

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl



**Eine nationale Querschnittstudie zum Effekt physischer Aktivität auf
kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten bei Patienten mit
chronischer Niereninsuffizienz**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Andreas Diekhöfer genannt Luthe

aus Neuss

Würzburg, Juni 2016

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. Christoph Wanner

Korreferent: Prof. Dr.med. Dr. phil. Hermann Faller

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2017

Der Promovend ist Arzt.

Widmung

Meiner verstorbenen Mutter

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	univariate Varianzanalyse
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
CKD	Chronic Kidney Disease, dt. chronische Nierenerkrankung
<i>df</i>	degrees of freedom, dt. Freiheitsgrade
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
eGFR	estimated (dt. geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
ESRD	End Stage Renal Disease
GCKD-Studie	German Chronic Kidney Disease - Studie
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glykiertes Hämoglobin-A
HDL	High Density Lipoprotein, dt. Lipoprotein höherer Dichte
HI	Herzinsuffizienz
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Leitlinie zur Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein, dt. Lipoprotein niederer Dichte
<i>M</i>	Mittelwert
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMKD	Mild to Moderate Kidney Disease Study
<i>n</i>	Stichprobenanzahl
NET	Nierenersatztherapie
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
OR	Odds Ratio, dt. Chancenverhältnis
<i>p</i>	p-Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<i>r</i>	Korrelationskoeffizient
RCT	randomized controlled trial, dt. randomisierte kontrollierte Studie

<i>SD</i>	standard deviation, dt. Standardabweichung
<i>t</i>	t-Wert
TGL	Triglyceride
WHO	World Health Organization, dt. Weltgesundheitsorganisation
WHR	Waist-Hip-Ratio, dt. Hüfte-Taille-Quotient

Abkürzungen, die im deutschen Sprachgebrauch üblich sind, werden hier als allgemein bekannt vorausgesetzt und nicht gesondert aufgeführt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Alle Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 1 -
1.1	Die chronische Nierenkrankheit	- 1 -
1.2	Das kardiovaskuläre Risiko bei chronischer Nierenkrankheit.....	- 6 -
1.3	Theoretischer Hintergrund zum Thema physische Aktivität	- 10 -
1.4	Theoretischer Hintergrund zur Aktivitätsmessung mittels Pedometer	- 18 -
1.5	Zielsetzung des Forschungsvorhabens.....	- 21 -
2	Material und Methoden	- 22 -
2.1	Die GCKD-Studie.....	- 22 -
2.2	Die Pedometerstudie	- 25 -
2.2.1	Das Studiendesign	- 25 -
2.2.2	Rekrutierung und Dropout von Studienteilnehmern	- 27 -
2.2.3	Die Datenerhebung	- 28 -
2.3	Studienvariablen der Pedometerstudie.....	- 32 -
2.3.1	Hauptvariable physische Aktivität	- 32 -
2.3.2	Definition, Erhebung und Kategorisierung weiterer Studienvariablen	- 33 -
2.3.3	Datenerhebung genutzter Laborparameter	- 37 -
2.4	Statistische Methodik.....	- 38 -
3	Ergebnisse	- 40 -
3.1	Beschreibung der Studienpopulation	- 40 -
3.2	Ergebnis der Schrittzahlerhebung	- 43 -
3.3	Verteilung der Studienvariablen innerhalb der Quartile	- 46 -
3.4	Korrelationsanalyse der Schrittzahl mit quantitativen Variablen	- 50 -
3.5	Schrittzahlanalyse innerhalb qualitativer Studienvariablen.....	- 51 -
3.5.1	Schrittzahl in Abhängigkeit kardiovaskulärer Komorbiditäten.....	- 52 -
3.5.2	Schrittzahl in Abhängigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren	- 54 -
3.6	Analyse schrittzahlbezogener Chancenverhältnisse	- 58 -
3.6.1	Schrittzahlbezogene Odds Ratio kardiovaskulärer Komorbiditäten	- 58 -
3.6.2	Schrittzahlbezogene Odds Ratio kardiovaskulärer Risikofaktoren	- 63 -
4	Diskussion.....	- 69 -
4.1	Diskussion der Studienmethodik	- 69 -

