2. KÖRPERLICHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT UNTER HÖHENBEDINGUNGEN: PHYSIOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN	12
2.3. MUSKELARBEIT UND SPORT - PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN BEIM TYP-1-DIABETIKER	14
2.3.1. MUSKELSTOFFWECHSEL BEIM TYP-1-DIABETIKER IM INSULINMANGEL	14
2.3.2. SPORT BEIM TYP-1-DIABETIKER	15
<b>3. <u>MATERIAL UND METHODIK</u></b>	<b>23</b>
3.1. ZIELE DER STUDIE	23
3.2. VERSUCHSAUFBAU	23
3.3. PATIENTENKOLLEKTIV	25
3.4. LABORUNTERSUCHUNGEN	27
3.5. APPARATIVE UNTERSUCHUNGEN	28
3.6. STUDIENDESIGN	29
3.7. STATISTISCHE ANALYSE	34
<b>4. <u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>36</b>
4.1. BLUTGLUKOSEWERTE VOR BEGINN DER BELASTUNG	36
4.2. BLUTZUCKERWERTE WÄHREND DER BELASTUNG	38
4.2.1. VERLAUF DER BLUTZUCKERWERTE IM TAL	38
4.2.2. VERLAUF DER BLUTZUCKERWERTE IN ALPNER HÖHE	43
4.2.3. VERGLEICH DER BLUTGLUKOSEVERLÄUFE IN MÜNCHEN (500 MNN) UND IN ALPNER HÖHE (2650 MNN)	46

<b>4.3. BLUTZUCKERWERTE NACH BEENDIGUNG DER BELASTUNG</b>	<b>48</b>
<b>4.4. ÜBERBLICK ÜBER DIE BLUTZUCKERWERTE DER PROBANDEN</b>	<b>50</b>
<b>4.5. INSULIN- UND BE-ZUFUHR WÄHREND DER BELASTUNG</b>	<b>51</b>
<b>4.6. SPÄTHYPOGLYKÄMIEN</b>	<b>52</b>
<b><u>5. DISKUSSION</u></b>	<b><u>54</u></b>
<b><u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b><u>66</u></b>
<b><u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>68</u></b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

m	Meter
mNN	Meter über Normal Null (Seehöhe)
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
I.E.	internationale Einheiten
h	Stunde
%Hb	Prozent des Hämoglobin (Einheit des HbA <sub>1c</sub> )
HbA <sub>1c</sub>	Glykohämoglobin
BE	Bewertungseinheit = Kohlehydrateinheit
n.s.	nicht signifikant
p	Signifikanzniveau

# 1. Einleitung

Der Diabetes mellitus ist eine Erkrankung mit zunehmender Bedeutung. Die weltweite Prävalenz hat in den letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen. Im Jahr 2007 lag die Diabetesprävalenz in Deutschland bei ca. 8,9% (Hauner, H. 2010). Die wichtigsten Formen sind der Typ-2-Diabetes, mit einem Anteil von ca. 90% und der Typ-1-Diabetes mit einem Anteil von ca. 5 bis 10% (Hauner, H. 2010). Derzeit sind ca. 350.000 Menschen in Deutschland an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt. Die Inzidenzrate des Typ-1-Diabetes zeigt deutliche geografische Unterschiede. In den europäischen Ländern steigt sie jährlich um ca 3-4% an (Ziegler A.-G., Hummel M., Scherbaum W.A. 2003).

Der Blutglukosespiegel beim Typ-1-Diabetiker unterliegt deutlich stärkeren Schwankungen als der eines Typ-2-Diabetikers. Insbesondere besteht eine höhere Insulinsensitivität und damit eine gesteigerte Hypoglykämiegefahr. Diabetikerschulungen für Patienten mit Typ-1-Erkrankung zielen daher äußerst intensiv auf die besonderen Möglichkeiten aber auch Probleme der Insulintherapie ab.

Sportlicher Betätigung kommt beim Typ-1-Diabetiker eine besondere Bedeutung zu. Bei vielen Betroffenen kommt es während des Sports zu extremen Schwankungen im Blutglukoseverlauf und nicht selten auch zu ausgeprägten Hyper- und Hypoglykämien. Dies führt bei einem Teil der Patienten dazu, sich nicht oder nur wenig sportlich zu betätigen.

Mit Kenntnis der physiologischen Besonderheiten, die bei körperlicher Belastung auftreten und Kenntnis der korrigierenden Mechanismen, die helfen, die Blutzuckerhomöostase in diesen speziellen Situationen stabil zu halten, können durch entsprechende Präventions- und Schulungsmaßnahmen Probleme bei der Blutzuckereinstellung beim Sport vermieden werden.

Eine besondere Herausforderung stellt dabei Sport in größeren Höhenlagen dar. In verschiedenen Einzelfallberichten bzw. Studien an kleinen Kollektiven wurde auf ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen bei Höhengaufenthalten von Typ-1-Diabetikern hingewiesen (Gutt B. 2009, Moore 2001, Admetlla 2001, Pavan 2004, Brubaker 2005). Hier zeigten sich vor allem Probleme bei der Erkennung bzw. Wahrnehmung von Hypoglykämien (Moore 2001), sowie eine mit zunehmender Höhe ansteigende Erschwernis, eine normnahe Blutzuckereinstellung zu erzielen (Moore 2001, Admetlla 2001, Pavan P 2004, Brubaker 2005).

Neben einer erhöhten Anzahl von diabetesspezifischen akuten Komplikationen, wie Ketoazidosen oder Hypoglykämien, fiel erstaunlicherweise auf, dass Diabetiker durchschnittlich nur ein geringeres Pensum an Höhenmetern im Vergleich zu gesunden Bergsteigern bewältigen konnten (Moore 2001).

In der bisher veröffentlichten Literatur und auch in den aktuellen Leitlinien finden sich keine speziellen Empfehlungen für normal sportlich aktive Typ-1-Diabetiker, die einer sportlichen Aktivität in Höhenlagen um 3.000 m nachgehen wollen. In den evidenzbasierten Leitlinien der DDG, die im Oktober 2008 veröffentlicht wurden heisst es lediglich „Menschen mit Typ-1-Diabetes können jegliche Sportart ausüben. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um Freizeitsport, Leistungssport oder Wettkampfsport handelt“ (Halle 2008).

Bei Sportarten mit besonderen Gefahren wird darauf hingewiesen, dass die Ausgangsglukose konstant über 180 mg/dl liegen sollte (Halle 2008). Ähnliche Empfehlungen gibt die American Diabetes Association.

Auf die Höhe als möglichen Einflussfaktor, oder auf Sportarten in größeren Höhenlagen wird nicht im Speziellen eingegangen.

In den wenigen bisher veröffentlichten Fallbeschreibungen wurde der Blutglukoseverlauf im Rahmen von Bergbesteigungen in extremen

Höhenlagen bis 8000 mNN beschrieben. Hierbei kam es zu widersprüchlichen Ergebnissen. So wurde in einer Studie ein erhöhter Insulinbedarf in großer Höhe beschrieben (Pavan 2004), andere Studien- gruppen kamen zu entgegen- gesetzten Ergebnissen (Moore 2001, Admetlla 2001).

Letztlich sind bisher keine Studien veröffentlicht, die unter standar- disierten Versuchsbedingungen den Einfluss der Höhenänderungen auf die Blutzuckerhomöostase von Patienten mit Typ-1-Diabetes un- ter sportlicher, körperlicher Belastung untersucht haben.

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den besonderen Einfluss von gro- ßer, alpiner Höhe auf die Blutzuckerhomöostase bei Patienten mit Typ-1-Diabetes unter körperlicher Belastung zu untersuchen.

Im Weiteren wären dann ggf. aus den rekrutierten Ergebnissen dieser Pilotstudie Empfehlungen für betroffene Patientengruppen ableitbar.

## **2. Grundlagen**

### **2.1. Muskularbeit und Sport: physiologische Grundlagen beim Gesunden**

#### **2.1.1. Ausdauersport**

Die Sportmedizin unterscheidet unter dem Aspekt der Zeitdauer zwischen Kurz-, Mittel- und Langzeitausdauer. In Bezug auf die Energiebereitstellung wird zwischen aerober und anaerober Ausdauer unterschieden.

Kurz- und Mittelzeitausdauer beinhalten eine Belastungszeit von 1 bis 8 Minuten. Die Energiegewinnung im Muskel erfolgt dabei in den ersten beiden Minuten überwiegend anaerob, danach zunehmend aerob.

Die Langzeitausdauer beinhaltet alle Belastungen, die über 8 Minuten hinausgehen. Die Energie wird fast ausschließlich aerob gewonnen (Weineck 2004).

In Anbetracht der differenzierten Stoffwechsellanforderungen unterscheidet die Sportmedizin bei der Langzeitausdauer (LZA) 3 Abschnitte, die LZA I, II und III (Weineck 2004).

- Die LZA I umfasst die Belastungszeiten bis 30 Minuten. In dieser Phase wird überwiegend Glukose aerob verbrannt.
- Die LZA II beinhaltet die Zeit zwischen 30 und 90 Minuten. Hier wird neben dem weiterlaufenden aeroben Glukosestoffwechsel zusätzlich bereits der Fettstoffwechsel aktiv.
- Die LZA III umfasst Belastungen über 90 Minuten. In diesem Abschnitt der Langzeitausdauer ist der Fettstoffwechsel (freie Fettsäuren) der Hauptenergieträger.

### **2.1.2. Energiespeicher**

Zur Energiegewinnung im Muskel stehen die muskeleigenen intrazellulären Energiespeicher in Form von Glykogen und Triglyzeriden für die unmittelbare oxidative Energiegewinnung zur Verfügung. Der intramuskuläre Glykogengehalt beeinflusst ganz wesentlich die Intensität und die Dauer der muskulären Ausdauerleistungsfähigkeit (Weineck 2004).

Bei länger dauernden Belastungen werden die Glykogenspeicher zunehmend entleert. Die intrazellulären Glykogenspeicher nehmen in den ersten 20 Minuten einer intensiven Belastung besonders schnell ab und sind nach ca. 60 Minuten weitgehend entleert (s. Abbildung 1).

Bei stark erniedrigtem, muskulärem Glykogengehalt ist eine stärkere körperliche Belastung dann nicht mehr möglich. Es muss dann auf die Fettverbrennung zurückgegriffen werden.

Bei muskulärer Ermüdung kommt es zu einer Übersäuerung des Muskels durch saure Stoffwechselprodukte, vor allem durch Laktat, was zu einer Herabsetzung der Enzymaktivität der für die Muskelkontraktion notwendigen Enzyme führt. Die Folge ist ein baldiger Belastungsabbruch (Weineck 2004).

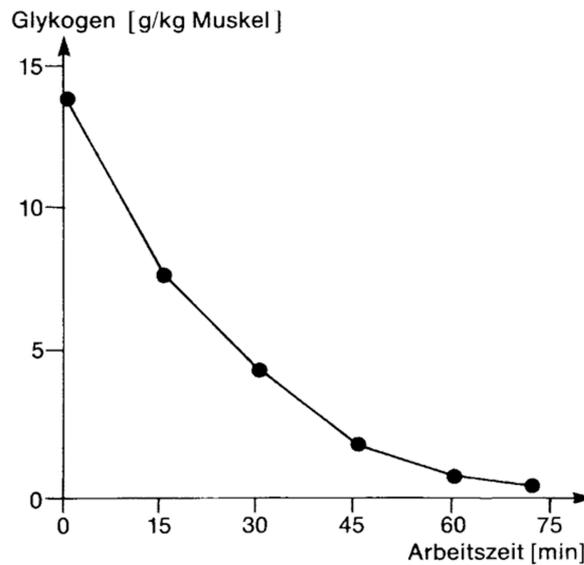


Abbildung 1: Die Abnahme des Glykogengehaltes des Quadrizepsmuskels bei länger andauernder Fahrradergometerarbeit (nach Hultmann in Hollmann/Hettinger 1980, 324)

### 2.1.3. Der Stoffwechsel des arbeitenden Muskels beim Gesunden

#### Muskelstoffwechsel

Die Muskulatur nimmt ca. 35% bis 40% der Masse des gesamten Organismus ein. Neben ihrer Hauptaufgabe, der Arbeitsleistung, stellt sie gleichzeitig ein wichtiges Stoffwechselorgan dar mit dem größten Eiweiß- und Elektrolytdepot des Körpers (Standl und Wickelmayr 2003).

In den Muskelfaserbündeln liegen weiße und rote Fasern nebeneinander.

Die Aufgabe der weißen Muskelfasern besteht in der schweren, kurz dauernden Krafterleistung. Sie sind wenig vaskularisiert und enthalten viel Glykogen sowie Enzyme der Glykolyse. Die weißen Fasern können zur Energiebereitstellung die Glykolyse rasch aktivieren, sie erschöpfen aber auch schnell.

Die roten Fasern andererseits sind stark vaskularisiert, reich an Triglyzeriden und Mitochondrien. Zur Energiebereitstellung enthalten sie daher vor allem Enzyme der Beta-Oxidation. Die Glykolyse erfolgt in diesen Fasern nur langsam. Die roten Muskelfasern dienen in erster Linie der Dauerleistung (Weineck 2004, Standl und Wicklmayr 2003).

### **Energiequellen**

Der ruhende Muskel verbraucht wenig Energie. Energielieferanten sind in dieser Stoffwechselphase Kohlenhydrate und freie Fettsäuren zu etwa gleichen Teilen.

Der größte Teil der Fettsäuren (ca. 80 %) stammt dabei aus den Fettdepots des Körpers und wird über das Blut angeliefert.

Die restlichen 20 % werden aus den muskulären Triglyzeriddepots mobilisiert.

Die benötigte Glukose stammt zu etwa 60 % aus dem Blutstrom und zu ca. 40 % aus den muskeleigenen Glykogendepots (Standl und Wicklmayr 2003).

Bei zunehmender Belastung und damit gesteigertem Energieverbrauch laufen hintereinander mehrere biochemische Prozesse und hormonelle Regulationen im Muskel sowie im gesamten Organismus ab die im Folgenden dargestellt sind.

### **Kohlenhydratstoffwechsel**

In den ersten Minuten der Belastung sind vor allem die weißen Muskelfasern aktiv. Um den plötzlich gestiegenen Energieverbrauch zu decken, wird intrazellulär die Glykogenolyse gesteigert.

Einige Minuten nach Belastungsbeginn werden die roten Muskelfasern aktiv. Es kommt zu einer gesteigerten Muskeldurchblutung. Durch das vermehrte Sauerstoffangebot wird jetzt die aerobe Glykolyse möglich.

Der muskuläre Glukoseverbrauch steigt nun stark an. Die benötigte Glukose wird zum einen über den gesteigerten Blutfluss zur Verfügung gestellt. Zum anderen wird der Glukosetransport über die Zellmembran aktiviert, da Muskelarbeit, ebenso wie das Insulin, zu einer vermehrten Translokation des Glukosetransporters (GLUT-4) von intrazellulär zur Plasmamembran führt (Standl und Wicklmayr 2003).

In Gang gesetzt wird die vermehrte GLUT-4-Translokation, ebenso wie die Durchblutungssteigerung, über die endotheliale Freisetzung von Stickstoffmonoxid durch eine lokale Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Prostaglandin-Systems (Standl und Wicklmayr 2003).

Diese Steigerung des Glukosetransports tritt unter Muskelarbeit rascher ein und ist nachhaltiger, als die durch Insulin vermittelte Aktivierung (Standl und Wicklmayr 2003).

Aber auch die durch Muskelarbeit vermittelte, vermehrte Glukoseaufnahme über die Zellmembran ist an das Vorhandensein – wenn auch nur geringer Mengen - Insulin gebunden (Standl und Wicklmayr 2003).

### **Fettstoffwechsel**

Etwa 10 Minuten nach Belastungsbeginn wird durch die vermehrte Durchblutung des Muskels, neben der gesteigerten Aufnahme von Glukose, auch die Aufnahme freier Fettsäuren gesteigert, ebenso wie deren Oxidation.

15 Minuten nach Beginn der Muskelarbeit oxidiert die Muskelzelle, neben den Substraten aus ihren eigenen intrazellulären Glukose- und Triglyzeriddepots, vermehrt mobilisierte Energiesubstrate aus den Körperdepots. Die Kapazität der muskeleigenen Depots ist nun weitgehend ausgeschöpft (Standl und Wicklmayr 2003).

### **Mobilisierung der hepatischen Glykogendepots**

Zu Beginn der Belastung steigt zunächst die Sekretion der Katecholamine an. Bei anhaltender oder stärkerer Belastung werden auch die

Freisetzung von Glukagon und die endogene Sekretion von Cortisol und Wachstumshormon induziert (Standl und Wicklmayr 2003).

