

## **SPORTMEDIZIN I**

**Bedeutung des körperlichen Trainings beim herzkranken Typ-2-Diabetiker**

CME

**Hypertonie und körperliche Aktivität**

**Körperliche Aktivität, Sport und Herzrhythmusstörungen**

**Körperliches Training bei diastolischer Herzinsuffizienz**

**Kardiologische Rehabilitation des alten und sehr alten Patienten**



### **Weitere Themen im Heft:**

*ESC/EACTS-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation · Abstracts zur 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Herz-Kreislaufkrankungen e.V.*



MEDIENGRUPPE  
OBERFRANKEN

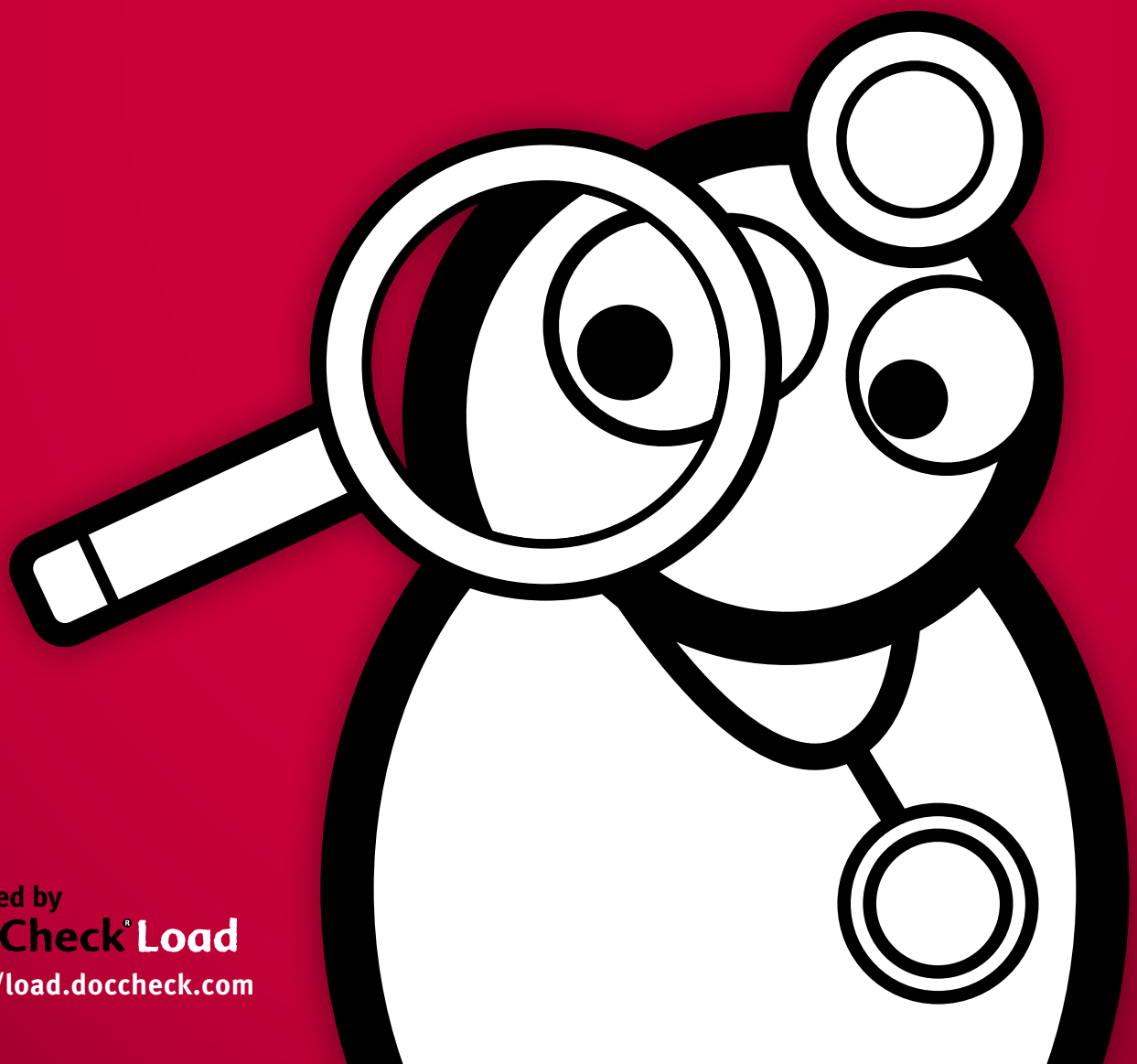
BUCH- UND  
FACHVERLAGE

Diese Publikation

# hat es in sich!

Dieses PDF bietet Ihnen einen echten Mehrwert: Schlagen Sie mit dem integrierten Online-Glossar medizinische Fachbegriffe mit nur einem Klick im Flexikon, dem Medizin-Wiki von DocCheck, nach.

Nachschlagbare Begriffe erkennen Sie an einer farblichen Hinterlegung. Jetzt einfach drauf klicken! In Ihrem Internet-Browser öffnet sich ein neues Fenster und Sie gelangen direkt zur relevanten Lexikoseite.