4.2	Diskussion der Ergebnisse	- 75 -
4.2.1	Hypothesenbezogene Eignung der Pedometerstudie.....	- 75 -
4.2.2	Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Studienhypothesen	- 78 -
4.2.3	Ergebniszusammenführung und wissenschaftliche Einordnung	- 85 -
4.2.4	Fazit	- 98 -
4.3	Die klinische Bedeutung von Fragestellung und Ergebnis	- 99 -
4.4	Ausblick	- 101 -
5	Zusammenfassung	- 102 -
6	Literaturverzeichnis	- 104 -
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	- 117 -

1 EINLEITUNG

Chronische Erkrankungen sowie ihre Komorbiditäten und Folgeerkrankungen haben neben ihrer Bedeutung für den Betroffenen auch gesellschaftlich und gesundheitsökonomisch weitreichende Folgen. Der Identifikation präventiv wirkender Faktoren kommt daher eine immer bedeutsamere Rolle zu. Diese Arbeit untersucht anhand einer großen und repräsentativen Stichprobe das präventive Potential physischer Aktivität auf kardiale sowie vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten bei zugrundeliegender chronischer Nierenkrankheit (CKD).

Chronische Erkrankungen weisen seit Jahrzehnten einen stetigen Inzidenzanstieg auf.¹ Im Jahr 2005 konnten nach Angaben der World Health Organization (WHO) bereits 57% der weltweiten jährlichen Todesursachen Erwachsener auf chronische Krankheiten zurückgeführt werden. Dabei zeigte sich der Anteil der kardiovaskulären Mortalität mit 30% am größten.¹ Dieser Inzidenzanstieg wird unter anderem auf die Verbreitung eines westlichen wenig aktiven Lebensstils sowie den Konsum von hyperkalorischer Kost und Nikotin zurückgeführt. Dies führte zur Bezeichnung "Lifestyle Diseases".¹

Sozioökonomisch betrachtet stellen sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten chronischer Erkrankungen eine große Herausforderung dar, denn chronische Erkrankungen bedingen beinahe 40% aller Fehlzeiten am Arbeitsplatz.²

Auch die CKD, die zugrunde liegende Erkrankung der im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Studienpopulation, zeigt weltweit einen Inzidenzanstieg, wobei bereits 2005 rund 500 Millionen Menschen erkrankt waren. Global betrachtet ist die CKD hauptsächlich Folge von Infektionen und angeborenen oder erworbenen Erkrankungen der ableitenden Harnwege, wohingegen in der westlichen Welt Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Hypertonie im Vordergrund stehen.^{1,3}

1.1 Die chronische Nierenkrankheit

Die chronische Nierenkrankheit (CKD) wird seit Langem als ein globales, stetig zunehmendes Gesundheitsproblem mit schwerwiegender sozioökonomischer Bedeutung wahrgenommen. Die Prävalenz von CKD in Industrienationen liegt bereits bei über 10% und ist somit vergleichbar mit derjenigen des Diabetes mellitus. Die CKD stellt

Einleitung

folglich gesundheitspolitisch und im klinischen Alltag eines der bedeutendsten Gesundheitsprobleme unserer Zeit dar.⁴⁻⁹

Die CKD, ein fortschreitender Verlust der Nierenfunktion, resultiert aus einem breiten Spektrum pathophysiologischer Prozesse. Sie kann allgemein definiert werden als Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren.¹⁰ Ihre Inzidenz liegt in Westeuropa bei 10/100.000 pro Jahr und in den USA bei 60/100.000 pro Jahr.¹⁰