Für die Mobilisierung der hepatischen Glykogendepots bedeutsam ist in der ersten, initialen Phase der Belastung die Hemmung der Insulinsekretion durch die Katecholamine. Zu Beginn der Muskelarbeit fällt daher der Insulinspiegel kontinuierlich ab. Hierdurch nimmt die Aktivität der durch Insulin stimulierten Phosphodiesterase ab, es fällt mehr cAMP an, welches über eine Enzymkaskade die Glykogenolyse induziert. Über diese Stoffwechselmechanismen kann gespeicherte Glukose als Energielieferant zur Verfügung gestellt werden (Löffler 1997, Standl und Wicklmayr 2003, Hollmann und Strüder 2009).

Die muskulären Glykogendepots werden vor allem durch besonders starke Muskelkontraktionen gefördert (Hollmann und Strüder 2009).

In einer zweiten Phase, nach längerer und stärkerer körperlicher Belastung, steigt das Glukagon ebenso wie das Cortisol an, was zu einer Aktivierung der hepatischen Glukoneogenese führt. Die Glukoseproduktion nimmt mit zunehmender Belastungsdauer kontinuierlich zu, die Glukoseabgabe der Leber wird genau an den peripheren Bedarf angepasst, wodurch die Blutglukosespiegel beim Gesunden annähernd stabil bleiben (Hollmann und Strüder 2009, Weineck 2004).

### **Mobilisierung von Fettsäuren**

Etwa 10-20 Minuten nach Belastungsbeginn steigt durch katecholamininduzierte Mobilisierung der Fettsäuren aus den Triglyceriddepots des Körpers der Spiegel der freien Fettsäuren im Blut an. Durch den steigenden Spiegel der freien Fettsäuren kommt es zu einer Steigerung der hepatischen Ketogenese. Dadurch steigt auch das Ketonkörperangebot an den Muskel allmählich an (Standl und Wicklmayr 2003). Der Muskel hat jetzt die Möglichkeit, neben den eigenen Glukose- und Fettdepots vermehrt exogene Fettsäuren in Form von Ketonkörpern zu oxidieren.

Bis zur weitgehenden Entleerung der hepatischen Glykogenspeicher muss das Angebot aus Fettsäuren und Ketonkörpern an den Muskel soweit gestiegen sein dass die Beta-Oxidation die nun erschöpfende Energiegewinnung aus Glukose weitgehend ersetzen kann.

Zu diesem Zeitpunkt muss auch die Glukoneogenese aus Laktat, Glycerin und Aminosäuren soweit gesteigert sein, dass der noch weiter bestehende Glukoseverbrauch gedeckt ist und damit der Glukosespiegel im Blut weiter konstant bleiben kann.

### **Belastbarkeitsgrenzen**

Einer Dauerbelastung sind Grenzen gesetzt, wenn die Energie der muskeleigenen Depots an Glukose und Triglyzeriden nicht ausreicht und wenn zugleich die Energiesubstrate aus Leber und Fettgewebe nicht rasch genug herangeschafft werden können.

Eine Erschöpfung entwickelt sich dann, wenn die Lipolyse oder die Glukoneogenese nicht ausreichend aktiviert werden konnte, während das Glykogen depot der Leber bereits entleert ist. Die Folge ist die Entwicklung einer Hypoglykämie (Standl und Wicklmayr 2003).

Ein weiterer limitierender Faktor für die Belastung ist die maximale Sauerstoffkapazität des Probanden, die vom individuellen Trainingszustand abhängt (Standl und Wicklmayr 2003).

Je besser der Trainingszustand des Sporttreibenden ist, desto geringer ist die Neigung zur muskulären Erschöpfung und damit zur Hypoglykämie. Der trainierte Muskel kann bereits früher und effektiver auf die Fettsäureoxidation zurückgreifen und ist daher von der Erschöpfung der Glykogenspeicher weniger betroffen.

Der Untrainierte gerät relativ bald in eine muskuläre Erschöpfung, die durch eine Entleerung der Glykogen depots und einen hohen Laktatgehalt gekennzeichnet ist.

Der trainierte Muskel hingegen vollbringt mit einer geringeren Glykolyse und einem höheren Glykogendepot bessere Leistungen (Standl und Wicklmayr 2003).

## **2.2. Muskularbeit und Sport unter Höhenbedingungen beim Gesunden**

### **2.2.1. Veränderungen physikalischer Parameter bei zunehmender Höhe und ihr Einfluss auf den menschlichen Organismus**

Mit zunehmender Höhe kommt es zur Veränderung einiger physikalischer Größen, die zu entsprechenden Anpassungsvorgängen des menschlichen Organismus führen.

So kommt es unter anderem zu einer Abnahme des Luftdrucks, des Sauerstoffpartialdrucks sowie zu einem Absinken der Umgebungstemperatur (Weineck 2004).

Der Gesamtluftdruck setzt sich aus der Summe der Partialdrücke der in der Luft enthaltenen Gase (Stickstoff, Sauerstoff, Kohlendioxid) zusammen. Mit zunehmender Höhe nimmt der Luftdruck ab, da sich die darüber liegende Luftmasse verringert.

Bei gleich bleibendem Sauerstoffanteil der Luft nimmt der Sauerstoffpartialdruck mit zunehmender Höhe parallel zum Luftdruck ab.

Der Sauerstoffpartialdruck der Einatemluft beträgt in Meereshöhe etwa 20 kPa (150 mmHg), in 3000 m Höhe nur noch etwa 13 kPa (100 mmHg).

Die körperliche Leistungsfähigkeit in der Höhe wird ganz wesentlich vom abnehmenden Sauerstoffpartialdruck bestimmt. In 2000 m Höhe ist der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) um ca. 25%, in 5000 m bereits um 50% reduziert (Weineck 2004).

Der in der Höhe herabgesetzte pO<sub>2</sub> führt zu einem erniedrigten Sauerstoffdruck in den Alveolen. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes, was eine mit der Höhe zunehmende Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Ausdauerbereich zur Folge hat.

Ab Höhen über 1.500 m nimmt die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität pro 1.000 Höhenmeter um 10 % ab.

Die Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks reduziert neben der Ausdauerleistungsfähigkeit auch die Funktionsfähigkeit des Zentralnervensystems, da insbesondere das Gehirn bei Hypoxie sehr sensibel reagiert. Mit zunehmender Höhe kann es zu einer Beeinträchtigung kognitiver und koordinativer Leistungen kommen (Weineck 2004).

Durch die Hypoxie kann auch die Sehkraft nachlassen, was insbesondere in der Dämmerung in den Bergen durch Fehlritte zu einer erhöhten Verletzungsgefahr führen kann. Diese kann durch die Abnahme der Reaktionsfähigkeit noch erhöht werden.

Die genannten Veränderungen sind in erster Linie von der Höhe abhängig. Sie beginnen sich in Höhen zwischen 1500 m und 2000 m, individuell sehr unterschiedlich, bemerkbar zu machen und nehmen ab 3.000 m deutlich zu (Weineck 2004).

### **2.2.2. Körperliche Leistungsfähigkeit unter Höhenbedingungen: physiologische Veränderungen**

#### **Höhenadaptation**

„Beim raschen Anstieg in größere Höhen reagiert der menschliche Organismus auf den relativ akuten Sauerstoffmangel mit einer Reihe von Adaptationsmechanismen, die als Höhenadaptation bezeichnet wird“ (Weineck 2004).

Um die akute Erniedrigung des Sauerstoffpartialdrucks der Luft und damit des arteriellen Blutes zu kompensieren, kommt es zu einer Vertiefung und Beschleunigung der Atmung (Weineck 2004).

Der erniedrigte  $pO_2$  stimuliert das Atemzentrum, was zu einer Zunahme des Atemminutenvolumens führt.

In großen Höhen kann das Atemminutenvolumen in Ruhe um das 2- bis 3-fache gesteigert werden im Vergleich zum Ruhewert auf Meereshöhe. Dadurch wird der Sauerstoffmangel weitgehend ausgeglichen.

Durch die vermehrte Hyperventilation und die damit vermehrte Abatmung von  $CO_2$  kommt es zu einer mäßigen respiratorischen Alkalose. Die Alkalose hat eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve zur Folge und beeinträchtigt damit die Sauerstoffabgabe aus dem Blut in das Gewebe (Weineck 2004).

Einen weiteren schnell einsetzenden Adaptationsvorgang in zunehmender Höhe stellt die vermehrte pulmonale Durchblutung dar. Dadurch wird die Sauerstoffaufnahme verbessert (Weineck 2004).

Gleichzeitig kommt es zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens, die sich in erster Linie durch eine Erhöhung der Herzfrequenz bemerkbar macht (Weineck 2004).

Auf die Anpassungsvorgänge bei längerfristigen Höheng Aufenthalten, größer 2 Tage, soll hier nicht eingegangen werden, da sie die Probanden dieser Studie nicht betreffen.

### **Akute Adaptationsstörungen**

Akute Adaptationsstörungen beim Bergsport treten in der Regel erst ab Höhen über 2500 m auf (Weineck 2004).

Leichte Adaptationsstörungen können jedoch bereits in Höhen ab 2000 m auftreten. Sie sind Ausdruck vor allem des verminderten Sauerstoffpartialdrucks und der damit zusammenhängenden Hypoxie (Weineck 2004).

## **Akute Höhenkrankheit**

Bei zu raschem Anstieg in größere bis große Höhen, beginnend ab ca. 2.500 m, kann es zum Auftreten einer akuten Höhenkrankheit kommen. Bedrohliche Symptome entstehen ab Höhen zwischen 2.700 m und 3.000 m (z.B. Lungenödem). Das Risiko steigt mit zunehmender Höhe (Weineck 2004).

Bei der in der vorliegenden Arbeit gewählten Berghöhe (Schneefernerhaus Zugspitze: ca. 2.650 m) kann es grundsätzlich zu leichteren Symptomen der Höhenkrankheit kommen:

- Kopfschmerz durch hypoxiebedingte Vasokonstriktion und anschließende Vasodilatation
- Schwäche
- Müdigkeit
- Übelkeit (selten)
- Atemnot schon bei mäßiger Anstrengung.

## **2.3. Muskelarbeit und Sport - pathophysiologische Grundlagen beim Typ-1-Diabetiker**

### **2.3.1. Muskelstoffwechsel beim Typ-1-Diabetiker im Insulinmangel**

Der Muskelstoffwechsel beim Typ-1-Diabetiker ist abhängig von der Menge der applizierten Insulindosis. Bei ausreichender, adäquater Insulinzufuhr, kann ein annähernd ähnlicher Substratstoffwechsel, wie beim Gesunden erreicht werden. Bei unzureichend applizierter Insulindosis entsteht ein relativer Insulinmangelzustand. Die Glukoseaufnahme in die Muskelzelle findet im Insulinmangelzustand praktisch nicht mehr statt. Es kommt wie beim Gesunden (s. 2.1.3 Fettstoffwechsel) zu einer Stimulation der Fettgewebslipolyse, vermehr-

tem Angebot an freien Fettsäuren und Steigerung der hepatischen Ketogenese (Standl und Wicklmayr 2003).

Beim Diabetiker ist die Muskulatur schon in Ruhe stärker auf die Oxidation von Fettsäuren und Ketonkörpern eingestellt (Standl und Wicklmayr 2003). Hierdurch kommt es zu einer verminderten Oxidation von Glukose die im Insulinmangel ausschließlich aus muskeleigenen Glykogendepots kommt (Standl und Wicklmayr 2003). Trotz reduzierter Glykolyse ist die Laktatproduktion im diabetischen Muskel gesteigert (Standl und Wicklmayr 2003). Dadurch kommt es zu einer gesteigerten hepatischen Glukoneogenese und in Folge dessen zu einer gesteigerten Glukoseabgabe von der Leber ins Blut (Standl und Wicklmayr 2003).

Aufgrund des gesteigerten Abbaus und des fehlenden Nachschubs an Glukose aus dem Blut ist das muskeleigene Glykogendepot bei Insulinmangel rasch erschöpft, der Triglyceridgehalt dagegen ist aufgrund des hohen Spiegels an freien Fettsäuren im Blut erhöht.

### **Ausdauertraining**

Ausdauertraining führt beim gut eingestellten Typ-1-Diabetiker wie beim Gesunden auch zu einer verbesserten Insulinsensitivität, vermutlich über einen vermehrten Besatz von GLUT-4 an der Plasmamembran der Muskelzelle. Die Enzyme der Oxidation nehmen im Muskel zu (Standl und Wicklmayr 2003).

#### **2.3.2. Sport beim Typ-1-Diabetiker**

Beim gesunden Sportler fällt kurz nach Beginn der sportlichen Aktivität die endogene Insulinsekretion auf ein Drittel bis die Hälfte der normalen Basissekretionsrate von ca. 0,5 bis 1,0 I.E./h ab (Kemmer 1984, Kemmer 1992, Standl und Wicklmayr 2003). Dadurch wird es möglich, dass die Leber durch die jetzt vermehrte Katecholamin- und Glukagonausschüttung vermehrt Glukose ins Blut abgibt entsprechend dem Bedarf des arbeitenden Muskels. Die Blutglukosekonzentration bleibt daher weitgehend konstant.

Beim insulinabhängigen Typ-1-Diabetiker jedoch sinkt der Insulinspiegel nach Beginn der körperlichen Aktivitäten nicht ab. Der Insulinspiegel ist ausschließlich abhängig vom Wirkprofil des verwendeten Insulins.

Die Folge der fehlenden Insulinabsenkung ist, dass nach Belastungsbeginn die hepatische Glukoseproduktion unzureichend ansteigt. Die arbeitende Muskulatur verbraucht somit mehr Glukose, als von der Leber nachgeliefert wird. Die Folge ist die Gefahr einer Hypoglykämie (Standl und Wicklmayr 2003).

Wegen der durch die Muskelarbeit verbesserten Insulinsensitivität am Muskel, sinkt beim ausreichend mit Insulin versorgten Typ-1-Diabetiker die Blutglukose oft noch Stunden nach Beendigung der körperlichen Aktivität, da die kontrainsulinären Hormone Adrenalin, Noradrenalin und Glukagon durch den fehlenden Abfall der Insulinspiegel nicht stimuliert werden und so die Glykogenolyse der Leber unzureichend bleibt.

Des Weiteren werden nach Beendigung der körperlichen Aktivität die entleerten muskulären Glykogendepots aus der Blutglukose wieder aufgefüllt. Dieser „Muskelauffülleffekt“ verstärkt die Tendenz zur Hypoglykämie nach längerer körperlicher Belastung (Standl und Wicklmayr 2003).

### **Sport bei einem schlecht eingestellten Typ-1-Diabetiker**

Bei mangelhafter Einstellung des Typ-1-Diabetikers ist die hepatische Glukoseproduktion durch den Insulinmangel und den dadurch ausgelösten Katecholamin- und Glukagonanstieg etwa doppelt so hoch wie normal (Standl und Wicklmayr 2003).

Die bereits in Ruhe erhöhte Sekretion dieser kontrainsulinären Hormone führt bei verstärkter körperlicher Aktivität zu einem weiteren erheblichen Anstieg dieser Hormone. Dadurch kommt es zu einer massiv erhöhten Glukosefreisetzung aus der Leber in das Blut. Folg-

lich steigt unter der körperlichen Aktivität der Blutglukosespiegel weiter an (Standl und Wicklmayr 2003).

Diese vermehrt anfallende Glukose wird jedoch von der Muskelzelle nicht verstoffwechselt, da die Muskulatur auch unter Arbeit im Insulinmangel keine oder nur wenig Glukose aufnehmen kann. Die Folge ist somit ein deutlicher Blutglukoseanstieg unter der Muskelarbeit (Standl und Wicklmayr 2003).

Im Insulinmangel ist in Ruhe auch die Lipolyse bereits gesteigert. Durch den Katecholaminanstieg bei der körperlichen Belastung kommt es zu einer Verstärkung der Lipolyse. Der daraus folgende starke Anstieg der freien Fettsäuren kann dann bis zur Ketose führen (Standl und Wicklmayr 2003).

Beim gut eingestellten Typ-1-Diabetiker ist die Gefährdung durch Ausdauerbelastung, im Vergleich zum schlecht eingestellten Diabetiker, vergleichsweise gering. Aber auch bei gut eingestellten Diabetikern sind ausgeprägte Schwankungen der Blutglukose unter längerer körperlicher Aktivität nicht selten. Besonders beachtet werden muss dabei die mehrere Stunden andauernde Erholungsphase nach einer stärkeren körperlichen Anstrengung. In dieser Zeit können gehäuft Hypoglykämien auftreten (Standl und Wicklmayr 2003).

Diabetesunabhängige Faktoren spielen hier eine zusätzliche modulierende Rolle: Ausmaß und Dauer der körperlichen Belastung sowie der Trainingszustand des Typ-1-Diabetikers.

### **Stellenwert von Sport beim Typ-1-Diabetiker**

Beim Typ-2-Diabetiker ist Sport ein wichtiger Bestandteil der Therapie. Im Gegensatz dazu führt Sport beim Typ-1-Diabetiker nicht unbedingt zu einer verbesserten Stoffwechseleinstellung. Körperliche Aktivität stellt sogar häufig einen Störfaktor in der Stoffwechseleinstellung dar. Beim schlecht eingestellten Diabetiker ist Sport darüber hinaus unter Umständen sogar gefährdend (Standl und Wicklmayr 2003).