# Bedeutung des körperlichen Trainings beim herzkranken Typ-2-Diabetiker

Dr. David Niederseer, BSc

Prim. Univ.-Prof. Dr. Dr. Josef Niebauer, MBA

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität  
Institut für Sportmedizin des Landes Salzburg  
Sportmedizin des Olympiazentrums Salzburg-Rif

## Zusammenfassung

Der Typ-2-Diabetiker leidet häufiger an kardialen Erkrankungen als Nicht-Diabetiker. Das typische Spektrum der Herzerkrankungen bei Diabetes stellt die Herzinsuffizienz und hier insbesondere die diastolische Herzinsuffizienz, die koronare Herzkrankheit, die diabetische Kardiomyopathie und die kardiale autonome diabetische Neuropathie dar. Körperliches Training verhindert nicht nur die Entstehung dieser Krankheitsbilder, sondern hemmt deren Vorschreiten und greift in eine Vielzahl von Pathomechanismen positiv ein. Diabetiker sollten mindestens 150 Min./Woche bei mittlerer Intensität körperlich aktiv sein. Die mittlere Intensität ist definiert als 50-70 % der maximalen Herzfrequenz, welche in einer Ergometrie ermittelt wurde. Zusätzlich werden drei Mal pro Woche Krafttraining empfohlen. Ein wesentliches Problem bei der Umsetzung von Trainingsempfehlungen stellt die Langzeit-Compliance der Patienten dar. Die in zahlreichen Studien gezeigten positiven Veränderungen in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, Morbidität und Mortalität lassen sich nur durch langfristige Trainingsprogramme in Form von Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining erzielen. Deshalb ist eine Etablierung einer ausreichend großen Anzahl an ambulanten Rehabilitationseinrichtungen und die Gründung von möglichst vielen Diabetikersportgruppen in Vereinen anzustreben. So kann dieses wirksame und kostengünstige Therapie-

tikum möglichst vielen bedürftigen Patienten angeboten werden.

**Schlüsselwörter:** Körperliches Training – Koronare Herzkrankheit – Herzinsuffizienz – Diabetes mellitus – Diabetische Kardiomyopathie

## Einführung

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in industrialisierten Ländern. Für die USA wird eine Inzidenz von bis zu 9,2 %, für Deutschland von 8,9 % angenommen. Weltweit dürften aktuell bis zu 300 Millionen Menschen von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen sein, und bis zum Jahr 2030 werden es fast 450 Millionen sein [1]. Diabetes mellitus Typ 2 zählt zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Mikro- und Makroangiopathie. Bis zu 80 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sterben an Gefäßkomplikationen, wovon 75 % der Todesfälle durch Komplikationen der KHK bedingt sind [2]. Insbesondere eine chronisch unzureichende Blutzuckereinstellung mit hohen HbA1c-Werten und die bei vielen Diabetikern begleitend auftretende Dyslipoproteinämie mit Hypertriglyceridämie und niedrigen HDL-Konzentrationen werden für die raschere Entstehung und den schweren Verlauf der Atherosklerose bei Diabetikern verantwortlich gemacht [2]. So bekommen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine koronare Herzerkrankung in jüngerem Lebensalter, haben einen höheren Anteil an diffusen Mehrgefäßerkrankungen und

entwickeln häufiger eine Herzinsuffizienz. Sie haben nach einem Myokardinfarkt eine schlechtere Prognose und eine höhere Letalität [2].

Als gesichert gilt, dass körperliches Training und körperliche Aktivität in der Prävention des Typ-2-Diabetes eine wesentliche Rollen spielen [3]. Im Folgenden sollen nun jedoch vier wichtige kardiale Erkrankungen an denen Diabetiker häufig erkranken, nämlich die koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, diabetische Kardiomyopathie und kardiale autonome diabetische Neuropathie, in Diagnostik und Therapie erörtert werden. Im Anschluss sollen die Möglichkeiten und Grenzen der Trainingstherapie beschrieben werden.

## Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit

Die häufigste Todesursache von Typ-2-Diabetikern in Europa ist die koronare Herzkrankheit (KHK). Das Risiko an einer KHK zu erkranken liegt für Diabetiker etwa 2-3 Mal so hoch als für Nicht-Diabetiker [4]. Dieser dramatische Umstand konnte in einigen Studien unabhängig voneinander gezeigt werden. Exemplarisch sei eine der größten Studien, die dieser Frage nachgegangen ist näher erörtert. 51 735 finnische Männern und Frauen im Alter von 25-74 Jahren wurden für durchschnittlich 17 Jahre nachverfolgt. In dieser Zeitspanne ereigneten sich 9 201 Todesfälle [5]. Männer nur mit Diabetes, nur mit KHK oder mit beiden Erkrankungen zeigten kombinierte Hazard Ratios (HR) für auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren angepasste koronare Mortalität von 2,1; 4,0 und 6,4 verglichen mit Männern ohne Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) oder KHK. Die entsprechenden HR für Frauen waren 4,9; 2,5 und 9,4; für die Gesamtmortalität waren es 1,8; 2,3 und 3,7 bei

Männern und 3,2; 1,7 und 4,4 bei Frauen. Somit erhöht das Vorhandensein eines DMT2 oder einer KHK die kardiovaskuläre und Gesamt-Morbidität als auch die Mortalität bei beiden Geschlechtern.