Seit 2002 existiert eine durch die *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) herausgegebene einheitliche und allgemein anerkannte Leitlinie zur Klassifikation der CKD. Diese teilt die CKD allein aufgrund der Einschränkung der geschätzten (*estimated*) glomerulären Filtrationsrate (eGFR) in fünf Stadien ein.¹¹ Vor wenigen Jahren wurde in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachgesellschaften und der NKF-KDOQI eine neue, den aktuellen Forschungsergebnissen angepasste Leitlinie ausgearbeitet, die 2012 veröffentlichte *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) -Leitlinie.¹² Diese definiert die CKD als Anomalie der Nierenstruktur oder -funktion, die für mehr als drei Monate besteht und von gesundheitlicher Relevanz ist.^{13,14} Die KDIGO-Leitlinie legt folgende Diagnosekriterien der CKD fest.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der chronischen Nierenkrankheit (CKD)

Criteria for CKD (either of the following present for >3 months)	
Marker of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER \geq 30 mg/24 hours; ACR \geq 30 mg/g [\geq 3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR $<$ 60 ml/min/1,73 m ² (GFR categories G3a - G5)

Abkürzungserläuterung: AER, Albumin excretion rate; ACR, Albumin-to-Creatinin Ratio; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.
Quelle: Übernommen aus der KDIGO-Leitlinie.¹³ Mit freundlicher persönlicher Genehmigung von Danielle Green, Managing Director, der KDIGO. Aus Gründen der Einheitlichkeit graphisch angepasst.

Die Stadieneinteilung der CKD wurde in der KDIGO-Leitlinie neu gefasst, erweitert und deutlich differenzierter formuliert. Eine Kombination der eGFR mit dem Parameter Albuminurie ermöglicht eine exaktere Risikoabschätzung und sollte daher aktuell zur

Einleitung

Beurteilung der renalen sowie der kardiovaskulären Prognose von Patienten mit CKD verwendet werden.¹⁴

Percentage of US Population by eGFR and Albuminuria Category: KDIGO 2012 and NHANES 1999-2006				Persistent albuminuria categories			
				Description and range			
				A1	A2	A3	
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol	
GFR categories (ml/min/ 1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	55.6	1.9	0.4	57.9
	G2	Mildly decreased	60-89	32.9	2.2	0.3	35.4
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	3.6	0.8	0.2	4.6
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	1.0	0.4	0.2	1.6
	G4	Severely decreased	15-29	0.2	0.1	0.1	0.4
	G5	Kidney failure	<15	0.0	0.0	0.1	0.1
				93.2	5.4	1.3	100.0

Abbildung 1: Einteilung der CKD in Risikogruppen

Anmerkungen: Die Einteilung der G-Stadien links im Bild erfolgt idealerweise mittels CKD-EPI Formel aus dem standardisiert gemessenen Serumkreatinin. Die Proteinurie oben im Bild wird idealerweise mittels der Albumin-to-Creatinin Ratio (ACR) aus Morgenurin ermittelt.

Die Farbcodierung: Grün, niedriges Risiko (ohne weitere Marker einer CKD, keine CKD); Gelb, moderat gesteigertes Risiko; Orange, hohes Risiko; Rot, sehr hohes Risiko.

Die in Prozentwerten angegebenen Werte der einzelnen Felder entsprechen der Prävalenz der einzelnen Gruppen gemessen an der adulten amerikanischen Bevölkerung nach Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2006 mit n = 18.026).

Quelle: Im Original übernommen aus der KDIGO-Leitlinie.¹³ Mit freundlicher persönlicher Genehmigung von Danielle Green, Managing Director, der KDIGO.

Die KDIGO-Leitlinie unterscheidet vier unterschiedliche Risikogruppen (siehe Abbildungserläuterung). Für die Bestimmung der GFR-Kategorie gilt, dass sowohl die MDRD-Formel, als auch die CKD-EPI Formel verwendet werden kann. Dabei schätzt die CKD-EPI Formel besonders im Bereich einer GFR > 60 ml/min das klinische Risiko genauer ab.¹⁵ Durch Anwendung der CKD-EPI Formel sank die Prävalenz der CKD in der NHANES-Population von 13,1% auf 11,5%.¹⁶