Sport wird bei dieser Patientengruppe vor allem unter dem Aspekt der Lebensqualität betrachtet. Die körperliche Aktivität gehört zur Fitness, macht Spaß und erhöht damit die Lebensqualität auch des Diabetikers.

Voraussetzung für die sportliche Aktivität des Typ-1-Diabetikers ist jedoch eine befriedigende Blutzuckereinstellung.

Die Sporttauglichkeit ist jedoch nicht ausschließlich von der Stoffwechsellage abhängig. Der erhöhte Energiebedarf beim Sport stellt erhöhte Anforderungen auch an das Herz-Kreislaufsystem. Zudem kann es beim Sport zu Problemen von Seiten einer möglicherweise vorliegenden Mikroangiopathie und auch distalen Neuropathie kommen.

Aus diesen Gründen sind vor dem Beginn sportlicher Aktivitäten Voruntersuchungen zur Beurteilung der Sporttauglichkeit unabdingbar.

### **Beurteilung der Sporttauglichkeit beim Typ-1-Diabetiker**

Bei der Einschätzung der Sporttauglichkeit sind zwei grundsätzliche Problembereiche zu beachten. Zum einen muss der Sport in die Stoffwechselführung des Diabetikers einbezogen werden. Mögliche Probleme stellen Hypoglykämien und eine Verstärkung der Ketogenese dar. Beides sollte vermieden werden.

Neben Stoffwechselproblemen können aber auch bereits bestehende Folgeschäden des Diabetes wie Mikroangiopathie und distale Neuropathie die sportliche Belastbarkeit begrenzen.

Aus den genannten Gründen sollte jeder Typ-1-Diabetiker in Absprache mit seinem betreuenden Diabetologen einen „Sport-Check“ vor dem Beginn regelmäßiger sportlicher Aktivitäten durchführen (Standl und Wicklmayr 2003). Dieses gilt im besonderen Maße für körperliche Aktivität in den Bergen, wie z. B. dem Bergwandern, da es in der

Höhe zu erhöhten kardiovaskulären Komplikationen kommen kann (Wu TY 2009).

### **Distale Polyneuropathie**

Bei Vorliegen einer distalen sensiblen Polyneuropathie ist der Warnmechanismus der Schmerzempfindung im Bereich der Füße eingeschränkt bzw. aufgehoben. Insbesondere bei ausgedehnteren Bergwanderungen sowie auch beim Joggen besteht nach längerer Druckbelastung der Füße die erhöhte Gefahr von Druckulzera mit entsprechend schwerwiegenden diabetischen Fußkomplikationen. Vor dem Bergwandern sollte daher eine periphere Polyneuropathie ausgeschlossen werden.

### **Mikroangiopathie**

Sportliche Aktivitäten führen häufig zu einem passageren Blutdruckanstieg. Bei Vorhandensein einer Mikroangiopathie und einer proliferativen Retinopathie im Stadium III und IV sollte Sport gemieden werden, der zu Blutdruckanstiegen führen könnte (Standl und Wicklmayr 2003).

Im Falle einer Retinopathie mit möglicher Beeinträchtigung des Sehvermögens besteht insbesondere bei Einsetzen der Dämmerung in den Bergen eine erhöhte Verletzungsgefahr durch Stürze. Eine schwergradige Retinopathie beinhaltet somit ein erhöhtes Risiko.

Folgende Voruntersuchungen sollten beim „Diabetiker-Sport-Check“ erfolgen (Standl und Wicklmayr 2003):

1. Allgemeine Gefäßsituation: Blutdruck, Ergometrie, Fußpulse (Doppler)
2. Ausmaß einer möglicherweise vorliegenden peripheren Polyneuropathie (neurologische Untersuchung).
3. Bestehen Hinweise auf eine Neuropathie des Herzens (kardiologische Untersuchung)?

4. Augenhintergrund
5. Nierenfunktion? Mikroalbuminurie?
6. Ist die Selbstkontrolle des Diabetikers zufrieden stellend (BZ, Harnzucker, Harnazeton)?
7. Beherrscht der Diabetiker die Notfalltherapie bei Auftreten einer Hypoglykämie (zusätzliche BE, Glukagon-Injektion)?

### **Allgemeine Therapieempfehlungen für Typ-1-Diabetiker bei Sport**

Sport bei Typ-1-Diabetes stellt eher einen Störfaktor in der Stoffwechselführung dar und wird daher heute vor allem unter dem Aspekt der Lebensqualität gesehen. Umso wichtiger ist eine professionelle, möglichst individuell angepasste Schulung, um erhebliche Blutzuckerentgleisungen und hiermit verbundene Gefahren für den Patienten zu vermeiden.

Zunächst ist durch einen kurzen Check-up die Sporttauglichkeit zu überprüfen. Dieser Check-up sollte die Beurteilung des Gefäßstatus, Untersuchung auf autonome und periphere Polyneuropathie, Untersuchung des Augenhintergrundes, sowie die Beurteilung der Nierenfunktion umfassen.

Weiterhin ist auf eine gute Sportausrüstung, insbesondere gut sitzendes, nicht zu enges Schuhwerk zu achten.

Vor Beginn der körperlichen Belastung ist als erster und wichtigster Schritt die Blutzuckerselbstkontrolle durchzuführen. Der optimale Blutglukosebereich vor einer körperlichen Belastung liegt zwischen 150-180 mg/dl. Bei einer Blutglukose unter 100 mg/dl, oder über 250 – 300 mg/dl, insbesondere in Kombination mit über dem Normbereich liegendem Harnazeton, ist vor Sportbeginn eine Optimierung des Blutglukosespiegels notwendig (Standl und Wicklmayr 2003).

Während des Sports kann der vermehrte Glukoseverbrauch durch Senken der Insulindosis (z.B. bei Pumpenträgern durch Senken der

Basalrate um 30 - 50%, ca. ein bis zwei Stunden vor Beginn der Belastung), oder durch Zufuhr von sogenannten „Sport-BEs“ geregelt werden (Standl und Wicklmayr 2003).

Der Blutglukoseverlauf während der Belastung hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab und ist auch individuell sehr unterschiedlich. Einige Diabetiker neigen zu einem extrem schnellen Blutglukoseabfall, andere zeigen einen eher stabilen Blutglukoseverlauf. Hier muss durch häufige Blutzuckerselbstmessungen, insbesondere bei Beginn einer neuen Sportart, eine individuelle Einschätzung erfolgen.

Weiterhin ist es wichtig, auf „gefährliche“ Sportarten für den Typ-1-Diabetiker hinzuweisen. Hierunter sind all die Sportarten zusammenzufassen, bei denen es bei einem Kontrollverlust, z.B. im Rahmen einer Hypoglykämie, zu einer lebensgefährlichen Situation kommen kann (z.B. Schwimmen, Flugsportarten, Klettern, etc.).

### **Notfallvorsorge**

Beim Sport sollte der Typ-1-Diabetiker stets zusätzliche „Sport-BE“ bei sich tragen sowie 50 Gramm Traubenzucker für den Notfall bereithalten (Standl und Wicklmayr 2003).

Als „Sport-BE“ eignen sich Fruchtsäfte, Obst oder auch die üblichen Sportgetränke (enthalten Glukose oder Saccharose).

Bei Bergtouren sollte im Rucksack zudem ein Notfallset mit Glukagon-Ampullen bereitliegen (Standl und Wicklmayr 2003).

### **Neue Möglichkeiten in der Blutglukosemessung**

Das Medtronic MiniMed CGMS® System ist seit dem Jahr 2000 in Deutschland erhältlich. Es erstellt 24-Stunden-Glukoseprofile über bis zu drei Tage und ist somit eine wichtige Ergänzung bei der Einstellung. Es ermöglicht ein lückenloses Bild bei der Glukoseüberwachung. Mit dem CGMS werden die Glukosewerte des Patienten während seines normalen Tagesablaufes (einschließlich der Mahlzeiten), bei sportlichen Aktivitäten, bei der Arbeit und beim Schlafen aufge-

zeichnet – somit lassen sich auch versteckte Glukosemuster sowie Abweichungen sicher erkennen. Insbesondere kann der Blutglukoseverlauf zwischen den Messungen, auch nachts, dargestellt werden, was zum Beispiel auch das Aufdecken von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen vereinfacht. Dieses umfassende Bild hilft, die zu Grunde liegenden Ursachen der Glukosemuster noch präziser zu analysieren und – falls notwendig – Änderungen in der oralen Therapie beziehungsweise Insulinbehandlung vorzunehmen, die die Glukoseüberwachung langfristig effizient verbessern.

### **CGMS Sensor**

Mit 288 Glukosemessungen in 24 Stunden und über drei Tage lang liefert der Sensor detaillierte Daten für eine präzise klinische Therapie-Entscheidung durch den Facharzt.

## **3. Material und Methodik**

### **3.1. Ziele der Studie**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den besonderen Einfluss von großer, alpiner Höhe auf die Blutzuckerhomöostase bei Patienten mit Typ-1-Diabetes unter sportlicher, körperlicher Belastung zu untersuchen. Dabei wurde die Auswertung auf die folgenden Fragestellungen fokussiert:

- Ändert sich der Blutglukoseverlauf unter körperlicher Belastung in alpiner Höhe signifikant im Vergleich zur Ausgangshöhe (München 500 mNN)?
- Ändert sich die Dynamik des Blutglukoseverlaufs unter körperlicher Belastung in alpiner Höhe signifikant im Vergleich zur Ausgangshöhe?
- Ändert sich die Häufigkeit des Auftretens von Hypo- und Hyperglykämien?
- Können aus den gewonnenen Daten verallgemeinerte Empfehlungen für die Insulintherapie in alpiner Höhe gezogen werden?

### **3.2. Versuchsaufbau**

Vorrangiges Ziel der Studie ist es, Blutglukoseprofile bei Typ-1-Diabetikern unter körperlicher Belastung abhängig von der geographischen Höhe zu untersuchen. Um eine standardisierte, aussagekräftige Vergleichbarkeit zu erzielen, musste die Versuchsanordnung so gewählt werden, dass sie im Tal (hier: München, 500 mNN) und in alpiner Höhe (hier: Schneefernerhaus, Zugspitze, 2.650 mNN) durchführbar war.

Um eine standardisierte Belastung der Probanden zu ermöglichen, wählten wir die Fahrradergometrie.

Um eine präzise und möglichst engmaschige Blutglukoseauswertung zu gewährleisten, wählten wir die kontinuierliche Blutglukosemessung mittels eines CGMS-Sensors.

Der Versuchsaufbau wurde in gleicher zeitlicher Abfolge und Intensität bei 500 mNN und 2650 mNN durchgeführt. Zwischen den zwei Versuchzeitpunkten (Tal und Höhe) wurden 2 Wochen Erholung bzw. Pause eingeplant, damit zu zeitnahe Wiederbelastungen das Ergebnis nicht verfälschen.

Die Auswertung erfolgte nach Beendigung der zwei Versuchsreihen im Labor am Klinikum München-Bogenhausen.

Der Zeitrahmen kann auch Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Schematischer und zeitlicher Ablauf des Studiendesigns

---

- Rekrutierung der Probanden
  - Klinikum Bogenhausen (500 mNN)
    - Subcutane Anlage eines CGMS-Sensors
    - Fahrradergometerbelastung über 135min
    - Übernachtung zu Hause (engmaschige Kontrolle der Blutglukose durch Probanden)
    - Entfernung des CGMS-Sensors nach insgesamt 72h
  - 14 Tage zeitlicher Abstand (Erholung / Pause)
  - Schneefernerhaus Zugspitze (2650 mNN)
    - Subcutane Anlage eines CGMS-Sensors
    - Fahrradergometerbelastung über 135min
    - Übernachtung im Schneefernerhaus (Kontrolle der Blutglukosewerte alle 2h durch die begleitende Ärztin)
    - Entfernung des CGMS-Sensors nach insgesamt 72h
  - Speichern und Auswertung der gewonnen Daten und der 72h-Blutglukoseprofile im Labor am Klinikum München-Bogenhausen.
- 

### **3.3. Patientenkollektiv**

In diese Pilotstudie wurden 10 Patienten mit Typ-1-Diabetes eingeschlossen. Auf Grund technischer Probleme bei der Aufzeichnung der Blutglukosewerte durch die CGMS-Sensor-Technologie mussten bei der Auswertung 2 Patienten rückwirkend ausgeschlossen werden. Bei

einem war die CGMS-Messung im Tal (München) beim anderen in alpiner Höhe (Schneefernerhaus) inkomplett bzw. fehlerhaft zum Zeitpunkt der Belastungsphasen.

Es wurden schlussendlich die gewonnenen Daten von 8 Probanden (4 Frauen, 4 Männer) ausgewertet. Das mediane Alter lag bei 41,5 Jahre [Range: 18 - 48 Jahre]. Die Erkrankungsdauer des Diabetes mellitus Typ 1 lag im Median bei 22 Jahren (2,5 – 35,0 Jahre) (s. Tabelle 2).

Alle Probanden waren langjährig auf eine intensivierete Insulintherapie eingestellt und mit dieser vertraut.

Um möglichst repräsentative Ergebnisse zu erhalten, war eine gute Einstellung mit möglichst stabilen Blutglukoseverläufen notwendig. Es wurden daher nur Patienten mit einem  $HbA1c \leq 8,5\%$  eingeschlossen.

Da die Fähigkeit zu einer standardisierten Belastung Voraussetzung war, wurden nur Patienten rekrutiert, die regelmäßig Sport betrieben, d.h. mindestens 2 Trainingseinheiten pro Woche von je mindestens 30 Minuten.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit schwerwiegenden, diabetischen Folgeerkrankungen, wie z.B. diabetische Retinopathie, sowie Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen.

## Basisdaten der Probanden

Tabelle 2: Basisdaten der Probanden. Die Daten sind als Median und Range (Minimalwert – Maximalwert) angegeben.

	[median]	[Range]
n	8	
Alter	41,5 Jahre	[18 - 48 Jahre]
Geschlecht	4 Männer : 4 Frauen	
Krankheitsdauer	22,0 Jahre	[2,5 - 35,0 Jahre]
BMI	24 kg/m <sup>2</sup>	[21 - 29 kg/m <sup>2</sup> ]
Bauchumfang	87 cm	[70 - 101 cm]
HbA1c	7,2%	[6,3% - 8,0%]
Insulin-Basalrate	14,2 IE/24h	[8,6 - 19,3 IE/24h]
Insulin-Bedarf /Tag	31,0 IE/24h	[23,0 - 56,0 IE/24h]

### 3.4. Laboruntersuchungen

Um eine Risikostratifizierung der Patienten im Vorfeld der Belastung und des Höhengaufenthaltes durchführen zu können wurde eine laboranalytische Diagnostik durchgeführt.

Ein Ausschlusskriterium war eine vorliegende Entzündungsreaktion, die den Blutglukosespiegel erheblich beeinflussen kann und die Daten verfälscht. Die Quantifizierung erfolgte durch die Abnahme eines kleinen Blutbildes mit der Bestimmung der Leukozytenzahl (Messverfahren: optisch streulich).

Des Weiteren wurde der HbA1c-Wert bestimmt. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Hämoglobin, ca. 120 Tage, ist die Bestimmung des Grades der Glykierung von Hämoglobin ein wichtiger retrospektiver

Parameter für die Qualität der Stoffwechseleinstellung in den vergangenen 3 - 4 Monaten.

Probanden mit einem  $\text{HbA1c} > 8,5 \%$  wurden ausgeschlossen (Messverfahren: cyanfreies Hb, photometrisch).

### **3.5. Apparative Untersuchungen**

#### **EKG (Elektorkardiographie)**

Zum Ausschluß schwerwiegender kardiologischer Erkrankungen, wurde neben einer ausführlichen Anamnese ein Ruhe-EKG abgeleitet. Bei den Teilnehmern musste innerhalb der letzten 6 Monate ein Belastungs-EKG erfolgt sein, andernfalls wurde es vor Studienbeginn in unserem Zentrum erhoben.

#### **CGMS Monitor (Continuous Glucose Monitoring System)**

Das Medtronic MiniMed CGMS® System erstellt 24-Stunden-Glukoseprofile über bis zu drei Tage und ist somit eine wichtige Ergänzung zu Blutzuckerselbstkontrolle und HbA1c, um ein vollständiges Bild bei der Glukoseüberwachung zu erstellen. Mit dem CGMS werden die Glukosewerte des Patienten während seines normalen Tagesablaufes (einschließlich der Mahlzeiten), bei sportlichen Aktivitäten, bei der Arbeit und beim Schlafen aufgezeichnet – somit lassen sich auch versteckte Glukosemuster sowie Abweichungen sicher erkennen. Dieses umfassende Bild hilft, die zu Grunde liegenden Ursachen der Glukosemuster noch präziser zu analysieren und – falls notwendig – Änderungen in der oralen Therapie beziehungsweise Insulinbehandlung vorzunehmen, die die Glukoseüberwachung langfristig effizient verbessern.