Trotzdem finden sich große regionale Unterschiede im Bezug auf die Prävalenz der KHK in Patienten mit DMT2, was neben genetischen andere wesentliche äußere Einflüsse nahelegt. Neben der Hyperglykämie sind dies vor allem andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Rauchen, Dyslipidämie und Bewegungsmangel [2].

### Therapeutische und sekundärpräventive Bemühungen

Entsprechend der aktuellen AHA/ACCF-Leitlinie sollte die Sekundärprävention zur Verhinderung von kardiovaskulären Komplikationen bei einem Patienten mit DMT2 und KHK verschiedene Punkte umfassen [6] (Kasten 1).

Gleichzeitig sollte eine Leitliniengerechte Therapie mit Plättchenaggregationshemmer, Statine, ACE-Hemmer, ARB-Blocker, Aldosteronantagonisten, und Beta-Blockern begonnen werden. Zusätzlich sollte eine Influenzaimpfung sowie eine adäquate Therapie der häufigen Begleiterkrankungen erfolgen, auf die hier nicht im Detail eingegangen werden kann [6]. Bei einer notwendigen Revaskularisierung sollte nach eingehender Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung der anatomischen Gegebenheiten eine interventionelle oder herzchirurgische Revaskularisation erfolgen. Auch hier sei auf rezente Leitlinien zu diesem Thema verwiesen [7-8].

### Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz

Entsprechend den ESC-Leitlinien sollte die Diagnose einer Herzinsuffizienz auf Basis einer Kombination

#### Kasten 1: Therapieempfehlung bei Patienten mit DMT2 und KHK

1. Die Behandlung des Diabetes sollte mit dem Allgemeinmediziner und/oder Internisten koordiniert sein. (Klasse I, Evidenzgrad C)
2. Lebensstilmodifikation inklusive täglicher körperlicher Aktivität, Gewichtsmanagement, adäquate Blutdruckeinstellung und Lipidmanagement sind für alle Patienten mit Diabetes empfohlen. (Klasse I, Evidenzgrad B)
3. Metformin ist eine effektive Pharmakotherapie für den Beginn der medikamentösen Therapie des DMT2 und sollte verwendet werden, wenn es nicht kontraindiziert ist. (Klasse IIa, Evidenzgrad A)
4. Sinnvoll scheint eine Individualisierung der Blutzuckersenkenden therapeutische Ansätze zu sein, die sich an dem individuellen Risiko des Patienten orientiert. (Klasse IIa, Evidenzgrad C)
5. Der Beginn einer Pharmakotherapie um HbA1c < 7 % Zielwerte zu erreichen ist sinnvoll. (Klasse IIb, Evidenzgrad A)
6. Ziel HbA1c Wert < 7 %. (Klasse IIb, Evidenzgrad C)
7. Weniger strikte Ziel HbA1c Werte sollten für Patienten mit schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, fortgeschrittenen mikro- und makrovaskulären Komplikationen, komplexen Komorbiditäten, sowie bei Patienten, bei denen trotz intensiver therapeutischer Anstrengungen die niedrigeren Zielwerte nicht erreicht werden können, angestrebt werden. (Klasse IIb, Evidenzgrad C)

von klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz und Zeichen der myokardialen Dysfunktion gestellt werden. In der klinischen Praxis wird häufig zwischen systolischer Dysfunktion, was einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurf-fraktion entspricht, und einer diastolischen Dysfunktion, die als eine gestörte Ventrikelfüllung durch Relaxationschwäche definiert wird, unterschieden [9]. Die Echokardiographie ist die Methode

der Wahl zur Diagnose einer eingeschränkten systolischen Dysfunktion, indem die LV-Auswurf-fraktion (EF) bestimmt wird. Der Nachweis der pathologischen LV-Relaxationsfähigkeit, diastolische Dehnbarkeit oder diastolischen Steifigkeit sind echokardiographische Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion. Meist geht dies mit einer erhaltenen Pumpfunktion im Sinne einer normalen linksventrikulären Auswurf-fraktion einher [9]. Ergänzend

kann mit Hilfe eines Tissue-Doppler-Imaging die Spezifität und Sensitivität der Echokardiographie zur Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz bei diabetischen Patienten, aber auch in der nicht-diabetischen Population erhöht werden [10]. Die Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide oder deren Vorstufen ergänzen die klinische und echokardiographische Untersuchung der Herzinsuffizienz-Diagnostik bei Patienten mit DMT2 [9, 11]. Die häufigsten Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz beim Diabetiker sind arterielle Hypertonie und KHK [9, 12]. Andere häufige Einflussfaktoren für die Entstehung einer Herzinsuffizienz sind Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel und Diabetes Typ 2, insbesondere ein schlechte kontrollierter Glukosestoffwechsel in Form von erhöhten Nüchtern-glukosewerten und erhöhten HbA1c-Werten [13-17].