Die CKD weist eine sehr vielseitige Ätiologie auf. Den häufigsten Auslöser, gemessen an der Inzidenz zum Zeitpunkt des Beginns einer Nierenersatztherapie (NET), stellt die

Einleitung

diabetische Nephropathie (31% 1996, 34% 2006) dar, die Bedeutung vaskulärer Nephropathien (12% 1996, 24% 2006) nimmt allerdings stark zu.⁴

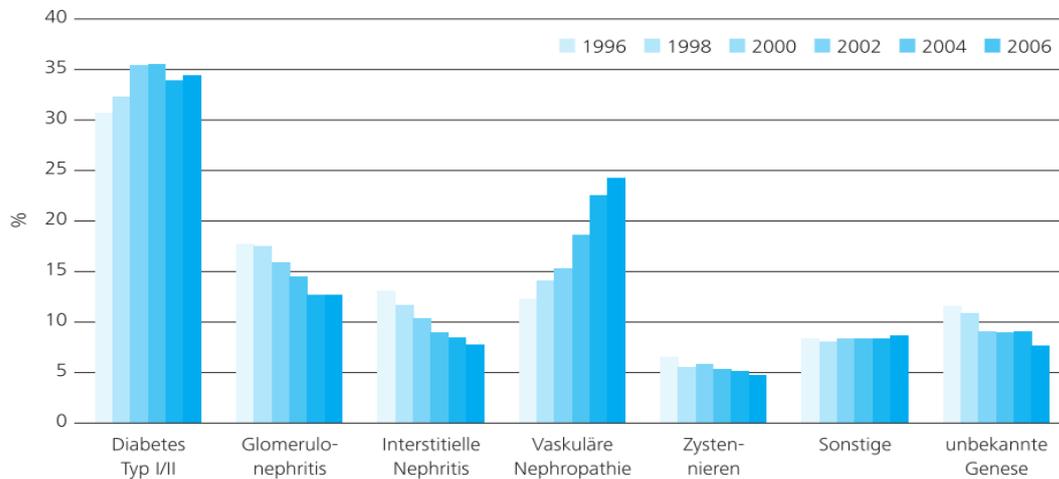


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung ätiologischer Faktoren im Jahresvergleich zum Zeitpunkt des Dialysebeginns

Quelle: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007 (Jahresbericht QUASI NIERE).⁴ Der Nachdruck dieser Abbildung wurde persönlich von Prof. Dr. Ulrich Frei, Vorsitzender der Expertengruppe und Erstautor, Ärztlicher Direktor Charité genehmigt.

Die Entwicklung einer CKD ist ein schleichender Prozess beginnend mit einer renalen Dysfunktion. Im Allgemeinen gilt für die Chronifizierung einer CKD, dass fortschreitende Adaptationsmechanismen wie Hyperfiltration, Hypertrophie und eine kontinuierliche irreversible Reduktion der Anzahl funktionsfähiger Nephrone unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie sind. So entwickelt sich eine CKD in ihrem natürlichen Verlauf von der Dysfunktion über das meist viele Monate oder Jahre andauernde chronische Nierenversagen letztlich zum Endstadium der Erkrankung der terminalen Niereninsuffizienz oder *End Stage Renal Disease (ESRD)*.^{10,17} Diese Progredienz begründet sich darin, dass die verbliebenen Glomeruli zuerst die Nierenfunktion kompensatorisch über eine intraglomeruläre Drucksteigerung mit resultierender Hyperfiltration aufrecht erhalten.¹⁸ Diese wesentlich durch Angiotensin II vermittelte und häufig durch einen arteriellen Hypertonus verstärkte Hyperfiltration führt über eine erhöhte Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu einer glomerulären Hyperplasie und Hypertrophie. Zudem steigt ebenfalls Angiotensin II vermittelt die Permeabilität der Glomeruli an, was zu einer Proteinurie führt. Durch die nephrotoxische, vor allem proinflammatorisch wirkende und zu oxidativem Stress