### **CGMS Sensor**

Mit 288 Glukosemessungen in 24 Stunden und über drei Tage liefert der Sensor detaillierte Daten für eine präzise klinische Therapieentscheidung durch den Facharzt.

### **Fahrradergometer**

Die Probanden wurden im Tal und auf der Zugspitze auf einem Fahrradergometer (Cardio pro der Firma Daum electronic) über einen Zeitraum von insgesamt 135 min (davon 3 x 5 min Pause) belastet. Die männlichen Probanden mit 75Watt, die weiblichen Probanden mit 50Watt.

### **Blutzuckermessgerät**

Es erfolgte eine Vergleichsmessung zur Kalibrierung mit einer standardisierten Messmethode. Jedem Teilnehmer wurde hierzu ein Blutzuckermessgerät „OneTouch Ultra 2“ der Firma „Lifescan“ ausgehändigt. Jeder OneTouch Ultra 2 wurde mit einer Labormethode gegen gemessen.

## **3.6. Studiendesign**

Die Studie kann in zwei Abschnitte unterteilt werden. Der erste Studienabschnitt findet in 500 mNN im Klinikum München Bogenhausen statt, der zweite Studienabschnitt wird in 2650mNN in der Forschungsstation auf der Zugspitze im Schneefernerhaus durchgeführt.



Abbildung 2: Schneefernerhaus 2650mNN, Zugspitze

Die erste Studienphase findet im Klinikum München Bogenhausen in 500 mNN statt.

Nach Anlage der subcutanen Glukosesensoren und Aushändigung der Blutzuckermessgeräte „One touch ultra 2,“ erfolgte eine genaue Anamnese, eine körperliche Untersuchung, sowie die Durchführung eines Elektrokardiogramms und der Blutabnahme.

Nach erfolgreicher Kallibrierung des Glukosemonitors konnte mit der Ergometer-Belastung begonnen werden. Die Probanden wurden insgesamt über einen Zeitraum von 2 Stunden und 15 min belastet, wobei nach jeweils 30 Minuten eine Pause von 5 Minuten eingehalten wurde. Sie diente zur Blutglukosekontrolle mittels Handmessgerät und ggf. Korrektur erhöhter Blutglukosewerte bzw. zur Zufuhr von BE's.

Parallel wurde der Glukoseverlauf mittels kontinuierlichem Glukose-sensing (CGMS, Fa. Medtronic-Minimed) bestimmt und bis 72 Stunden nach Anlage fortgeführt.

Analog zum Studienprotokoll in München wurde nach 2 Wochen Pause bzw. Erholung der Ablauf in einer Höhe von 2650 mNN (Schneefernerhaus, Zugspitze) wiederholt.

Um Blutzuckerentgleisungen zu vermeiden bzw. im Blutzuckerzielbereich von 100 – 180 mg/dl zu bleiben, durften sowohl Kohlenhydrate als auch Insulin zugeführt werden.

### **Erste Phase**

Bei der ersten Visite wird die körperliche Verfassung und die Qualität der Diabeteseinstellung der Probanden beurteilt und somit die Fähigkeit zur Teilnahme an dieser Studie überprüft. Erfüllte der Proband die Einschlusskriterien und willigte dieser der Studie nach gründlicher und schriftlicher Aufklärung ein, konnte die Belastung erfolgen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Chronologischer, detaillierter Ablauf der ersten Phasen des Studienprotokolls - im Tal, München, 500 mNN

---

14:00 Uhr	Ankunft
14:30 Uhr	Anlegen der Messsensoren
14:40 Uhr	Dokumentation der Krankengeschichte
15:10 Uhr	Ausführliche körperliche Untersuchung
15:35 Uhr	Blutentnahme für Laboruntersuchungen
15:45 Uhr	EKG
16:00 Uhr	Ergometerbelastung
16:30 Uhr	5 min Pause
16:35 Uhr	Ergometerbelastung
17:05 Uhr	5 min Pause
17:10 Uhr	Ergometerbelastung
17:40 Uhr	5 min Pause
17:45 Uhr	Ergometerbelastung
18:15 Uhr	Ende der Belastung
18:15 Uhr	Pause
19:00 Uhr	Abendessen

---

**Zweite Phase (Zugspitze)**

In Analogie zur ersten Phase auf 500 mNN erfolgte nach vierzehntägiger Pause bzw. Erholungszeit die zweite Phase auf dem Schneefernerhaus (s. Tabelle 4)

Tabelle 4: Chronologischer, detaillierter Ablauf der zweiten Phasen des Studienprotokolls – in alpiner Höhe, Schneefernerhaus, 2650 mNN

---

**Tag 1**

14:00 Uhr	Ankunft im Schneefernerhaus
14:30 Uhr	Anlegen der Mess-Sensoren
14:45 Uhr	Pause
16:00 Uhr	Ergometerbelastung
16:30 Uhr	5 min Pause
16:35 Uhr	Ergometerbelastung
17:05 Uhr	5 min Pause
17:10 Uhr	Ergometerbelastung
17:40 Uhr	5 min Pause
17:45 Uhr	Ergometerbelastung
18:15 Uhr	Ende Belastungs-EKG
19:00 Uhr	Pause
19:00 Uhr	Abendessen

**Tag 2**

8:00 Uhr	Frühstück
9:30 Uhr	Abfahrt

---

### 3.7. Statistische Analyse

Alle Daten wurden erfasst und statistisch ausgewertet mit der Computersoftware „StatView“ Version 4.0 für Windows.

Bei der Planung und Durchführung des Versuchs wurde auf eine Randomisierung der Probanden geachtet, um systematische Fehler auszuschalten. Man kann daher davon ausgehen, dass die Forderung nach Unabhängigkeit der Daten erfüllt ist.

Zur Prüfung, ob das empirisch gewonnene Datenmaterial der Forderung nach Normalverteilung genügt, wurde der Kolmogorov-Smirnow-Test angewandt (Köhler, Schachtel, Voleske, 2002). Erwartungsgemäß waren die Parameter in dieser kleinen Stichprobe nicht normalverteilt.

Da obengenannte Werte intervallskaliert sind und die Grundgesamtheit nicht-normalverteilt ist, gilt das Hauptinteresse dem Median und dem Range (Minimum – Maximum). Hierbei bieten sich daher verteilungsungebundene bzw. nicht-parametrische Tests an.

Für das Prüfen gestellter Hypothesen wurde daher zum Vergleich zweier Mediane unabhängiger intervallskalierter Stichproben der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben gewählt, zum Vergleich zweier Mediane verbundener Stichproben der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für paarige Stichproben.

Um Testsituationen mit mehr als drei Stichproben prüfen zu können, wurde für verbundene Stichproben der Friedman-Test vorangestellt.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit, bzw. das Signifikanzniveau die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese anzunehmen, wird mit den Buchstaben  $p$  gekennzeichnet. Anbei werden Aussagen, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0.05$  behaftet sind, als signifikant bezeichnet, solche mit  $p \leq 0.01$  als hoch signifikant und solche mit  $p \leq 0.001$  als höchst signifikant.

Alle Grafiken sind – solange nicht anders angegeben - als Box-Plot-Grafiken aufgeführt, die die 5te, 25ste, 50ste (=Median), 75ste, 95ste Perzentile sowie Ausreißer beinhalten.

Ebenso erfolgt im Text die Darstellung der Maßzahlen zur Kennzeichnung von Lage und Streuung – solange nicht anders angegeben – durch den Median sowie den Range (Minimalwert – Maximalwert).

## 4. ERGEBNISSE

Nach dem Auslesen der CGMS-Monitore in einen PC mit der vom Hersteller mitgelieferten Software, wurden die Blutglukosedaten der körperlichen Belastungsphasen über einen Zeitraum von 0 bis 135 Minuten extrahiert (s. Abbildung 3).

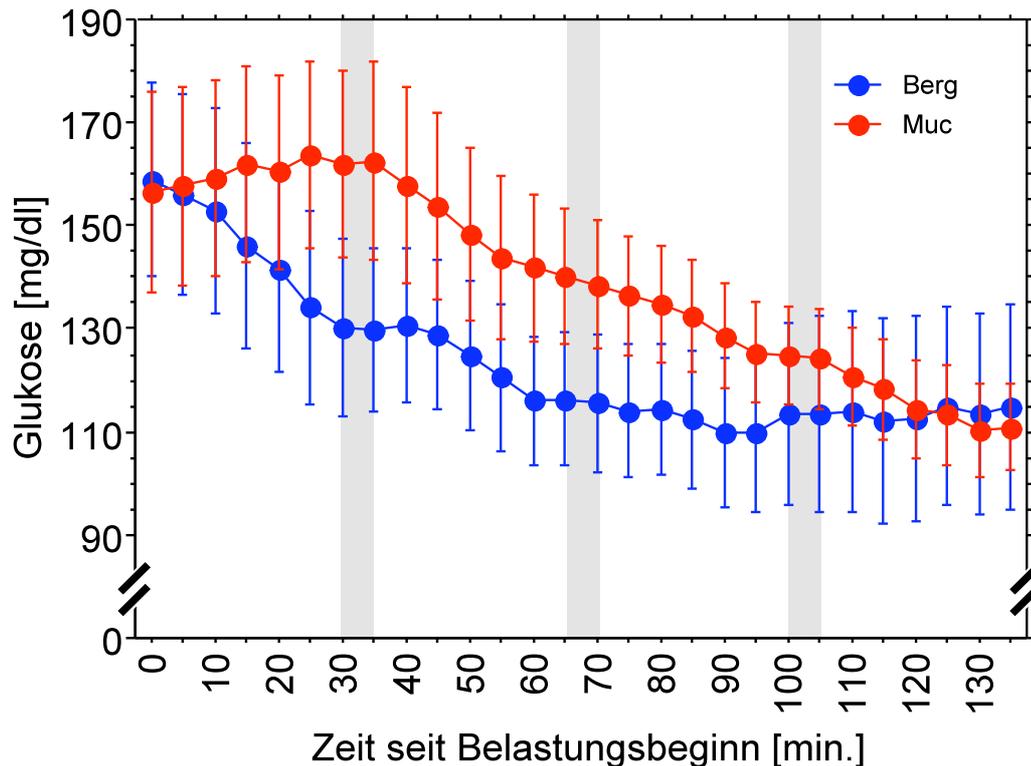


Abbildung 3: Übersicht der durch die CGMS-Sensormessung erhobenen Blutglukosewerte über die Belastungsphase von 135min in München (Muc, 500 mNN) und auf der Zugspitze (Berg, 2650 mNN). Die Werte sind als Mittelwert ( $\pm$ Standardfehler) angegeben; grau = Pausenintervalle.

### 4.1. Blutglukosewerte vor Beginn der Belastung

Zu Beginn der Auswertung wurde statistisch geprüft, ob vor den Belastungsphasen in München (Muc, 500 mNN) und auf dem Schneefer-

nerhaus (Berg, 2650 mNN) die gleichen Ausgangsbedingungen hinsichtlich der Blutzuckerhomöostase vorlagen.

Es zeigte sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied der Blutglukosewerte unmittelbar vor den Belastungsphasen ( $p = \text{n.s.}$ ; s. Abbildung 4). Der Glukosewert zu Belastungsbeginn in München (Muc 0 min) lag im Median bei 140 mg/dl (Range 112 – 286 mg/dl). Bei gleichem Versuchsaufbau zeigte sich in unserem Kollektiv unmittelbar vor der Fahrradergometrie in alpiner Höhe (Berg 0 min) im Median ein Blutglukosewert von 159 mg/dl (Range 72 – 223 mg/dl; s. Tabelle 5).

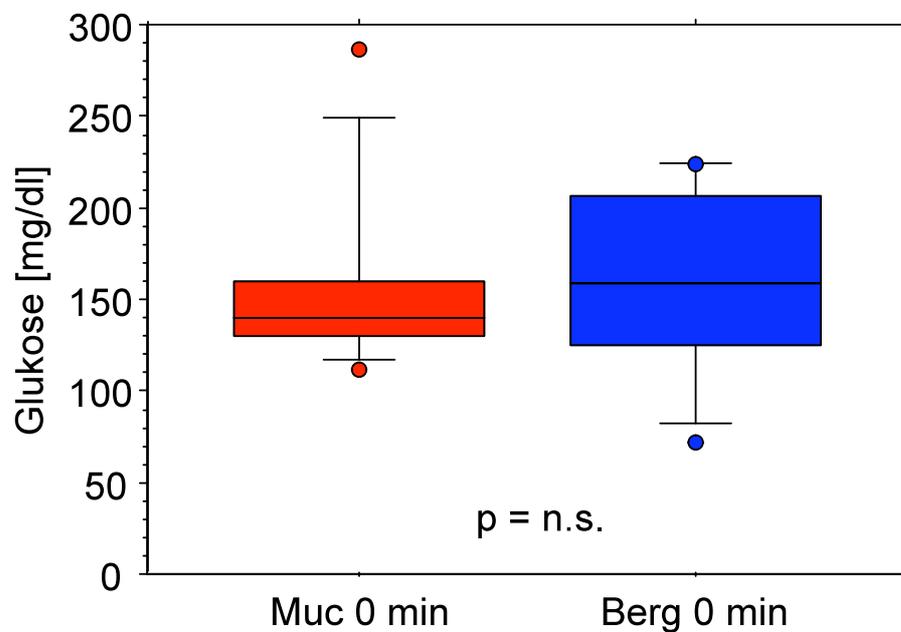


Abbildung 4: Blutzuckerausgangswerte vor Beginn der fahrradergometrischen Belastung. Vergleich der Bergmessung (B 0 min) mit der Talmessung (T 0 min)

Tabelle 5: Blutglukosewerte zu Beginn der fahrradergometrischen Belastung. Vergleich der Bergmessung (Berg 0 min) mit der Talmessung (Muc 0 min)

Glukose [mg/dl]	Messzeitpunkt	Median	Range
Tal-Messung	Muc 0 min	139,5	112 - 286
Berg-Messung	Berg 0 min	158,5	72 - 223
p-Wert		n.s.	

## 4.2. Blutzuckerwerte während der Belastung

Im Folgenden werden die Blutglukoseverläufe während der Belastung im Tal, München 500 mNN und in alpiner Höhe, Zugspitze, Schneefernerhaus, 2650 mNN, getrennt dargestellt. Im Anschluss werden die zwei Belastungsphasen statistisch miteinander verglichen.

### 4.2.1. Verlauf der Blutzuckerwerte im Tal

Zur Orientierung des Blutglukoseverlaufes unter fahrradergometrischer Belastung in München (Muc, 500 mNN) wurden die Daten in einer Boxplot-Graphik dargestellt (Abbildung 5).

Unmittelbar vor Belastungsbeginn maßen wir eine mediane Blutglukose von 140 mg/dl (Range: 112 – 286 mg/dl).

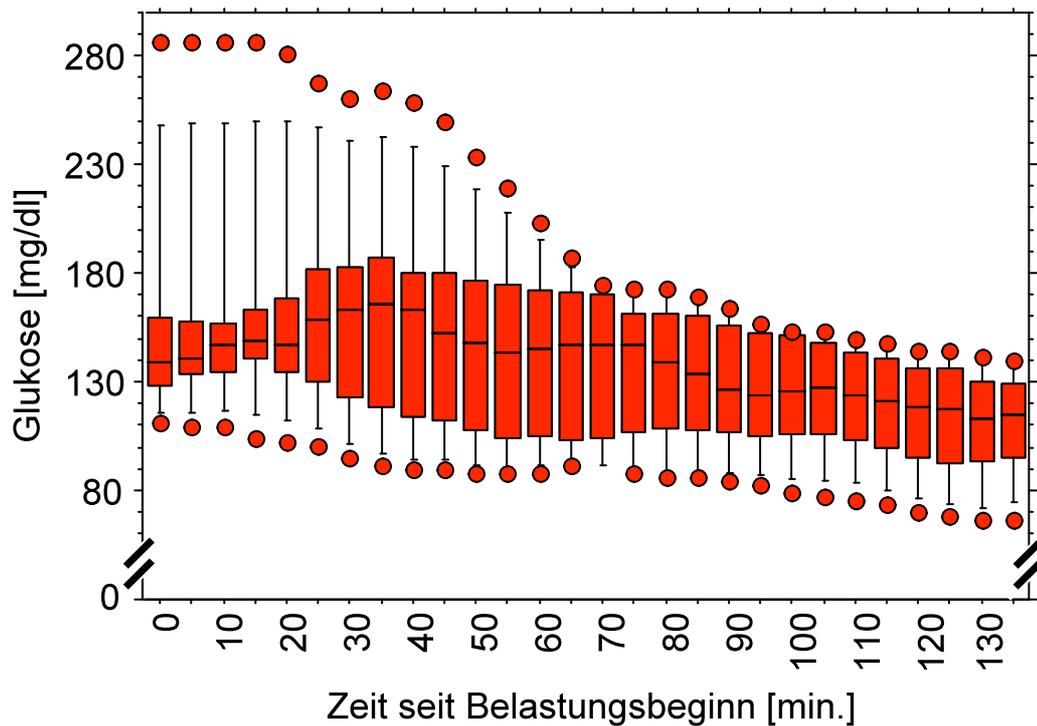


Abbildung 5: Übersicht der CGMS-Daten über den gesamten Verlauf der Belastung in München (Tal, 500 mNN), dargestellt als Box-Plot-Grafik

Die erste Sichtung des Kurvenverlaufes ließ einen initialen medianen Blutglukoseanstieg vermuten.