## Kasten 2: Spezifische Aspekte der Therapie herzsuffizienter Diabetiker entsprechend der ESC Leitlinien [9]

1. Alle Patienten sollten Empfehlungen bezüglich Lebensstilmodifikation inklusive körperlichem Training erhalten. Klasse I, Evidenzgrad A
2. Erhöhte Blutzuckerwerte sollten engmaschig kontrolliert und straff eingestellt werden. Klasse IIa, Evidenzgrad A
3. Die orale Antidiabetika sollte individualisiert werden. Klasse I, Evidenzgrad B
4. Metformin sollte als First-Line-Therapie in Betracht gezogen werden. Hier muss jedoch einschränkend bemerkt werden, dass bei Übergewichtigen DMT2-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Metformin kontraindiziert ist. Klasse IIa, Evidenzgrad B
5. Thiazolidindione sind bei NYHA III und IV kontraindiziert, bei NYHA I und II nur unter einer sorgfältigen Überwachung des Flüssigkeitshaushalts indiziert. Unter dieser Substanzklasse neigen die Patienten zu Flüssigkeitseinlagerungen vor allem in den Beinen, was bei bestehender Herzinsuffizienz eher zu einer Dekompensation führen kann. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass Rosiglitazon bereits vom Markt genommen wurde, und die Verschreibung von Pioglitazon von der EMEA aufgrund einer gehäuften Beobachtung von Urothelkarzinomen [65] nicht mehr empfohlen wird. Klasse IIb, Evidenzgrad B
6. Ein früher Beginn einer Insulintherapie sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Ziel HbA1c-Wert nicht mit einer oralen Therapie erreicht werden kann. Klasse IIb, Evidenzgrad C
7. Herzinsuffizienzmedikamente mit einer dokumentierten Auswirkung auf Morbidität und Mortalität wie ACE-Hemmer, Beta-Blocker, ARB, Diuretika haben einen zumindest vergleichbaren Nutzen in einer diabetischen Population wie in einer nicht-diabetischen. Klasse I, Evidenzgrad A
8. Im Falle einer notwendigen Revaskularisation sollte die Indikationsstellung besonders großzügig gestellt werden, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und DMT2. Welches Revaskularisationsverfahren das wirksamste bei herzsuffizienten Typ-2-Diabetikern ist, bleibt Gegenstand einer lebhaften Diskussion, wobei sich die Hinweise in Richtung chirurgischer Revaskularisation vs. interventioneller Revaskularisation verdichten [8]. Klasse IIa, Evidenzgrad C

## Therapie der Herzinsuffizienz

Nur sehr wenige Studien wurden speziell mit herzsuffizienten Typ-2-Diabetikern durchgeführt. Die meisten Informationen über die Wirksamkeit verschiedener Arzneimittel basieren daher auf Subgruppenanalysen von verschiedenen Herzinsuffizienzstudien mit den dort eingeschlossenen Diabetikern. Diese Subgruppen sind jedoch erwartungsgemäß im Bezug auf ihre metabolische Charakterisierung und antidiabetische Behandlung unzureichend beschrieben. Trotzdem lässt sich aus diesen Subgruppenanalysen eine annähernd gleiche Wirksamkeit der Standard-Herzsuffizienztherapie auch beim Diabetiker nachweisen. Entsprechend der aktuellen Guidelines erfolgt eine Behandlung von Herzinsuffizienz-Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch Diuretika, ACE-Hemmer und Betablocker [2, 9]. Darüber hinaus sollte eine sorgfältige

ge Stoffwechseleinstellung auch für die Therapie der Herzinsuffizienz von Vorteil sein [18].

Trotzdem sind einige spezifischen Überlegungen entsprechend der ESC-Leitlinien für Herzinsuffizienz für den herzinsuffizienten Diabetiker von besonderem Interesse [9] (Kasten 2).

## Diabetische Kardiomyopathie

Erstmals wurde das spezifische Krankheitsbild der diabetischen Kardiomyopathie von Rubler beschrieben [19]. Prädisponierend kann eine diastolische Funktionseinschränkung sein, welche bei asymptomatischen Patienten mit Diabetes gezeigt werden konnte [20]. Etwa die Hälfte der Patienten mit DMT2 leiden am Beginn ihrer Erkrankung an einer diastolischen Funktionsstörung [21-23]. Kennzeichen der diabetischen Kardiomyopathie sind ein dilatierter Ventrikel, eine Hypertrophie der Myozyten sowie interstitielle Fibrose.

Metabolische Störungen in der Herzmuskelzelle sind wahrscheinlich die Ursachen für die Entwicklung einer diabetischen Kardiomyopathie [24-26]. Zusätzlich haben diese Patienten ein erhöhtes Risiko für andere Störungen, wie reduzierten myokardialen Blutfluss und eine abgeschwächte hyperkinetische Reaktion auf Myokardischämie.

## Kardiale autonome diabetische Neuropathie

Die diabetische Neuropathie ist eine bekannte Langzeitkomplikation des DMT2 und sowohl das somatische als auch das autonome Nervensystem kann betroffen sein. Das autonome Nervensystem moduliert die elektrische Aktivität und die Kontraktilität des Herzens über eine Zusammenarbeit von sympathischen und parasympathischen An-