Einleitung

führende Wirkung dieser Proteinurie folgt eine progressive Glomerulosklerose, deren Entstehung histologisch große Ähnlichkeit mit der einer Artherosklerose aufweist.^{19,20} Die Glomerulosklerose bedingt eine chronifizierende tubuläre Schädigung, da eine Hypoxie der Tubuli bei gleichzeitig steigendem Sauerstoffbedarf aufgrund von Hyperfiltration und gesteigerter Reabsorption filtrierter Makromoleküle vorliegt. Diese tubuläre Schädigung führt vermittelt über Wachstumsfaktoren und Zytokine zu einer interstitiellen Fibrose, dem geschwindigkeitsbestimmenden Stadium, mit resultierendem Abfall der GFR sowie konsekutiv zur Entwicklung von Schrumpfnieren und damit in letzter Konsequenz zur terminalen Niereninsuffizienz.¹⁹⁻²³ Diese entspricht letztlich dem Versagen der inkretorischen (Sekretion von Hormonen) sowie exkretorischen (Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt) Nierenfunktion und mündet in toxischen Organschäden bedingt durch die Retention harnpflichtiger Substanzen.¹⁰ Das resultierende urämische Syndrom führt ohne NET zum Tod des Erkrankten.¹⁷

Eine CKD kann somit für den Betroffenen sehr weitreichende Folgen haben. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht ob bei bestehender CKD eine Assoziation zwischen diesen Folgen und dem als präventiv angenommenen Faktor physische Aktivität besteht. Diese Arbeit fokussiert dabei auf den kardiovaskulären Bereich, der wie die oben dargestellte Pathogenese zeigt, sehr eng mit dem Krankheitsbild selbst verbunden ist. Dass sich CKD und kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) gegenseitig bedingen und eigenständige Risikofaktoren füreinander darstellen gilt als belegt, wie in Abschnitt 1.2 erläutert wird.

Die progrediente CKD führt wie oben beschrieben zu zahlreichen langfristigen und häufig irreversiblen Folgen. Dies hat insbesondere therapeutische Relevanz, denn eine progressionsverzögernde Therapie muss somit frühzeitig eingeleitet werden, um Erfolge erzielen zu können. Um eine Progressionsverzögerung zu erreichen, ist ein möglichst rasches Erkennen der Entwicklung einer CKD von besonderer Bedeutung. Da Frühsymptome meist nicht existieren, wird die Diagnose häufig verzögert.¹⁰ Vielen Betroffenen ist ihre Erkrankung dementsprechend nicht bewusst, dies zeigt eine US-amerikanische Befragung Betroffener. Diese ergab, dass nur 11,6% der Männer und 5,5% der Frauen mit einer GFR < 60 ml/min und 42% der Befragten mit einer GFR < 30 ml/min von ihrer Erkrankung Kenntnis hatten.⁵ Eine beschleunigte

Identifikation und Diagnosestellung ist Voraussetzung für ein rasches therapeutisches Eingreifen und sorgt letztlich für geringere Therapiekosten bei größerer Patientenzufriedenheit. Die verbesserte Identifikation von Risikopatienten durch die KDIGO-Leitlinie spielt hier eine entscheidende Rolle.¹³

Bei bereits vorliegendem chronischen Nierenversagen ist die konsequente Progressionsverzögerung das zentrale Therapieziel. Aus diesem Grund kommt der Identifikation von Progressions- und Verzögerungsfaktoren in der Therapie der CKD ein besonderer Stellenwert zu. Die präventive, progressionsverzögernde Therapie stützt sich bisher auf ein möglichst nierenschonendes Verhalten durch Vermeidung von Nephrotoxinen, eine Proteinrestriktion sowie eine supportive Therapie der Folgeerkrankungen. Diese Therapie ist im Rahmen einer fachgerechten nephrologischen Anbindung am erfolgversprechendsten.^{24,25} Die vorliegende Arbeit mit der ihr zugrunde liegenden "Pedometerstudie" möchte zu einer Verbesserung dieser Therapie beitragen. Sie befasst sich daher mit der Frage, ob physische Aktivität als präventive Maßnahme einen Einfluss auf drohende kardiovaskuläre Komorbiditäten bei CKD hat und zeigt Möglichkeiten auf, diesen Einfluss therapeutisch zu nutzen. Das große Potential eines solchen präventiven Ansatzes verdeutlicht die Beobachtung, dass durch die Minderung von Übergewicht und Diabetes mellitus, erzielt durch die Verbesserung von Lebensstilfaktoren, sowie eine adäquate Therapie der Hypertension etwa ein Drittel der häufigsten Ursachen der CKD und damit des ESRD in westlichen Ländern verhinderbar wären.²⁶