Die Daten der ersten 35 Minuten CGMS-Aufzeichnung im Tal betrachteten wir daher gesondert (Abbildung 6, Tab. 6).

Sechs der acht teilnehmenden Probanden zeigten in dieser initialen Phase der Belastung einen Blutglukoseanstieg, zwei einen Abfall (Abbildung 7).

Dieser initiale Blutglukoseanstieg innerhalb der ersten 35 Minuten lag im Median bei 27 mg/dl (Range: 1 – 72 mg/dl) im Vergleich zum Ausgangswert bei 0 Minuten. Dieser Anstieg erwies sich als statistisch als Tendenz und als nicht signifikant ( $p = n.s.$ ).

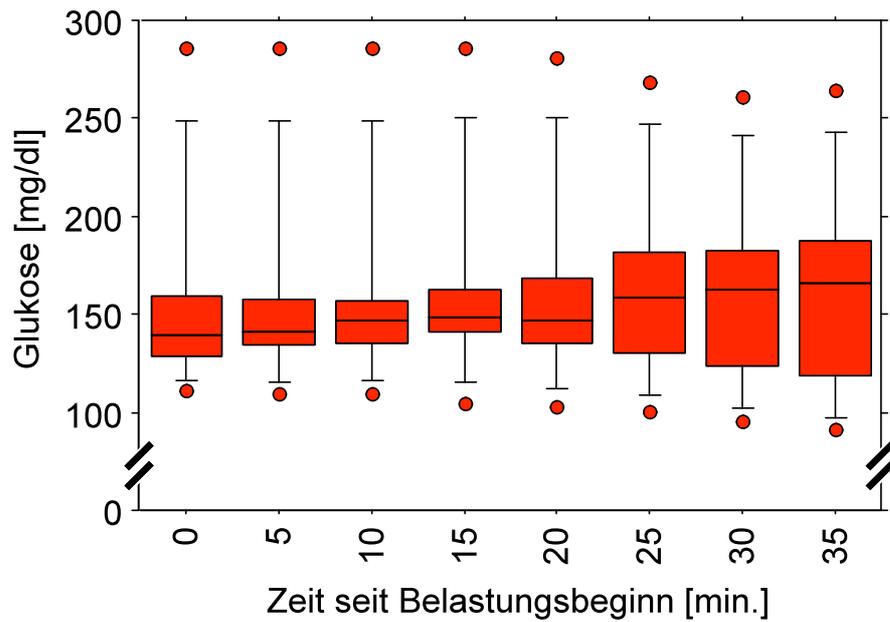


Abbildung 6: Blutglukoseverlauf im Tal (500 mNN) während der initialen Phase (ersten 35 min) der Belastung (p = n.s.)

Tabelle 6: Blutglukoseverlauf im Tal (500 mNN) während der initialen Phase (ersten 35 min) der Belastung (p = n.s.)

Glukose [mg/dl]	Messzeitpunkt	Median	Range
Tal-Messung	Muc 0 min	139,5	112 - 286
	Muc 5 min	141,3	110 - 286
	Muc 10 min	146,7	110 - 286
	Muc 15 min	148,5	104 - 286
	Muc 20 min	146,7	103 - 281
	Muc 25 min	158,4	101 - 268
	Muc 30 min	162,9	95 - 261
	Muc 35 min	165,6	92 - 265

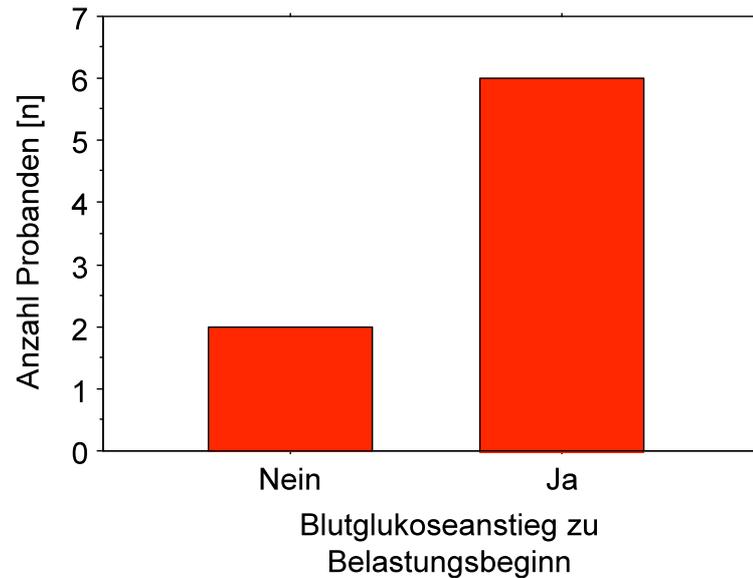


Abbildung 7: Auf 500mNN zeigten 6/8 Probanden zu Belastungsbeginn einen Blutglukoseanstieg, nur 2 einen Abfall.

Die statistische Aufarbeitung der Sensordaten im weiteren Verlauf bis zum Ende der fahrradergometrischen Belastung nach 135 Minuten zeigten den ersten statistisch signifikanten Abfall im Vergleich zum Ausgangswert (0 min) erst kurz vor Ende der Belastung. Beim Messpunkt 130 min zeigten sich die Blutzuckerwerte bei einem  $p = 0,0425$  leicht statistisch signifikant erniedrigt im Vergleich zu den 0 Minuten-Werten (Abbildung 8).

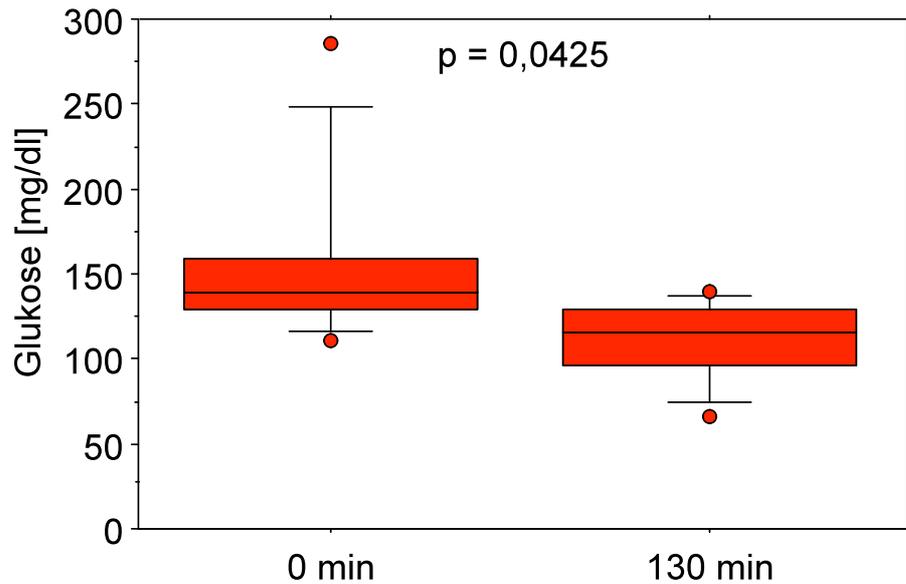


Abbildung 8: Vergleich der Blutzuckerwerte im Tal zum Zeitpunkt T 0min und T 130min. Erster signifikant niedrigerer Blutzuckerwert im Vergleich zum Ausgangswert.

Die mediane Blutglukose maß sich nach 130 min Belastung 113 mg/dl (Range: 67 – 142 mg/dl; Tabelle 7).

Tabelle 7: Auf 500mNN fand sich der erste signifikant niedrigere Blutglukosewert im Vergleich zur Ausgangsblutglukose erst nach 130 min Belastung.

Glukose [mg/dl]	Messzeitpunkt	Median	Range	p
Tal-Messung	Muc 0 min	139,5	112 - 286	0,0425
	Muc 130 min	113,4	67 - 142	

In den weiteren 5 Minuten bis zum Ende der Belastungsphase nach 135 Minuten sank die Blutglukose weiter ab auf 115 mg/dl (Range: 67 – 140 mg/dl; p = 0,0298; Abbildung 9, Tabelle 8).

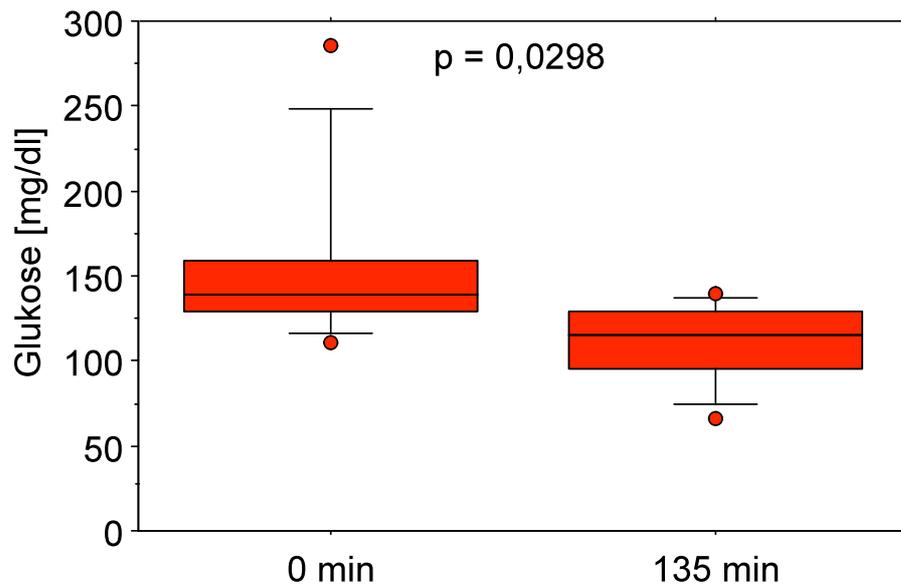


Abbildung 9: Vergleich der Blutzuckerwerte im Tal zum Zeitpunkt 0min und bei Belastungsende zum Zeitpunkt 135min

Im Vergleich zum Ausgangswert bei 0 min zeigte sich bis zum fahrradergometrischen Belastungsende bei 135 min ein medianer Abfall der Blutglukose von 25 mg/dl (Range: 14 – 193 mg/dl) (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Blutglukoseverläufe während der Belastung im Tal (500 mNN). Ausgangswert 0 min im Vergleich zum Wert am Belastungsende nach 135 min.

Glukose [mg/dl]	Messzeitpunkt	Median	Range	p
Tal-Messung	Muc 0 min	139,5	112 - 286	0,0298
	Muc 135 min	115,2	67 - 140	

#### 4.2.2. Verlauf der Blutzuckerwerte in alpiner Höhe

Zur Orientierung des Blutglukoseverlaufes unter fahrradergometrischer Belastung auf dem Schneefernerhaus (2650 mNN) wurden die Daten in einer Boxplot-Graf dargestellt (Abbildung 10).

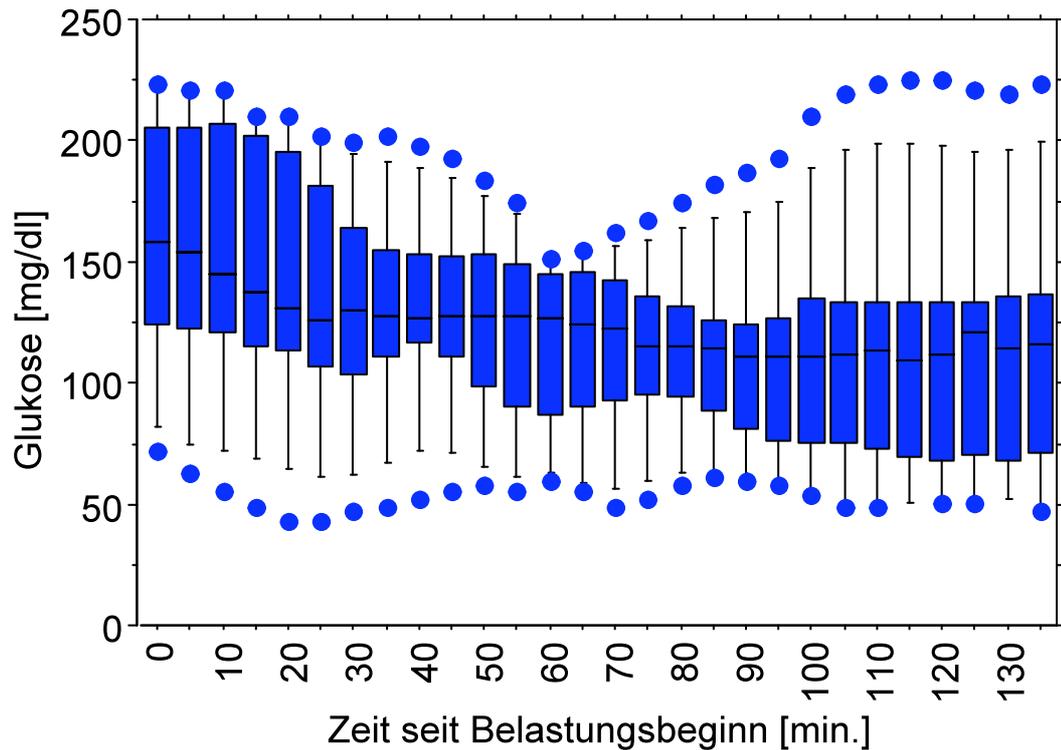


Abbildung 10: Übersicht der CGMS-Daten über den gesamten Verlauf der Belastung auf der Zugspitze (Schneefernerhaus, 2650mNN), dargestellt als Box-Plot-Grafik

Der Ausgangswert lag in der Höhe im Median bei 159mg/dl. Bereits 10 Minuten nach Belastungsbeginn kam es zu einem auffälligen Blutzuckerabfall, der sich von den Blutzuckerwerten im Tal deutlich unterscheidet. Die Differenz zum Ausgangswert betrug nach 30 Minuten bereits 29mg/dl nach 60 Minuten 32mg/dl und nach 90 Minuten 48mg/dl. Die Daten der ersten 35 Minuten CGMS-Aufzeichnung auf dem Berg werden in Abbildung 12 noch einmal gesondert dargestellt.

Sechs der acht teilnehmenden Probanden zeigten in dieser initialen Phase der Belastung einen Blutglukoseabfall, zwei einen Anstieg (Abbildung 12).

Nach 90 Minuten kam es zu keinem weiteren relevanten Blutzuckerabfall. Das erreichte Plateau entsprach dem Plateau im Tal nach 120 Minuten.

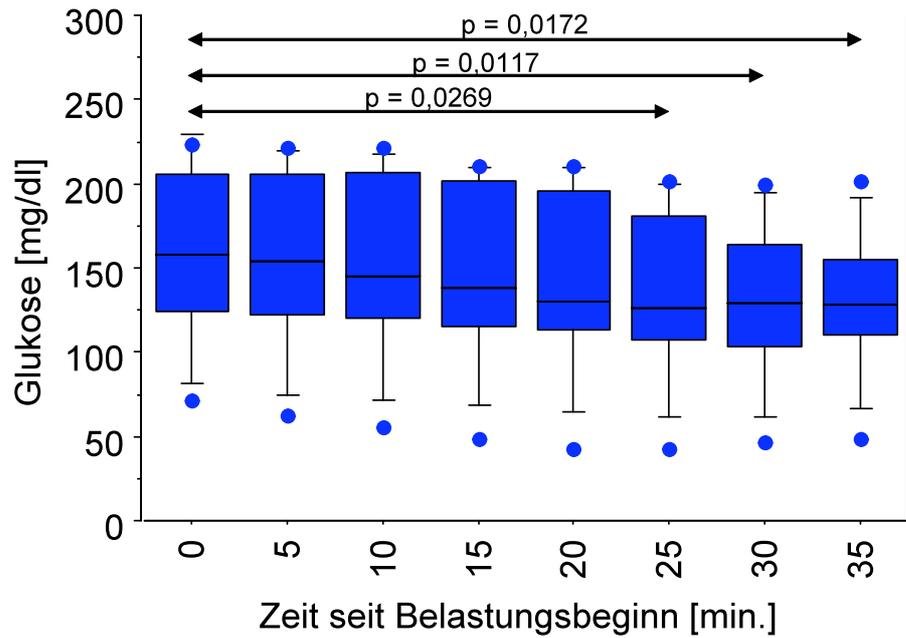


Abbildung 11: Blutzuckerwerte auf der Zugspitze im Schneefernerhaus (2600mNN) während der ersten 35min der Belastungsphase

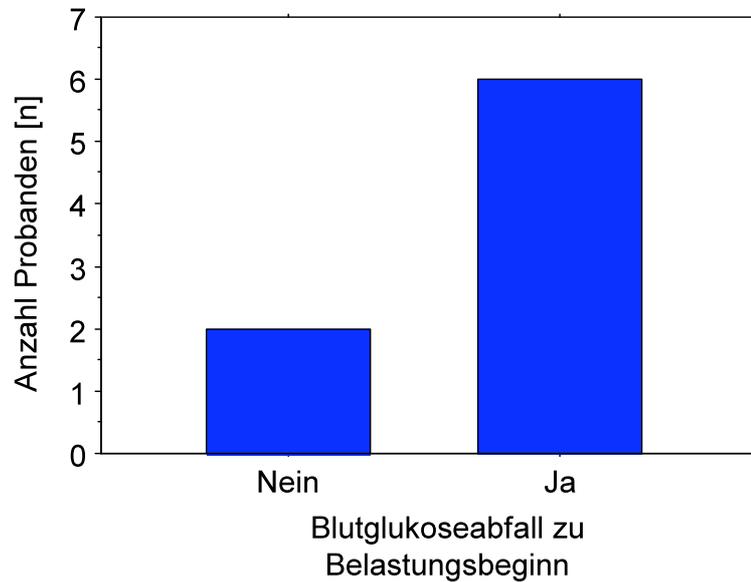


Abbildung 12: Auf 2650mNN zeigten 6/8 Probanden zu Belastungsbeginn einen Blutglukoseabfall, nur 2 einen Anstieg.