teilen [27]. Katecholamine können die Kontraktilität über die Kalziumaufnahme des sarkoplasmatischen Retikulums modulieren [28]. Die klinische Manifestation der kardiale oder kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie (KADN) ist vielfältig und setzt sich aus Ruhetachykardie, Belastungsintoleranz, intra- bzw. perioperativer Instabilität, orthostatischer Hypotension, orthostatischer Tachykardie oder Bradykardie sowie stummer Myokardischämie zusammen [29]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die autonome kardiale Neuropathie mit einer linksventrikulären, diastolischen Füllungsstörung in Ruhe assoziiert [30-32]. Die Dysregulation der autonomen Innervation des Herzens trägt zur kardialen Dysfunktion bei und hebt möglicherweise die kardiale Mortalität bei Diabetikern. Die normale 24-Stunden-Variabilität des Blutdruckes ist bei Patienten mit autonomer Neuropathie weniger stark ausgeprägt als bei Gesunden, was über den Tag gesehen zu längeren Phasen mit etwas höherem Blutdruck führt, welcher wiederum linksventrikuläre Veränderungen induzieren kann [33]. Bei langjährigen Diabetikern sind die im Blut messbaren Katecholaminspiegel verglichen mit gesunden Kontrollprobanden um 6 bis 20 % erhöht. Dementsprechend konnte die Denervation des Herzens bei KADN nachgewiesen werden, die mit der diastolischen Funktionsstörung einhergeht [23, 34]. Die Entwicklung einer autonomen Neuropathie bei Patienten mit Diabetes ist mit einer Reduktion der Überlebensrate von 85 % auf 44 % verbunden [35].

Glucose- und Blutdruckkontrolle kann gegen neuropathische und mikrovaskuläre Komplikationen schützen und die autonome Funktion verbessern. Im Diabetic Control and Complications Trial (DCCT) wurden 1226 Probanden 13 bis 14 Jahre

nach Studienende auf ein Fortschreiten einer bei Studienbeginn bereits vorhandenen KADN evaluiert. Obwohl die Prävalenz der kardialen autonomen Neuropathie in beiden Gruppen gestiegen war, war die Inzidenz in der ehemaligen intensivierten Insulintherapie deutlich niedriger (Odds Ratio [OR], 0,69; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,51 bis 0,96) im Vergleich zur konventionellen Gruppe. Dies deutet darauf hin, dass die Vorteile der intensivierten Insulintherapie im Bezug auf die Verringerung des Risikos KADN über viele Jahre bestehen bleibt [36].

Neben dem Herzkreislaufsystem kann von der diabetischen autonomen Neuropathie auch der Gastrointestinaltrakt (Ösophagus-Enteropathie, Gastroparese, Verstopfung, Durchfall, Stuhlinkontinenz) sowie der Urogenitaltrakt (erektile Dysfunktion und/oder retrograde Ejakulation bei Männern, rezidivierende Harnwegsinfekte, Pyelonephritis, Inkontinenz) betroffen sein, auf eine detaillierte Besprechung wird hier aber verzichtet.

## Trainingstherapie beim herzkranken Diabetiker

Entsprechend den Empfehlungen der führenden internationalen Gesellschaften [2, 37-38] stellt die Trainingstherapie beim herzkranken Typ-2-Diabetiker einen integralen Bestandteil dar (Kasten 1, Seite 7). Die Leitlinien der Fachgesellschaften divergieren geringfügig, wie an anderer Stelle diskutiert wurde [39].

Der herzkranke Diabetiker ist in der Regel ein Patient, der häufiger als der nicht herzkranken Diabetiker auch an anderen diabetischen Folgeschäden wie diabetische Retinopathie oder diabetischer peripherer Neuropathie leidet, sodass im Folgenden auch trainingsrelevante Überlegungen für diese Krankheitsbilder erörtert werden.

## Wirkungen des körperlichen Trainings

Wie bei gesunden Probanden, hat körperliches Training bei (herzkranken) Diabetikern sowohl kurz- als auch langfristige Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

### Kurzfristige Trainingseffekte

Im Vergleich zum gesunden Menschen sind die physiologischen Reaktionen auf körperliche Belastung bei DM2 verändert. Dies ist abhängig von der Insulinkonzentration im Serum zum Zeitpunkt der körperlichen Belastung. Gut eingestellte und mit Insulin behandelte Diabetiker mit ausreichender Serum-Insulin-Konzentration zeigen unter Belastung normalerweise einen viel größeren Blutzuckerabfall als Gesunde [40]. Aber auch eine paradoxe Erhöhung der Blutzuckerwerte nach körperlicher Belastung kann bei Diabetikern mit schlechter Stoffwechseleinstellung (Blutzucker-Konzentration > 250 mg/dl), Hypoinsulinämie, sowie Ketonurie beobachtet werden.

### Langfristige Trainingseffekte

Untrainierte Typ-2-Diabetiker verfügen über eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Gründe dafür sind ihr Alter, der erhöhte Body-Mass-Index, eine oft nur subklinische linksventrikuläre Dysfunktion und kardiale autonome Dysfunktion [42]. Zusätzlich zeichnen Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Insulinresistenz aus, die durch eine geringere Anzahl und Funktion der Insulin-Rezeptoren und Glucose-Transporter, durch eine verminderte Aktivität einiger intrazelluläre Enzyme sowie durch eine niedrige maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\max$ ) während des Trainings bedingt ist [43-44]. Bis auf das Alter können alle diese Leistungsmindernden Faktoren durch körperliches Training langfristig positiv beeinflusst werden [43-46].

### Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle

Mehrere Meta-Analysen haben eine Verbesserung des HbA1c-Wertes durch körperliches Training bei Patienten mit Typ-2-Diabetes von etwa 0,5 bis 0,7 Prozentpunkte im Vergleich zu Kontrollpersonen gezeigt [47-50], wobei ein kombinierte Ausdauer- und Krafttraining der jeweils alleinigen Trainingsform überlegen zu sein scheint [51-52].

### Wirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte

In mehreren randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass sich durch körperliches Training einige kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Blutdruck und Körperzusammensetzung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verbessern [50]. Darüber hinaus konnte in einer prospektiven Kohortenstudie mit 2 896 Diabetikern gezeigt werden, dass diejenigen, die für mindestens zwei Stunden pro Woche spazieren gingen, eine niedrigere kardiovaskuläre Mortalität hatten als bei inaktiven Kontrollen (HR 0,66 im Vergleich, 95 % CI 0,45-0,96; 1,4 gegenüber 2,1 Prozent pro Jahr, jeweils [53]). In dieser Studie war ein Dosiseffekt zu verzeichnen, da das Risiko für jene, die drei bis vier Stunden pro Woche spazieren gingen noch geringer war (HR 0,47; 95 % CI 0,24-0,91). Dieser protektive Effekt war unabhängig von Geschlecht, Alter, Ethnie, Body-Mass-Index, Diabetes-Dauer und Komorbiditäten. Entsprechend dieser Daten könnte ein Todesfall pro Jahr verhindert werden, wenn 61 Typ-2-Diabetiker für mindestens zwei Stunden pro Woche spazieren gingen. In einer ähnlichen Studie mit ausschließlich männlichen Typ-2-Diabetikern waren sowohl die Länge der zurückgelegten Strecke, als auch das Schrittempo unabhängige Prädiktoren für das kardiovaskuläre Risiko und Mortalität [54]. Daten aus der Nurses' Health Study mit 5 125 weib-

lichen Diabetes-Typ-2-Patientinnen zeigen, dass Patientinnen, die mindestens vier Stunden moderates bis mittelmäßig anstrengendes körperliches Training absolvierten, ein 40 Prozent geringeres Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich koronarer Herzkrankungen und Schlaganfall zu haben, als jene Patientinnen, die dieses Training nicht absolvierten [55]. Diese Risikoreduktion blieb auch nach Adjustierung für Rauchen, Body-Mass-Index und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren signifikant. Eine prospektive Kohortenstudie mit 1 263 Männern untersuchte die Auswirkungen von Bewegung und kardiorespiratorischer Fitness auf die Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetes [29]. Niedrige kardiorespiratorische Fitness, definiert durch einen maximalen Belastungstest und selbstberichteter Bewegungsmangel waren unabhängige Prädiktoren für die Gesamtmortalität mit einem adjustierten relativen Risiko von 2,1 im Vergleich zu fitten gesunden Männern und 1,7 im Vergleich zu körperlich aktiven Typ-2-Diabetikern. In der bis jetzt einzigen koronarangiographischen Studie randomisierten wir 23 koronarkranke Typ-2-Diabetiker entweder in eine Trainingsgruppe oder in eine Kontrollgruppe. Die Trainingsgruppe trainierte für vier Wochen im Rahmen eines stationären Aufenthalts (6 x 15 min. Radfahren/Tag, 5 Tage/Woche) ergänzt durch eine hypokalorische Diät und gefolgt von 5 Monaten Ergometertraining zu Hause (30 min. Ergometer/Tag, 5 Tage/Woche, plus eine Stunde Gruppentraining/Woche). Neben dem kardiovaskulären Risikoprofil und der körperlichen Leistungsfähigkeit verbesserten sich der HbA1c-Wert, die invasiv gemessene koronare Endothelfunktion sowie die mRNA Expression einiger Kandidatengene in Skelettmuskelbiopsien [56].

### Häufigkeit und Art des körperlichen Trainings

Generell sollten alle Menschen, auch Diabetiker, mindestens 150 Min./Woche bei mittlerer Intensität, also im aeroben Bereich, körperlich aktiv sein. Die mittlere Intensität ist definiert als 50-70 % der maximalen Herzfrequenz, welche in einer Ergometrie ermittelt wurde [38]. Die Aktivität sollte auf mindestens 3 Tage pro Woche aufgeteilt werden, wobei darauf zu achten ist, dass nicht mehr als zwei aufeinanderfolgende Tage ohne Training bleiben. Wenn keine Kontraindikation dagegen spricht, sollten Typ-2-Diabetiker zusätzlich mindestens zweimal wöchentlich ein Krafttraining durchführen. Progressives Krafttraining verbessert die Insulinsensitivität bei älteren Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 auf dem gleichen Niveau, in einigen Studien sogar stärker als aerobes Training [57]. Die Senkung des HbA1c-Wertes durch Krafttraining bei älteren Typ-2-Diabetikern [58-59] konnte durch eine Kombination aus Ausdauer und Krafttraining noch übertroffen werden [52, 60-61].

### Als Bewegungsempfehlung der Klasse I, Evidenzgrad A gilt [38]:

Die Intensität der körperlichen Bewegung richtet sich nach der in einer maximalen Ergometrie erzielten maximalen Herzfrequenz. Das Training soll an 3-7 Tagen pro Woche stattfinden, wobei zwischen den Trainingstagen nicht mehr als zwei Tage ohne Training sein sollten. Moderates Training wird für 30-60 Minuten pro Training und insgesamt mindestens 150 Minuten pro Woche bei einer Intensität mit 60-70 % der maximalen Herzfrequenz erfolgen. Anstelle dessen oder zusätzlich dazu wird intensives Training mit einer Intensität von > 70 % der maximalen Herzfrequenz für mindestens 90 min./Woche durchgeführt.