1.2 Das kardiovaskuläre Risiko bei chronischer Nierenkrankheit

Zwei gesundheitliche Probleme bedrohen das Leben eines CKD Patienten am stärksten. Dies ist einerseits der Krankheitsprogress hin zum ESRD mit Urämie und andererseits der bedrohliche Anstieg des kardiovaskulären Risikos im Verlauf dieser tödlichen Erkrankung.²⁷ Schon 1974 wurde von Lindner et al. beobachtet, dass Patienten mit ESRD eine signifikant höhere Belastung mit kardiovaskulären Krankheiten aufweisen als die Normalbevölkerung.²⁸ Eine Vielzahl aktueller Veröffentlichungen legt heute einen sehr engen Zusammenhang zwischen der Ausbildung kardiovaskulären Komorbiditäten und dem Vorliegen einer CKD nahe. So wurde für Patienten mit CKD unabhängig vom Stadium ihrer Erkrankung bereits eine deutlich gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie auch Gesamtmortalität belegt.²⁹⁻³⁴ Die

Einleitung

oft ausgeprägte Multimorbidität der Betroffenen zeigt sich in Form einer jährlichen Gesamtmortalität von 25% bei NET.⁴ Kardiovaskuläre Ereignisse stellen sowohl bei Patienten mit CKD²⁹, als auch bei ESRD⁴, den häufigsten Mortalitätsgrund dar. So bedingen kardiale Erkrankungen 44% der Todesfälle bei Patienten mit ESRD, wobei etwa 22% dieser Todesfälle auf einen Myokardinfarkt zurückzuführen sind.³⁵ Insgesamt beträgt die CVD bedingte jährliche Mortalität bei ESRD 9%³² und ist damit um das 20 bis 40-fache gegenüber einer nierengesunden Vergleichskohorte gesteigert.³⁶ Aber auch eine milde CKD geht mit einem signifikant gesteigerten CVD-Risiko einher.^{30,34,36-39} Heute gilt es als gesichert, dass Patienten mit eingeschränkter GFR eher an kardiovaskulären Krankheiten versterben, als dass sie das Stadium des ESRD erreichen.³¹ Aus diesen Gründen wird von den entsprechenden Fachgesellschaften empfohlen, jeden Patienten mit CKD, unabhängig davon ob weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Komorbiditäten bestehen, als Hochrisikopatienten für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen einzustufen.^{11,13} Auch ein Statement der American Heart Association zählt Patienten mit CKD zur höchsten Risikogruppe für die Entwicklung einer CVD und fordert dazu auf, dies bei Therapieentscheidungen zu bedenken.³⁰

Die Gründe für die extreme Steigerung des kardiovaskulären Risikos bei CKD werden aktuell kontrovers diskutiert und sind seit Langem Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.²⁹ Letztlich wird jedoch eine multifaktorielle Erklärung der Komplexität der Zusammenhänge am wahrscheinlichsten gerecht werden können. Aus der Beobachtung, dass die Abschätzung des CVD-Risikos bei vorliegender CKD nicht mit dem bei nierengesunden Patienten verwendeten Framingham Risikoscore suffizient möglich ist⁴⁰, kann gefolgert werden, dass diese Risikosteigerung nicht allein auf den "traditionellen" Risikofaktoren einer CVD beruhen kann. Bisher gesichert ist, dass zusätzlich zu diesen die CKD selbst einen starken und unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer CVD und das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse darstellt.^{37,39,41} Dabei konnten Metaanalysen eine unabhängige Assoziation sowohl für einen Abfall der GFR, als auch für eine Zunahme der Proteinurie mit einer Steigerung des CVD-Risikos nachweisen.^{42,43} Bereits aufgrund einer milden renalen Funktionseinschränkung steigt das CVD-Risiko in gleicher Höhe wie bei einem vorliegenden Diabetes mellitus oder durch die Angewohnheit zu Rauchen.^{40,44} Diese