Tabelle 9: Blutzuckerverläufe während der Belastung, Berg (Schneefernerhaus, Zugspitze 2650mNN)

IDNr.	BZ 0min (mg/dl)	BZ 30min (mg/dl)	BZ 60min (mg/dl)	BZ 90min (mg/dl)	BZ 120min (mg/dl)	BZ 135min (mg/dl)
1	223	200	151	103	106	130
2	157	142	155	193	221	227
3	72	47	59	59	52	47
4	144	117	133	106	83	86
5	104	97	121	117	131	144
6	223	142	70	59	50	56
7	160	110	104	115	117	103
8	187	184	146	131	135	130

#### 4.2.3. Vergleich der Blutglukoseverläufe in München (500 mNN) und in alpiner Höhe (2650 mNN)

Der Vergleich der Blutzuckerverläufe im Tal und in 2650m Höhe zeigt vor allem entscheidende Unterschiede im initialen Butzucker-verhalten.

Im Tal zeigten die Blutzuckerverläufe bei 6 von 8 Probanden innerhalb der ersten 35min einen geringen Blutglukoseanstieg. Bei 2 Probanden zeigte sich direkt ein Blutglukoseabfall. Im Gegensatz hierzu kam es in alpiner Höhe bei 6 von 8 Probanden in dieser initialen Pha-

se der Belastung zu einem Blutglukoseabfall und nur bei 2 Probanden zu einem Blutglukoseanstieg (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Initialer Verlauf der Blutglukose nach Beginn der Belastung. Vergleich der Probanden in München (Muc) und auf dem Schneefernerhaus (Berg);

initialer Anstieg der Blutglukose		Berg (2650 mNN)		Summe
		nein	ja	
Muc (500 mNN)	nein	1	1	2
	ja	5	1	6
Summe		6	2	8

In Abbildung 13 zeigt sich ein frühzeitiger Abfall der Blutzuckerwerte auf dem Berg im Vergleich zur Talkurve. Auf der Zugspitze kommt es im Vergleich zum Ausgangswert bereits nach 25min zu einem signifikant niedrigeren Blutzuckerwert (Abfall um 33mg/dl (26mg%);  $p=0,027$ ). Im Tal kann dagegen erst nach 120min ein signifikant niedrigerer Blutzuckerwert im Vergleich zum Ausgangswert gemessen werden (Abfall um 40mg/dl (40mg%);  $p=0,037$ ), was Abbildung 13 verdeutlicht.

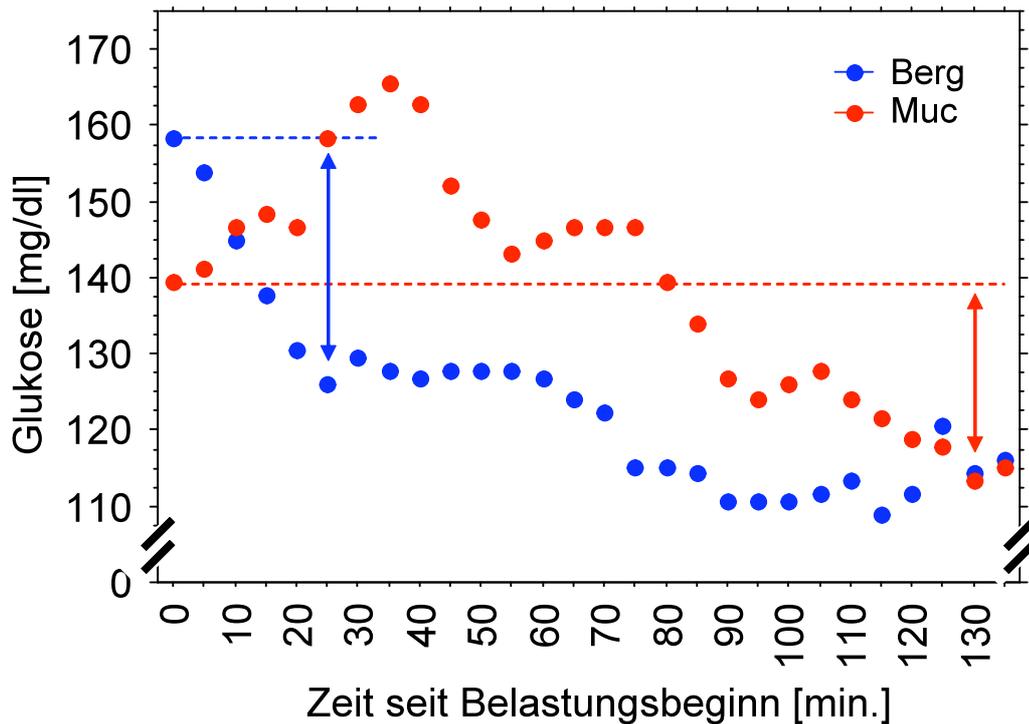


Abbildung 13: Darstellung des Verlaufs der medianen Blutglukosewerte und erster signifikanter Blutglukose-Abfall nach Belastungsbeginn (Pfeile)

### 4.3. Blutzuckerwerte nach Beendigung der Belastung

Wir verglichen die Blutzuckerwerte unmittelbar nach Beendigung der Belastungsphase zum Zeitpunkt  $T = 135\text{min}$ .

Diese lagen im Tal im Median bei  $115\text{mg/dl}$  (Range: 47-223). Bei gleichem Versuchsaufbau zeigte sich in unserem Kollektiv nach Beendigung der Fahrradergometrie in alpiner Höhe ein Blutzuckerwert von  $116\text{mg/dl}$  (Range: 67-140; Tabelle 11).

Die Blutzuckerwerte nach der Belastungsphase im Tal und in alpiner Höhe unterschieden sich somit nicht signifikant voneinander ( $p: \text{n.s.}$ ; Abbildung 14).

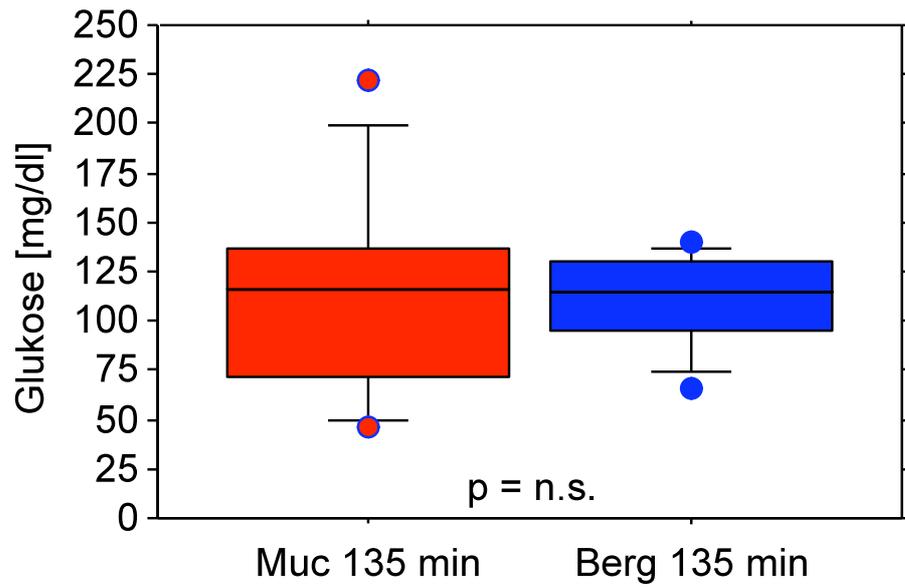


Abbildung 14: Blutzuckerwerte nach Beendigung der fahrradergo-  
metrischen Belastung. Vergleich der Bergmessung  
(B 135min) mit der Talmessung (T 135min)

Tabelle 11: Blutzuckerwerte nach Beendigung der fahrradergo-  
metrischen Belastung. Vergleich der Bergmessung  
(B 135min) mit der Talmessung T 135min)

Glukose [mg/dl]	Messzeitpunkt	Median	Range
Tal-Messung	Muc 135 min	115	67 - 140
Berg-Messung	Berg 135 min	116	47 - 223
p-Wert		n.s.	

#### 4.4. Überblick über die Blutzuckerwerte der Probanden

Tabelle 12 und 13 zeigen einen Überblick über die Blutzuckerwerte der einzelnen Probanden während der Belastungsphase im Tal und in alpiner Höhe.

Tabelle 12: Überblick über die Blutzuckerwerte der einzelnen Probanden im Tal (mg/dl)

	Minimum	Median	Maximum
<b>Tal 1</b>	101	121	166
<b>Tal 2</b>	85	195	286
<b>Tal 3</b>	126	160	198
<b>Tal 4</b>	67	93	140
<b>Tal 5</b>	130	161	182
<b>Tal 6</b>	128	135	182
<b>Tal 7</b>	117	149	171
<b>Tal 8</b>	88	97	112

Tabelle 13: Überblick über die Blutzuckerwerte der einzelnen Probanden auf dem Berg (mg/dl)

	Minimum	Median	Maximum
<b>Berg 1</b>	94	143	223
<b>Berg 2</b>	135	165	222
<b>Berg 3</b>	43	54	72
<b>Berg 4</b>	81	115	144
<b>Berg 5</b>	97	118	144
<b>Berg 6</b>	50	74	223
<b>Berg 7</b>	101	115	160
<b>Berg 8</b>	128	144	211

#### 4.5. Insulin- und BE-Zufuhr während der Belastung

Die Insulin- und BE-Zufuhr während der Belastung unterschied sich in den zwei Höhenlagen nicht signifikant voneinander. Im Tal wurden insgesamt geringfügig weniger Sport-BEs zugeführt und mehr Insulin zur Korrektur gespritzt (s. Tabelle 14).

Somit ist ausgeschlossen, dass der rasche Blutzuckerabfall auf der Zugspitze auf eine vergleichsweise höhere Insulinzufuhr, oder zu geringe BE-Zufuhr zurückzuführen ist.

Tabelle 14: Insulin- und BE-Zufuhr auf dem Berg und im Tal

IDNr.	T-BE	T-Insulin in IE	B-BE	B-Insulin in IE
1	1	0	0	0
2	4	3	4	0
3	1	0	5	0
4	5	0	4	0
5	0	0	0	0
6	1	0	2	0
7	0	0	3	0
8	8	0	5,5	0
<b>Gesamt</b>	T 20	T 3	B 23,5	0

#### 4.6. Späthypoglykämien

Die Glukosesensoren wurden bis zum Zeitpunkt T = 72h ausgewertet. Wir werteten die vorhandenen Daten auf Späthypoglykämien aus. Bei der Testuntersuchung im Tal kam es innerhalb von 24h nach Belastung bei 3 von 8 Probanden zu einer Hypoglykämie  $\leq 40\text{mg/dl}$  (Tabelle 15).

Tabelle 15: Niedrigster Blutzuckerwert (mg/dl) nach der Belastungsphase von insgesamt 135min. im Tal bis zum Zeitpunkt 72h

	Tal 1	Tal 2	Tal 3	Tal 4	Tal 5	Tal 7	Tal 8	Tal 6
Minimum	47	52	40	45	40	40	54	43

Bei der Auswertung der Blutzuckerwerte in der Höhe zeigte sich 24h nach der Belastungsphase von 135min bei 5 von 8 Probanden eine Hypoglykämie  $\leq 40$ mg/dl (Tabelle 16).

Tabelle 16: Niedrigster Blutzuckerwert (mg/dl) nach der Belastungsphase von insgesamt 135min. auf dem Berg bis zum Zeitpunkt 72h

	Berg 1	Berg 2	Berg 3	Berg 4	Berg 5	Berg 6	Berg 7	Berg 8
Minimum	40	40	40	54	97	40	40	56

## 5. DISKUSSION

In der vorliegenden Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass die Höhe einen messbaren Einfluss auf das Blutzuckerverhalten hat. Wie initial angenommen, ist in größerer Höhe (2.650m NN) von einem niedrigeren Insulinbedarf auszugehen. Insbesondere während der Belastungsphase wurden erhebliche Unterschiede in den Blutzuckerverläufen der unterschiedlichen Höhenlagen unserer Probanden festgestellt.

Bei den von uns erhobenen Daten können methodische Fehler weitgehend ausgeschlossen werden. Alle von uns für die Messung genutzten Geräte sind auf über 3.000 Höhenmeter geeicht. Weiterhin wurden als Kontrolle neben der kontinuierlichen Messung mit den CGMS-Sensoren stichprobenartig Parallelmessungen mit einem handelsüblichen Gerät zur Blutzuckerselbstmessung durchgeführt. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Der Blutzuckerlauf des Typ-1-Diabetikers reagiert auf verschiedene Umwelteinflüsse zum Teil sehr sensibel. Daher wurde im Rahmen der bekannten Einflussfaktoren ein möglichst standardisierter Versuchsaufbau gewählt: kontinuierliche und definierte Leistung während der körperlichen Belastung, möglichst identische Insulin- und BE-Zufuhr/die für den Untersuchungszeitraum, definierte Sport-BEs.

Einige Faktoren sind jedoch von Außen nicht beeinflussbar, so z.B. Stress, die individuell unterschiedliche Insulinsensitivität, die zum Teil unterschiedliche Tagesfitness etc.

Eine mögliche Auswirkung dieser Variablen auf die Messdaten kann vor allem durch eine große Probandenanzahl minimiert werden. Diese konnten wir aufgrund eingeschränkter finanzieller Mittel nicht liefern. Für richtungsweisende Daten, einer Pilotstudie entsprechend, ist die Probandenzahl jedoch statistisch ausreichend.

Größere methodische Fehler können auch aufgrund des Kurvenverlaufs ausgeschlossen werden. Hätten unterschiedliche Messbedingun-

gen vorgelegen, wäre es zu einer Parallelverschiebung der beiden Blutzuckerkurven während der Belastungsphase gekommen. Dies lag hier nicht vor.

Das Lebensalter unserer Probanden lag im Median bei 36 Jahren (von 18 bis 42 Jahren). Es handelte sich nicht um Extremsportler, sondern um durchschnittlich leistungsfähige Männer und Frauen in normgewichtigem Ernährungszustand. Es kann angenommen werden, dass das untersuchte Kollektiv dem Durchschnitt der im alpinen Raum aktiven Diabetespatienten entspricht.

Nach den von uns erhobenen Daten ist die Höhe ein relevanter Einflussfaktor auf den Blutzuckerlauf von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

In unserer Pilotstudie zeigt sich vor Belastungsbeginn zum Zeitpunkt  $T = 0$  min. kein signifikanter Unterschied der Blutzuckerwerte im Höhenvergleich. Durch die weitgehend identischen Ausgangswerte ist eine Vergleichbarkeit der Kurvenverläufe gegeben.

Im Tal kommt es innerhalb der ersten 30 Minuten zu keinem relevanten Blutzuckerabfall. Es zeigt sich sogar ein leichter Blutzuckeranstieg. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem fast linearen Abfall bis zum Ende der Belastungsphase zum Zeitpunkt  $T = 135$  Minuten. Erst zum Zeitpunkt  $T = 130$  Minuten ist erstmals ein signifikant niedriger Blutzuckerwert im Vergleich zum Ausgangswert messbar.

Die Blutzuckerwerte der auf dem Berg in 2.650 Höhenmetern erhobenen Daten zeigen einen differenten Verlauf. Bei annähernd gleichem Ausgangswert kommt es innerhalb der ersten halben Stunde zu einem auffälligen Blutzuckerabfall. Zum Zeitpunkt  $T = 30$  Minuten ist im Gegensatz zum Kurvenverlauf im Tal bereits ein signifikant niedrigerer Blutzuckerwert im Vergleich zum Ausgangswert messbar. Anschliessend kommt es ebenfalls, wie in der Talmessung, zu einem annähernd linearen Kurvenabfall bis zum Zeitpunkt  $T = 95$  Minuten. Ab

diesem Zeitpunkt stellt sich eine Plateauphase ein, die bis zum Ende der Belastungsphase anhält.