Zusätzlich sollte 3x/Woche Krafttraining aller großen Muskelgruppen durchgeführt werden. Dabei ist es beim Hypertrophietraining (Maximalkrafttraining) das Ziel große Muskelgruppen mit bis zu 3 Sätzen von 8-10 Wiederholungen zu trainieren. Das jeweilige Gewicht wird so gewählt, dass bis zur Erschöpfung 8-10 Wiederholungen möglich sind.

Alternativ kann Kraftausdauertraining erfolgen, bei dem ebenfalls die großen Muskelgruppen mit bis zu 3 Sätzen, allerdings mit einem Gewicht, welches bis zur Erschöpfung 30-40 Mal bewegt werden kann, trainiert. Sobald beim Hypertrophie- bzw. Kraftausdauertraining die Wiederholungszahl überschritten wird, muss das Gewicht derart erhöht werden, dass nur noch 8 bzw. 30 Wiederholungen möglich sind.

### Evaluation vor einem Trainingsprogramm

Für den untrainierten gesunden Erwachsenen, der wieder mit dem körperlichen Training beginnen möchte, sollte, entsprechend aktueller Leitlinien, vor Beginn eines Trainingsprogramms eine kardiale Abklärung mittels Ruhe EKG, Ergometrie und gegebenenfalls weiterführenden Untersuchungen erfolgen [62]. Dasselbe gilt für den DMT2-Patienten umso mehr, da diese Patienten ein hohes Risiko für das Vorliegen bzw. die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen haben und dies vor Beginn eines Trainings abgeklärt werden muss.

### Einschränkungen und Besonderheiten des körperlichen Trainings

Ähnlich wie bei manchen Medikamenten kann es notwendig sein, dass die oben beschriebene Trainingsintensität erst langsam auftritt wird, da die empfohlene Trainingsintensität nicht von Beginn an

geleistet werden kann. Insbesondere bei Hochrisikopatienten wie Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz ist diese Herangehensweise empfehlenswert [63]. Bei besonderen Patientengruppen, wie schwer einstellbare Hypertoniker, Patienten mit schwerer autonomer Neuropathie, schwerer peripherer Neuropathie oder Diabetischen Fußsyndrom und instabiler diabetischer Retinopathie sollten individuelle Übungen, die auf den Patienten und seine Umstände eingehen, durchgeführt werden. So kann bei der (schweren) proliferativen diabetischen Retinopathie ein Krafttraining dennoch möglich sein, ohne dass eine unverantwortlich hohe Gefahr für die Ausbildung einer Glaskörperhämorrhagie oder Netzhautablösung besteht [37]. Bei peripherer Neuropathie zeigt sich bei den Patienten ein vermindertes Schmerzempfinden sowie Gefühlsstörungen in den Extremitäten, was zu einem erhöhten Risiko von Hautschäden und Infektionen bis hin zum Charcot-Fuß mit Gelenkerstörung führen kann. Jedoch zeigen Studien, dass Ausdauertraining in moderater Intensität nicht zu einem erhöhten Auftreten eines diabetischen Fußsyndroms oder Reulzerationen bei Patienten mit einer peripheren diabetischen Neuropathie führen muss [64]. Diese Patienten sollten jedoch unbedingt geeignetes Schuhwerk tragen und ihre Füße täglich auf Veränderungen prüfen, um frühzeitig eine beginnende Schädigung der Haut und Weichteile zu erkennen.

Weiterhin ist bei Patienten unter Insulin- und/oder Insulinsekretagogatherapie immer auf die Vermeidung von Hypoglykämien zu achten. Vor dem Training sollte eine Blutglukosebestimmung erfolgen, sodass nur bei Blutzuckerwerten im Normbereich trainiert wird. Durch diese und andere Patientenschulungsmaßnahmen kann das Risiko





Abb. 1: Effekte von körperlichem Training bei Diabetes mellitus Typ 2

von Hypoglykämien weitgehend vermieden werden.

## Schlussfolgerung

Der Typ-2-Diabetiker leidet häufiger an kardialen Erkrankungen als Nicht-Diabetiker. Das typische Spektrum der Herzerkrankungen bei Diabetes stellt die Herzinsuffizienz und hier insbesondere die diastolische Herzinsuffizienz, die koronare Herzkrankheit, die diabetische Kardiomyopathie und die Kardiale autonome diabetische Neuropathie dar. Körperliches Training verhindert nicht nur die Entstehung dieser Krankheitsbilder, sondern hemmt deren Vorschreiten und greift in eine Vielzahl von Pathomechanismen positiv ein (Abb. 1). Diabetiker sollten mindestens 150 Min./Woche bei mittlerer Intensität körperlich aktiv sein. Die mittlere Intensität ist definiert als 50-70 % der maximalen Herzfrequenz, welche in einer Ergometrie ermittelt wurde. Zusätzlich werden zwei Mal pro Woche Krafttraining empfohlen. Ein wesentliches Problem bei der Umsetzung von Trainingsempfehlungen stellt die Langzeit-Compli-

ance der Patienten dar. Die in zahlreichen Studien gezeigten positiven Veränderungen in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, Morbidität und Mortalität lassen sich nur durch langfristige Trainingsprogramme in Form von Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining erzielen. Deshalb ist eine Etablierung einer ausreichend großen Anzahl an ambulanten Rehabilitationseinrichtungen und die Gründung von möglichst vielen Diabetikersportgruppen in den Vereinen anzustreben. So kann dieses wirksame und kostengünstige Therapeutikum möglichst vielen bedürftigen Patienten angeboten werden.