Einleitung

Beobachtungen unterstreichen die Bedeutung einer renalen Funktionseinschränkung hinsichtlich der kardiovaskulären Risikos sehr deutlich. Sowohl die Entstehung als auch die Schwere und das Outcome einer kardiovaskulären Erkrankung wie beispielsweise der KHK wird negativ durch das Vorliegen einer CKD beeinflusst.^{41,45} Dass sich jedoch die Abschätzung des CVD-Risikos mittels der "traditionellen" Risikofaktoren nicht ausreichend durch die alleinige zusätzliche Berücksichtigung der unabhängigen Risikofaktoren Proteinurie und GFR verbessern lässt⁴⁶, kann durch die sogenannten "nicht traditionellen" Risikofaktoren begründet werden. Neben den "traditionellen Risikofaktoren", die insbesondere den Faktoren des metabolischen Syndroms entsprechen, kommen bei CKD noch "nicht traditionelle" Risikofaktoren, Laborwerte welche durch das Vorliegen einer CKD und das urämische Milieu deutlich beeinflusst werden und für welche ein hohes arteriosklerotisches Potential und daher eine Erhöhung des CVD-Risikos ermittelt werden konnte, wie beispielsweise das Bestehen einer Hyperphosphatämie⁴⁷, Hyperhomocysteinämie⁴⁸, eines veränderten Stickstoffmonoxid-Haushalts und das Vorliegen erhöhter Entzündungsmediatoren und Thrombogenitätsfaktoren, hinzu.^{30,49-51}

Nicht geklärt ist jedoch, ob letztlich das Vorliegen einer CKD selbst oder die bei CKD deutlich häufiger vorliegenden Risikofaktoren maßgeblich für das gesteigerte CVD-Risiko sind.³⁰ Da unter den bekannten Risikofaktoren ein größerer Einfluss der "traditionellen" als der "nicht traditionellen" Risikofaktoren auf die CVD bedingte Mortalität angenommen wird, stellt sich die Frage, ob ein gesunder Lebensstil unter anderem durch den Faktor der physischen Aktivität bei Patienten mit CKD das substantiell erhöhte CVD-Risiko senken kann: *„Traditional cardiovascular risk factors had larger associations with cardiovascular mortality than novel risk factors in elderly persons with chronic kidney disease. Future research should investigate whether aggressive lifestyle intervention in patients with chronic kidney disease can reduce their substantial cardiovascular risk.“*⁵² Diesem Ruf nach weiterer Forschung möchte die Pedometerstudie gerne folgen. Sie wird sich daher mit den "traditionellen" Risikofaktoren, besonders denjenigen des metabolischen Syndroms (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen) sowie dem Rauchen beschäftigen und deren Zusammenhang mit der Variable physischer Aktivität herausstellen.