Im direkten Vergleich der beiden Kurven ist somit vor allem in den ersten 30 Minuten ein differenter Verlauf zu beobachten. Die beiden Kurven beginnen mit annähernd ähnlichen Ausgangswerten, gehen dann vor allem in den ersten 30 Minuten scherenartig auseinander, um sich dann langsam wieder aneinander anzunähern und schliesslich mit annähernd ähnlichen Ausgangswerten zu enden.

Somit besteht unseren Daten zu Folge insgesamt ein verminderter Insulinbedarf während einer Belastung in alpinen Höhenlagen. Es muss vor allem in der Anfangsphase einer körperlichen Belastung mit einem relevanten Blutzuckerabfall bei Typ-1-Diabetikern gerechnet werden.

In der bisher veröffentlichten Literatur und auch in den aktuellen Leitlinien finden sich keine speziellen Empfehlungen für normal sportlich aktive Typ-1-Diabetiker, die einer sportlichen Aktivität in Höhenlagen zwischen 2.000 und 3.000m nachgehen wollen. In den evidenzbasierten Leitlinien der DDG, die im Oktober 2008 veröffentlicht wurden, heisst es „Menschen mit Typ-1-Diabetes können jegliche Sportart ausüben. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um Freizeitsport, Leistungssport oder Wettkampfsport handelt“ (Halle 2010). Bei Sportarten mit besonderen Gefahren wird darauf hingewiesen, dass die Ausgangsglukose konstant über 180mg/dl liegen sollte (Halle 2010). Auf die Höhe als möglichen Einflussfaktor, oder auf Sportarten in größeren Höhenlagen wird nicht im Speziellen eingegangen.

Es existieren nur wenige aktuelle Studien, die sich mit der Glukoseregulation in größeren Höhenlagen beschäftigt haben. In bislang durchgeführten Untersuchungen zum Einfluss der Höhe auf den Blutzuckerlauf wurden jeweils nur kleine Studienkollektive untersucht, die an Extremexpeditionen teilnahmen (Admetella 2001, Moore 2001, Pavan 2003, Pavan 2004). Diese aufgrund der sehr hohen sport-

lichen Anforderungen äußerst selektierten Probanden wurden in extremen Höhenlagen ( 4.000-8.000 Höhenmeter) untersucht.

Eine Studie überprüfte metabolische Veränderungen bei 6 Typ-1-Diabetikern und einer Kontrollgruppe (10 Personen) ohne Diabetes mellitus während einer Expedition auf den Cho Oyu (8.201m) (Pavan 2003, Pavan 2004). In dieser Studie zeigten sich ein erhöhter Insulinbedarf in den größeren Höhenlagen sowie ein Anstieg des HbA1c in der Diabetesgruppe sowie in der Kontrollgruppe nach Beendigung der Expedition.

Eine andere Studie bezieht sich auf Daten einer Expedition auf das Kilimanjaro Massiv in 5800m Höhe (Moore 2001). Es wurden 15 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und eine Kontrollgruppe mit 22 Nichtdiabetikern untersucht. In dieser Studie konnte die tägliche Insulindosis im Verlauf signifikant gesenkt werden. Auffällig war, dass lediglich 50% der gemessenen Werte zwischen 108-25mg/dl lagen und somit kein stabiler Blutzuckerverlauf während der Expedition erreicht werden konnte. Zu relevanten Hypoglykämien kam es nicht.

In einer weiteren Studie, durchgeführt durch die Forschungsgruppe um J. Admetlla vom Institut d'Estudis de Medicina de Muntanya, wurden insgesamt 8 bergerfahrene Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 während einer Expedition auf den Cerro Aconcagua (6.962m) untersucht. Diese Studie ergab, dass der tägliche Insulinbedarf ab Höhenlagen über 5000m signifikant höher lag (Admetella 2001).

Diese 3 Studien zeigten, dass in extremen Höhenlagen, v.a. über 5.000mN, sowie unter extremen sportlichen Anforderungen der Insulinbedarf im Vergleich zu Normalbedingungen höher ist. Dies liegt vermutlich an der erhöhten Aktivität gegeregulatorischer Hormone (z.B. Cortisol, Katecholamine) in größeren Höhenlagen, sowie unter extremen sportlichen Anforderungen unter Hypoxie ( Barnholt 2005, Gamboa 2006).

Eine direkte Vergleichbarkeit der oben angeführten Studien mit unserer vorliegenden Pilotstudie ist aufgrund der unterschiedlichen Höhenlagen, sowie der extremen körperlichen Anforderungen nicht gegeben. Es lassen sich aus denselben Gründen auch keine Empfehlungen für die Mehrzahl der Typ-1-Diabetiker daraus ableiten.

Bei den Probanden der beschriebenen Expeditionen handelte es sich um Leistungssportler, die nicht mit mäßig trainierten Bergwanderern verglichen werden können. Zudem lagen die Höhen, in denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, weit über 2.650m NN und somit weit über den Höhenlagen für Bergwanderer in unseren Alpenregionen.

Im Gegensatz dazu stellt das Schneefernerhaus auf der Zugspitze mit einer Höhe von rund 2.650mNN durchaus eine realistische Umgebung für Diabetespatienten dar, die Bergsport betreiben. Viele alpine Wanderwege und Skigebiete liegen in ähnlicher Höhenlage. In dieser Höhe wurden bislang keine strukturierten Untersuchungen an Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 vorgenommen. Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie erstmals unter strukturierten Untersuchungsbedingungen das Verhalten des Blutzuckerungsverlaufs während einer körperlichen Belastung im Tal und auf dem Berg untersucht.

In der Arbeitsgruppe von Pavan et al. (Expedition in das Himalaya Gebirge) (Pavan 2003) wurde lediglich der durchschnittliche Insulinverbrauch, sowie die Blutglukosevarianz über 24h verglichen, mit insgesamt 7 Blutzuckerselbstmessungen am Tag.

Ähnlich untersuchte die Gruppe um Moore, K. et al. (Moore 2001) bei der Expedition auf den Kilimandjaro ebenfalls den durchschnittlichen Insulinverbrauch im Verlauf der Expedition. Bei beiden Arbeitsgruppen wurde kein strukturierter Vergleich bei vorgegebener, identischer Belastung vorgenommen. Zudem erfolgten bisher keine Vergleiche zwischen Blutzuckerläufen während einer Belastung im Tal und in der Höhe. So können die beobachteten Änderungen im Insulinbedarf durchaus nur auf die dauerhafte physische Belastung und

nicht allein auf die Höhe zurückgeführt werden. Ebenfalls liegen keine Erkenntnisse bezüglich einer unterschiedlichen Nahrungszusammensetzung oder Kohlenhydratmenge als Erklärung für die beobachteten Insulinverbrauchsmengen vor. Diese reinen Beobachtungsstudien erbrachten so auch zum Teil konträre Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe Pavan P. et al. proklamierte einen erhöhten Insulinbedarf in großer Höhe (Pavan 2003), die Arbeitsgruppe Moore K. et al. vermutete einen geringeren Insulinbedarf und damit eine erhöhte Insulinsensitivität in großer Höhe (Moore 2001).

Um die Einflussgröße der Höhe auf die Insulintherapie besser klären zu können, wurden in vorliegender Studie nun erstmals die Probanden einer definierten physischen Belastung im Tal und auf dem Berg unterzogen. Die jeweils zugeführten Kohlenhydratmengen wurden dokumentiert und berücksichtigt.

Ebenfalls erstmalig an der vorliegenden Untersuchung ist die Messung des Blutzuckerungsverlaufs in großer Höhe mit Hilfe eines Sensors zur kontinuierlichen Glukoseprotokollierung. Durch dieses Verfahren kann der Blutzuckerungsverlauf besonders engmaschig beurteilt werden. Bei einer Messung alle 5min kommen wir damit am Tag auf insgesamt 288 Messungen.

Dieses Verfahren ist besonders hilfreich, um die Wirkung des zugeführten Insulins bei zu erwartenden raschen Blutzuckeränderungen zu beurteilen. Dies ist bei sportlicher Betätigung anzunehmen (Standl und Wicklmayr 2003). Um einen Vergleich der Butzuckerregulation im Tal und in der Höhe durchzuführen, bewährte sich diese Methode. Es konnte so ein Vergleich sich rasch verändernder Blutzuckerwerte durchgeführt werden.

Im Tal konnte ein kontinuierlicher, langsamer Blutzuckerabfall bis zu einem Plateau bei 130 Minuten dokumentiert werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich in alpiner Höhe direkt nach Belastungsbeginn ein relativ rascher Blutzuckerabfall, bis sich nach 90 Minuten ein Plateau einstellte.

Die Blutzuckerverlaufskurve dokumentiert diesen im Vergleich zum Tal signifikanten Blutzuckerabfall in der Anfangsphase der Belastung.

Im Tal wurden insgesamt weniger Proteineinheiten, sowie vermehrt Insulin zugeführt. Ein signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor, somit scheidet die unterschiedliche Stoffwechselführung als Ursache für den differenten Kurvenverlauf aus. Die Raumtemperatur zeigte in beiden Höhenlagen keinen signifikanten Unterschied. Die Probanden wurden angehalten, die gleiche Leistung (gleiche Wattzahl über den definierten Zeitraum von insgesamt 135min) zu erbringen. Aufgrund dieser standardisierten Untersuchungsbedingungen muss die Höhe als relevanter Einflussfaktor gesehen werden.

Warum es in großer Höhe bei körperlicher Belastung zu einem vergleichsweise schnelleren Blutzuckerabfall kommt, kann anhand vorliegender Studie nicht beantwortet werden.

Mögliche Ursachen für einen vergleichsweise schnelleren Blutzuckerabfall in der Höhe zu Beginn einer Belastung werden im Folgenden diskutiert.

Da sich die Blutzuckercurven im Tal und in großer Höhe vorwiegend in der Anfangsphase der Belastung, innerhalb der ersten 30 Minuten, vom Blutzuckerverlauf her deutlich unterscheiden, muss auch in dieser Belastungsphase der Schlüssel für eine Erklärung gesucht werden.

Der ruhende Muskel verbraucht vergleichsweise wenig Energie. Energielieferanten sind Kohlenhydrate und freie Fettsäuren zu etwa gleichen Teilen. Bei sportlicher Betätigung steigt der Energieverbrauch, wobei je nach Dauer und Art der Belastung verschiedene Energielieferanten genutzt werden. In der Sportmedizin unterscheidet man in der Langzeitausdauer (LZA) verschiedene Phasen, LZA I, II und III. Die LZA I ist die Anfangsphase einer Belastung und geht über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten (Weineck 2004). In dieser Phase traten in der vorliegenden Studie höhenabhängig Unterschiede

im Blutzuckerverhalten auf. Daher soll diese Phase im Folgenden von der Seite der Sportphysiologie näher betrachtet werden.

In der LZA I wird zur Energiegewinnung zunächst ausschließlich Glukose verbrannt (Weineck 2004, Hollmann und Strüder 2009). Die intrazellulären Glykogenspeicher entleeren sich in den ersten 20min der Belastung besonders schnell durch eine gesteigerte Glykogenolyse. Der muskuläre Glukoseverbrauch steigt in Anbetracht des erhöhten Energiebedarfs durch die Belastung stark an. Der Glukosetransport über die Zellmembran in die Muskelzelle wird stimuliert durch die Muskelarbeit in Zusammenwirken mit dem vorhandenen Insulin, was zu einer vermehrten Translokation des Glukosetransportes GLUT 4 von intrazellulär zur Zellmembran führt.

Im Verlauf einer körperlichen Betätigung greift der Körper mit zunehmender Dauer der Belastung auf den Fettstoffwechsel als Energieträger zurück, der nach ca. 90min den Hauptenergieträger für den Körper darstellt (Weineck 2004, Hollmann und Strüder 2009).

Die arbeitsbedingte vermehrte Muskeldurchblutung sorgt für ein vermehrtes Sauerstoffangebot, was die gesteigerte Glykogenolyse und die erhöhte Glukoseverbrennung möglich macht.

Grundsätzlich besteht somit für Typ 1 Diabetiker vor allem in der Anfangsphase einer Belastung die Gefahr der Hypoglykämie, da zu diesem Zeitpunkt Glukose als wichtigster Energieträger genutzt wird. Die Wahrscheinlichkeit der Hypoglykämie in dieser Anfangsphase der Belastung ist abhängig von der Intensität der Belastung, von der Menge des verabreichten Insulins (vom Insulinspiegel somit) und von der Menge und vom Zeitpunkt der vor bzw. während der Belastung zugeführten Kohlenhydratmenge.

Somit zeigt sich, dass vor allem in der Anfangsphase einer Belastung dem Glukosestoffwechsel eine vorrangige Bedeutung zukommt und somit Faktoren, die sich auf den Glukosestoffwechsel auswirken, in

dieser Phase am ehesten zur Wirkung kommen. Dies zeigt sich auch an unseren Studienergebnissen.

Die eben angeführten Punkte aus dem Bereich der Sportphysiologie erklären, warum sich der Einfluss der Höhe vor allem in den ersten 30min in unseren Daten bemerkbar macht, erklärt jedoch noch nicht, welche unterschiedlichen Prozesse in der Höhe ablaufen, die bei den Probanden zu einem vergleichsweise rascheren Blutzuckerabfall geführt haben.

Bei unseren Probanden erfolgte eine mäßige Dauerbelastung. Im Tal kam es in der Frühphase der Belastung zu einem langsamen Blutzuckerabfall, da Intensität der Muskelarbeit, Insulinmenge, Blutzuckerspiegel und Sauerstoffversorgung noch in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander standen.

In großer Höhe ändert sich jedoch die Situation. Das Leistungsverhalten in 2000-3000m ist vor allem durch 3 Punkte charakterisiert: die verringerte Luftdichte, den reduzierten Wasserdampfdruck und den herabgesetzten O<sub>2</sub>-Partialdruck (Weineck 2004, Hollmann und Strüder 2009). Je höher die Geschwindigkeit ist, die bei der jeweiligen Sportart erreicht wird, desto mehr macht sich der geringere Luftwiderstand bemerkbar. Da es sich in unserer Studie um eine Ergometerbelastung handelt, wird die Leistungsfähigkeit unsere Probanden durch diesen Faktor nicht relevant beeinflusst. Der reduzierte Wasserdampfdruck in der Luft hat besondere Relevanz bei Ausdauersportarten und vermindert die Leistungsfähigkeit. In 3.000m Höhe ist der Wasserdampfdruck um 70% erniedrigt, im Vergleich zur Meereshöhe (Weineck 2004). Der in der Höhe herabgesetzte pO<sub>2</sub> (Weineck 2004, Hollmann und Strüder 2009) führt zu einem erniedrigten Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes, was eine mit der Höhe zunehmende Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit zur Folge hat (Hollmann und Strüder 2009). In Höhen um 3000m kommt es vor allem bei Belastungen, die länger als 3min dau-

ern, zu einer signifikanten Reduktion der Leistungsfähigkeit, sowie zu kardiopulmonalen und metabolischen Adaptationen an die Höhe. Die Anpassungsvorgänge sind vor allem durch den verminderten Sauerstoffpartialdruck bedingt. Um die relative Hypoxie auszugleichen, kommt es zu einer Zunahme der Pulsfrequenz und hierdurch bedingt zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens. Weiterhin nimmt die Atemfrequenz, das Atemminutenvolumen und somit die Atemmechanik deutlich zu (Hollmann und Strüder). Es resultiert ein erhöhter Energieverbrauch. Dies konnte auch in einer Studie von Nair et al. (1971) nachgewiesen werden. Hier zeigte sich bei den Probanden innerhalb einer Woche auf 3.300mNN ein um 12% erhöhter Grundumsatz im Vergleich zur Meereshöhe (Nair 1971). In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie wurden übergewichtige Probanden über einen Zeitraum von insgesamt 42 Tagen auf dem Schneefernerhaus auf der Zugspitze in 2.650mNN untersucht. Auch hier zeigte sich in den erhobenen Daten ein signifikant erhöhter Grundumsatz im Vergleich zu niedrigeren Höhelagen (Lippl F.J. 2010). Dieser erhöhte Energieverbrauch zeigt sich in unserer Studie vor allem in den ersten 30 Minuten der Belastungsphase, da in dieser Phase der Belastung der größte Teil der Energie aus Glukose gewonnen wird. Mit zunehmendem Rückgriff auf freie Fettsäuren als Energieträger des arbeitenden Muskels nimmt die Glukoseverbrennung ab. Daher macht sich der Einfluss von Faktoren, die sich auf den Blutzuckerspiegel auswirken, in der Spätphase weniger bemerkbar. Die nun überwiegende Verbrennung freier Fettsäuren stabilisiert die Blutzuckerstoffwechsellage. Es kommt zu einem stabilen Plateau des Blutzuckerspiegels beim gut eingestellten Typ 1 Diabetiker nach ca. 110 Minuten Dauerbelastung.