## Summary

Patients with type 2 diabetes suffer from cardiac diseases more often than non-diabetics. Heart diseases in diabetes typically comprise heart failure, especially heart failure with preserved ejection fraction, coronary artery disease, diabetic cardiomyopathy and cardiac autonomic diabetic neuropathy. Physical exercise not only prevents the onset of these

diseases, but also influences a variety of pathophysiological mechanisms. Guidelines recommend these patients to be physically active at least 150 min./week at moderate intensity. The mean intensity is defined as 50-70 % of maximum heart rate, which was determined in a stress test. In addition, strength training is recommended three times per week. A major problem concerning the implementation of these recommendations is the long-term adherence of these patients. The results of numerous studies showed that positive changes with respect to cardiovascular risk factors, morbidity and mortality can only be achieved through long-term training programs in the form of a combination of aerobic and strength training. Therefore, the implementation of a sufficiently large number of outpatient rehabilitation facilities and the formation of sports groups for patients with diabetes is urgently needed to make this effective, safe and inexpensive therapy available to every patient in need.

**Keywords:** Exercise training – Coronary Heart disease – Diabetes mellitus – Heart failure – Diabetic cardiomyopathy

Für die Autoren:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Dr. Josef Niebauer, MBA

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität

Institut für Sportmedizin des Landes Salzburg

Sportmedizin des Olympiazentrums Salzburg-Rif

Lindhofstraße 20

5020 Salzburg-Austria

## Literatur

1. <http://www.idf.org/diabetesatlas/> abgerufen am 30.03.12
2. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88-136.

3. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30: 744-752.

4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.

5. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005; 48: 856-861.

6. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458-2473.

7. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.

8. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2555.

9. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.

10. Von Bibra H, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Ryden L. Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 24-30.

11. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2081-2087.

12. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 734-742.

13. Kristiansson K, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Glucose tolerance and blood pressure in a population-based cohort study of males and females: the Reykjavik Study. *J Hypertens* 1995; 13: 581-586.

14. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1995; 285: 1441-1446.

15. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879-1884.

16. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.

17. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129-1134.

18. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999; 20: 789-795.

19. Rubler S, Dlugash J, Yucesoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.

20. Fein FS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 1169-1179.

21. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 1995; 18: 708-714.

22. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5-10.

23. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002; 98: 33-39.

24. Murray AJ, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004; 364: 1786-1788.

25. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 527-532.

26. Pogatsa G. Metabolic energy metabolism in diabetes: therapeutic implications. *Coron Artery Dis* 2001; 12 Suppl 1: S29-33.

27. Chow LT, Chow SS, Anderson RH, Gosling JA. Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility an immunohistochemical and histochemical analysis. *Anat Rec* 2001; 264: 169-182.

28. Fonarow GC, Srikanthan P. Diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 575-599ix.

29. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-397.

30. Mustonen J, Uusitupa M, Lansimies E, Vainio P, Laakso M, Pyorala K. Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evident cardiovascular disease. *J Intern Med* 1992; 232: 65-72.

31. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1955-1960.

32. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1303-1309.

33. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.

34. Scognamiglio R, Casara D, Avogaro A. Myocardial dysfunction and adrenergic innervation in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13: 346-349.

35. Monteagudo PT, Moises VA, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, Lima VC, Zanella MT. Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 2000; 23: 371-375.

36. Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.

37. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012; 35 Suppl 1: S11-63.

38. Weitgasser R, Brath H, Niebauer J. Lebensstil: Diagnostik und Therapie. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 10-12.

39. Niebauer J, Steidle E. Kardiovaskulärer Nutzen von körperlichem Training bei Diabetes mellitus Typ 2. Was ist wichtiger: Dauer oder Intensität? *Der Diabetologe* 2011; 21: 26.

40. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia* 1977; 13: 355-365.

41. Poirier P, Tremblay A, Catellier C, Tancrede G, Garneau C, Nadeau A. Impact of time interval

from the last meal on glucose response to exercise in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2860-2864.

42. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1643-1648.

43. Devlin JT. Effects of exercise on insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 1992; 15: 1690-1693.

44. Schneider SH, Amorosa LF, Khachadurian AK, Ruderman NB. Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26: 355-360.

45. Henriksson J. Effects of physical training on the metabolism of skeletal muscle. *Diabetes Care* 1992; 15: 1701-1711.

46. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279: 669-674.

47. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-1227.

48. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29: 2518-2527.

49. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1790-1799.

50. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34: 1228-1237.

51. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 357-369.

52. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2253-2262.

53. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1440-1447.

Weitere Literaturstellen können bei der Redaktion angefordert werden.

**CME-Auflösung aus Heft 1/2012 zum Thema:**  
**Pathologisch-anatomisches Verständnis der Koronarwandveränderungen**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>A</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>B</b>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>C</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>D</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>E</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>