Neben der Auswertung des kontinuierlichen Blutzuckerprofils während der Belastungsphase wurden die weiteren Daten bis zum Zeitpunkt 72h auf Späthypoglykämien untersucht. Hier zeigt sich, dass es nach der Belastungsphase in der Höhe signifikant häufiger zu Späthypoglykämien kommt. In 500mNN kam es bei 3 von 8 Probanden zu einer Hypoglykämie  $< 2,2\text{mmol/l}$ . In 2600mNN kam es bei 5

von 8 Probanden zu einer Hypoglykämie <40mg/dl. Späthypoglykämien entstehen durch die Wiederauffüllung der Glykogendepots nach erhöhtem Glukoseverbrauch, z.B. nach körperlicher Belastung. Daher ist anzunehmen, dass es in 2.650mNN während der Belastungsphase von insgesamt 135min zu einem stärkeren Abbau des Glykogendepots kommt, als in 500mNN.

Die Studie hat gezeigt, dass sportliche Betätigung in mittleren Höhenlagen bis 2.650m Höhe für gut eingestellte Typ 1 Diabetiker grundsätzlich kein Problem darstellt. Allerdings muss in der Anfangsphase mit in der Regel nicht relevanten Blutzuckerabfällen gerechnet werden.

Zu einer relevanten Hypoglykämie in dieser Phase könnte es unter bestimmten ungünstigen Bedingungen jedoch kommen:

- sehr intensive körperliche Belastung in der Anfangsphase
- hohe Insulinspiegel
- ungenügende Aufnahme von Kohlenhydraten vor der Belastung

In der Höhe Sport treibenden Typ – 1 – Diabetikern sollten daher spezielle Empfehlungen mit auf den Weg gegeben werden.

Für Sport in normalen Höhenlagen empfiehlt man einen Blutzucker Ausgangswert zwischen 150mg/dl und 180mg/dl. Aufgrund der erhöhten Hypoglykämiegefahr, insbesondere in der Anfangsphase der Belastung, empfiehlt sich ein Blutzucker Ausgangswert zwischen 170mg/dl und 190mg/dl. Hierdurch stellt ein schneller Blutzuckerabfall in den ersten Minuten einer Belastung keine relevante Gefahr dar.

Desweiteren sollte spätestens nach 30Minuten einer körperlichen Belastung in großen Höhenlagen eine Blutzuckerselbstmessung durchgeführt werden. Sollte es in dieser Zeit zu einem deutlichen Blutzuckerabfall gekommen sein, kann durch zusätzlich zugeführte schnell

wirksame Broteinheiten einer drohenden Hypoglykämie entgegen gewirkt werden.

Die weiteren Empfehlungen für Sport bei Typ-1-Diabetikern, wie z.B. Reduktion der Basalrate um 30-50% bei Pumpenträgern mindestens 1h vor Belastungsbeginn, bzw. Reduktion des Mahlzeiteninsulins oder bei langen Belastungsphasen auch des Basalinsulins bei Diabetikern mit einer intensivierten Insulintherapie, gelten natürlich ebenso in größeren Höhenlagen und sollten aufgrund des eher geringeren Insulinbedarfs unbedingt befolgt werden.

In großen Höhenlagen, sowie auch zu Beginn einer körperlichen Belastung, kommt es zu einem Anstieg der Katecholaminspiegel (Gambao 2006). Die vermehrten Katecholamine hemmen beim Gesunden die Insulinsekretion über Alpha-2-Rezeptoren an den Langerhans'schen Inseln des Pankreas. Dadurch wird die Mobilisierung der hepatischen und muskulären Glykogendepots ermöglicht. Beim Gesunden fällt daher zu Beginn der Muskelarbeit der Insulinspiegel kontinuierlich ab.

Bei unseren Probanden fehlt erkrankungsbedingt der katecholaminbedingte Insulinabfall in der Anfangsphase der Belastung, in der der Muskel noch ausschließlich auf die aerobe Glukoseverbrennung angewiesen ist. Aus diesem Grund ist die Absenkung der Basalrate ca. 1h vor Belastungsbeginn notwendig. Aufgrund des erhöhten Energiebedarfs in mittleren Höhenlagen ist sogar eine stärkere Absenkung der Basalrate im Vergleich zur Meereshöhe zu diskutieren.

In extremen Höhenlagen über 5.000m NN oder extremer körperlicher Belastung muss jedoch mit einer verstärkten Aktivität gegenregulatorischer Hormone gerechnet werden (Sawhney 1991, Admettla 2001). Unter diesen Bedingungen kann es zu einem erhöhten Insulinbedarf kommen.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Der Typ-1-Diabetes ist eine Erkrankung, von der häufig auch junge Erwachsene betroffen sind, von denen eine nicht unerhebliche Anzahl alpinen Sport betreiben, wie Wandern, Skifahren oder Klettern. Insofern ist es erstaunlich, dass es nur wenige publizierte Studien gibt, die den Einfluss der Höhe auf die Blutzuckerhomöostase beleuchten.

In unsere Studie wurden 8 Patienten mit Typ-1-Diabetes eingeschlossen. Das mediane Alter war 38 Jahre [Range: 18-41 Jahre], alle Probanden waren langjährig auf eine intensivierete Insulintherapie eingestellt. Der Glukoseverlauf wurde mittels kontinuierlichem Glukose-sensing (CGMS, Fa. Medtronic-Minimed) bestimmt. Dabei wurden die Patienten in München (500m NN) sowie in einer Höhe von 2650m NN (Schneefernerhaus, Zugspitze) mit einem Fahrradergometer mit 75 Watt (männliche Probanden) bzw. 50Watt (weibliche Probanden) über jeweils 2 Stunden belastet. Um Blutzuckerentgleisungen zu vermeiden bzw. einen homogenen Blutzuckerverlauf zu erreichen, konnten sowohl Kohlenhydrate als auch Insulin zugeführt werden. Alle Daten werden als Median mit Range angegeben.

Vor Beginn der Belastung unterschied sich der Blutzucker (BZ) in unserem Kollektiv im Tal (T) und in der Höhe (H) nicht signifikant (T 0min: 140mg/dl [112-286]; H 0min: 159 mg/dl [72-223]; p=n.s.). Nach 135min ergometrischer Belastung zeigte sich trotz der Zufuhr von Kohlenhydraten sowohl in T (115mg/dl [67-140]; p=0,037) als auch in H (116mg/dl [67-140]; p=0,043) ein signifikant niedriger Blutzuckerwert. Die zugeführte Kohlenhydratmenge unterschied sich in T und H nicht signifikant (Tges.: 20 BE [0-8,0]; Bges.: 23,5 BE [0-7,0]; p=n.s.). Auffällig war jedoch, dass im Tal 6/8 Probanden zu Beginn der Belastung einen tendenziellen Blutzuckeranstieg aufzeigten. Nach 80 min Belastung wurde wieder ein medianer Blutzuckerwert, wie bei T 0min erreicht. Erst zum Zeitpunkt T 130min zeigte sich erstmals ein signifikant niedrigerer Blutzuckerwert von 113mg/dl [67-142; p=0,043].

Im Gegensatz hierzu kam es bei 6 von 8 Probanden in der Höhe zu einem sofortigen Abfall der Blutzuckerwerte nach Beginn der Belastung. Nach 25 min Belastung zeigten sich im Vergleich zu B 0min signifikant erniedrigte Blutzuckerwerte (B 25min: 126mg/dl [43-202];  $p=0,027$ ), welche bis zum Ende der Belastung trotz Kohlenhydratzufuhr erniedrigt blieben.

Zusammengefasst konnten wir aufzeigen, dass bei körperlicher Belastung in alpiner Höhe ein Blutzuckerabfall deutlich früher zu erwarten ist als in niedrigerer Höhe (München). Typ-1-Diabetikern sollte daher eine frühzeitigere Messung der Blutzuckerspiegel bei körperlicher Belastung in großer Höhe empfohlen werden.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

Admetlla, J., Leal, C., Ricart, A.  
Management of diabetes at high altitude.  
Br. J. Sports Med. 35 (2001) 282-283

Admetlla, J., Leal, C., Ricart de Mesones, A.  
Diabetes mellitus and mountain sports, 2001  
(<http://www.idea2000.org/moreinfo/moreinfoFrame.html>)  
Stand: 1.06.2009

Barnholt, K.E. Hoffmann, A.R., Rock, P.B., Muta, S.R., Fulo,  
C.S., Braun, B., Holloway, L., Matteo, R.S., Cymerman, A.,  
Friedlander, A.L.  
Endocrine responses to acute and chronic high altitude  
Exposusre (4300m): modulating effects of caloric restriction.  
Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 290 (2006) 1078-88

Brubaker, P.L.  
Adventure Travel and Type 1 Diabetes: The complicating effects of  
high altitude.  
Diabetes Care 28 (2005) 2563-72

Fanghänel, G., Sanchez-Reyes, L., Morales, M., Torres, E., Chavira,  
J., Sotres, D., Valles, V.  
Comparative accuracy of glucose monitors.  
Arch. Med. Res. 29 (1998) 325-9

Gamboa, A., Gamboa J.L., Holmes, C., Sharabi, Y., Leon-Velarde, F.,  
Fischman, G.H., Appenzeler, O., Goldstein, D.S.

Plasma catecholamines and blood volume in native Andeans during  
hypoxia and normoxia.

Clin. Auton. Res. 16 (2006) 40-5

Gutt B, Wiesmeth A, Thurm U, Siegmund T, Schumm-Draeger PM,  
Fischer R

Extreme mountain climbing with type 1 diabetes

Sportverletz Sportschaden. 2009 Mar; 23: 16-20

Halle, M.

“Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus”

Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2010

(<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/057-022.pdf>)

Hauner, H. (2010)

Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010

Diabetesepidemie und Dunkelziffer

([http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Fachleute\\_und\\_Mediziner/Gesundheitsberichte/Gesundheitsbericht\\_2010\\_Gesamt\\_28\\_10\\_2009.pdf](http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Fachleute_und_Mediziner/Gesundheitsberichte/Gesundheitsbericht_2010_Gesamt_28_10_2009.pdf))

Stand: 14.3.2010

Hollmann W., Strüder H.K.

“Grundlagen zum motorischen Leistungsverhalten – Anaerober und aerober Stoffwechsel”

In: “Sportmedizin – Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin” (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges. Stuttgart-New York, 2009, 5. Auflage, 67-85

Hollmann W., Strüder H.K.

“Leistungsverhalten unter speziellen Bedingungen”

In: “Sportmedizin – Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin” (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges. Stuttgart-New York 2009, 5. Auflage 461-477

Jungmann, H.

Sport in großen Höhen

Sportarzt Sportmed. 8:277 (1965)

Lippl F.J., Neubauer S., Schipfer S., Lichter N., Tufman A., Fischer R.

Hypobaric Hypoxia Causes Body Weight Reduction in Obese Subjects.

Obesity (Silver Spring) 2010 Feb. 4

Loeffler, G.

“Bausteine und Strukturelemente der Zelle – Kohlenhydrate”

In: “Biochemie und Pathobiochemie”

(Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1997

6. Auflage 121-135

Loeffler G.

“Stoffwechsel der Zelle: Energie- und Materieumsatz der Zelle –  
Stoffwechsel der Lipide”

In: “Biochemie und Pathobiochemie”

(Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1997

6. Auflage 426-281

Kemmer, F.W., Berger M.

Exercise in therapy and the life of diabetic patients.

Clin.Sci. 67 (1984) 279-283

Kemmer F.W., Berger M.

Exercise. In: “International Textbook of Diabetes Mellitus”, Alberti  
K.G.M.M., De Fronzo R.A., Keen, H., Zimmet, P.

(Hrsg.) Wiley, New York, 1. Auflage, 1992, 725-743

Mehnert, H., Standl, E., Usadel, K.-H., Häring, H.-U.

Diabetologie in Klinik und Praxis

(Hrsg). Geort-Thieme-Verlag, Stuttgart 2003, 5. Auflage

Michaelis, D., Jutzi, E., Heinke, P.

30jähriger Inzidenz- und Prävalenztrend des juvenilen Typ 1 Diabetes  
in der ostdeutschen Bevölkerung

Diab. Stoffw. 2 (1993), 245-250

Moore, K., Vizzard, N., Coleman, C., Mc Mahon, J., Hayes, R.,  
Thompson, C.J.

Extreme altitude mountaineering and type 1 diabetes: The Diabetes  
Federation of Ireland Kilimanjaro Expedition.

Diabet. Med. 18 (2001) 749-755

Nair, C.A., Malhotra, M.S. Gopinath, O.M.

Effect of altitude and cold acclimatization on the basal metabolism.

Man. Aerosp. Med 42 (1971) 1056-9

Pavan, P., Sarto, P., Merlo, L., Casara, D., Ponchia, A., Biasin, R.,  
Noventa, D., Avogaro, A.

Extreme altitude mountaineering and type 1 diabetes: the Cho Oyu  
alpinisti in Alta Quota expedition.

Diabetes Care 26 (2003) 3196-3197

Pavan P., Sarto, P., Merlo, L., Casara, D., Ponchia, A., Biasin, R., Noventa, D., Avogaro, A.

Metabolic and cardiovascular parameters in type 1 diabetes at extreme altitude

Med. Sci Sports Exerc. 36 (2004) 1283-1289

Sawhney, R.C., Malhotra, A.S., Singh, T.

Glucoregulatory hormones in man at high altitude

Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 62 (1991) 286-91

Scherbaum W.A., Kiess, W. (2004)

Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland

Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 5/2004

<http://opus.haw->

[hamburg.de/volltexte/2007/270/pdf/med\\_y\\_205anh2.pdf](http://opus.haw-hamburg.de/volltexte/2007/270/pdf/med_y_205anh2.pdf)

Standl E., Wicklmayr M.

Muskularbeit und Sport

In: “Diabetologie in Klinik und Praxis”, Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H., Häring H.-U.

(Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 2003, 5. Auflage, 358-370

Steppel, J.H., Horton, E.S.

Exercise in the management of type 1 diabetes mellitus

Rev. Endocr. Metab. Disord. 4 (2003) 355-360

Weineck, J.

Ausdauertraining

In: "Sportbiologie"

(Hrsg.), Spitta Verlag GmbH & Co. KG, Balingen, 2004,

9. Auflage, 49, 245-260

Weineck, J.

„Die sportliche Leistungsfähigkeit unter Höhenbedingungen“

In: „Sportbiologie“

(Hrsg.), Spitta Verlag GmbH & Co. KG, Balingen, 2004

9. Auflage, 744-760

Wu TY, Ding SQ, Liu JL, Yu MT, Jia JH, hai ZC, Dai RC, Zhang SL,  
Li BY, Pan L, Liang BZ, Zhao JZ, Qi de T, Sun YF, Kayer B.

Who should not go high: chronic disease and work at high altitude  
during construction of the Qinghai-Tibet railroad.

High Alt Med Biol. 10(2009) 1-2

West, J.B., Schoene, R.B., Milledte, J.S.

High Altitude Medicine and Physiology 2007

Ziegler A.-G. Hummel M., Scherbaum W.A.

Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1-Diabetes

In: "Diabetologie in Klinik und Praxis", Mehnert H., Standl E.,  
Usadel K.-H., Häring H.-U.

(Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New-York 2003, 5. Auflage ,  
53-67

## 8. LEBENSLAUF

### Persönliche Daten:

Name: Graf  
Vorname: Saskia Barbara Anni Irmgard  
Geburtsdatum: 18.06.1980  
Geburtsort: München  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulausbildung:

Juni 1999 Gymnasium Oedeme in Lüneburg  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulstudium:

10/1999 Beginn des Studiums für Humanmedizin an der  
Universität Leipzig

5/2005 Wechsel an die Technische Universität  
München

5/2006 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der

Technischen Universität München

6/2006

Approbation

Beruflicher Werdegang

Seit 10/ 2006

Assistenzärztin in der Weiterbildung zur  
Fachärztin für Endokrinologie und Diabetologie  
in der 3. Med. Abteilung für Endokrinologie,  
Diabetologie und Angiologie des Städtischen  
Klinikums München Bogenhausen

## **9. DANKSAGUNG**

Mein Dank gilt:

Frau Prof. Dr. med. P.-M. Schumm-Draeger für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und Hilfsbereitschaft während der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dr. Th. med. Siegmund für die Hilfe bei der Planung und Durchführung der Studie, sowie die engagierte Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Herrn Dr. B. med. Gutt für seine engagierte Betreuung, für die wertvolle Unterstützung und die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. A. Wiesmeth für die Unterstützung und Betreuung bei der Studienplanung und Organisation der Studie.

Herrn Dr. med. R. Fischer (Medizinische Klinik, Campus Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München) sowie dem Team des Schneefernerhauses für die Möglichkeit die Forschungsstation auf der Zugspitze für unsere Studien zu nutzen.

Der Deutschen Gesellschaft für Berg- und Expeditionsmedizin für die Verleihung des Forschungspreises 2005 und die hiermit verbundene finanzielle Unterstützung.

Allen Probanden, die nicht unerhebliche Strapazen auf sich genommen haben und mit denen ich in 2650mNN Höhe besondere Momente erlebt habe.