Einleitung

Zu den untersuchten Risikofaktoren im Rahmen der CKD ist zusammenfassend bisher Folgendes bekannt: Zahlreiche Mechanismen der CKD begünstigen eine Hypertonie und steigern deren Prävalenz.⁵³ Die Hypertonie selbst ist Ursache und Folge der CKD und steigert das CVD-Risiko, sowie die kardiovaskuläre Mortalität bereits bei einer milden renalen Funktionseinschränkung.⁵⁴ Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer CKD und dem Auftreten kardiovaskulärer Komorbiditäten.⁵⁵ Weniger eindeutig ist der Zusammenhang zwischen einer CKD und den mit ihr einhergehenden Veränderungen im Fettstoffwechsel. Lipide mit artherogenem Potential werden bei CKD einerseits deutlich erhöht gemessen⁵⁶, andererseits konnte kein signifikanter Zusammenhang insbesondere bezüglich des Gesamtcholesterinspiegels mit dem Auftreten von Komorbiditäten festgestellt werden.⁵⁵ Im Allgemeinen kann bei CKD eine deutlich gesteigerte Prävalenz "traditioneller" Risikofaktoren gegenüber der Normalbevölkerung festgestellt werden.¹¹ Insbesondere war zu belegen, dass gerade das Metabolische Syndrom, dessen Faktoren einen Großteil des CVD-Risikos bedingen, einen wichtigen ursächlichen Faktor bei der Entstehung einer CKD darstellt.^{57,58} Dies entspricht dem allgemeinen Paradigma, dass die Risikofaktoren einer CVD oft zugleich auch Risikofaktoren der CKD darstellen. Diesem Paradigma entsprechend sind CVD und CKD die Folge der gleichen zugrundeliegenden Störungen und Risikofaktoren.²⁷ Hieraus lässt sich folgern, dass bereits in frühen Stadien einer CKD auch eine CVD existiert und dass eine Reduktion der gemeinsamen Risikofaktoren in den Frühstadien einer CKD eine Möglichkeit zur Reduktion der CVD bei CKD darstellt. Maßnahmen, die zur Reduktion des CVD-Risikos beitragen, sollten demnach auch bei Personen mit CKD erfolgreich einzusetzen sein.²⁷ Eine solche Maßnahme stellt die physische Aktivität dar, ihr Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko bei CKD ist bisher aber noch nicht hinreichend untersucht. Die vorliegende Dissertation wird sich deshalb dieser Forschungslücke widmen.

Zudem werden in der Pedometerstudie auch die klinischen Folgen der Steigerung des CVD-Risikos untersucht. Hierzu wurden vier Komorbiditäten zur Untersuchung ausgewählt, denen ihr pathogenetischer Ursprung, eine bei CKD besonders ausgeprägt vorliegende Gefäßschädigung³⁰, gemein ist. Untersucht wurden die vier Komorbiditäten pAVK, Schlaganfall, KHK und Herzinsuffizienz. Für diese

Komorbiditäten konnte in der Literatur bereits eine gesteigerte Prävalenz bei CKD gezeigt werden.^{39,44} Die Untersuchung kardiovaskulärer Komorbiditäten ist insbesondere aus dem Grund wichtig, da eine entwickelte CVD selbst wieder zur Verschlechterung einer CKD beitragen kann. Hier ist zum Beispiel das Kardio-Renale-Syndrom bei Herzinsuffizienz zu bedenken. Der Einfluss einer Herzinsuffizienz auf die Nierenfunktion wird besonders deutlich, wenn die Nierenfunktion bei Gebrauch eines linksventrikulären Assist-Device schlagartig wieder ansteigt.⁵⁹ Die Pedometerstudie wird auch den Einfluss physischer Aktivität auf die Prävalenz dieser Komorbiditäten bei CKD untersuchen.

1.3 Theoretischer Hintergrund zum Thema physische Aktivität

Der Nutzen von Aktivität:

Physische Aktivität hat sowohl therapeutische als auch präventive Effekte und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Erhaltung und Wiedererlangung von Gesundheit.^{60,61}

Der physischen Aktivität kommt sowohl bei der Vermeidung als auch bei der Rehabilitation von Krankheiten wie CVD, Schlaganfall, Adipositas, Diabetes mellitus, Osteoporose, Rückenschmerzen und verschiedenen Krebsarten eine bedeutende Rolle zu.⁶² Physische Aktivität stärkt nachweislich den aktiven und passiven Bewegungsapparat, verdichtet die Knochenmasse, hilft das Körpergewicht zu kontrollieren und ist in der Lage die Lebensqualität, Selbstsicherheit und das Selbstwertgefühl sowie die Resilienz gegenüber dem Faktor Stress zu steigern.⁶³⁻⁶⁵

Der Zunahme der Inaktivität hingegen wird im Umkehrschluss der Anstieg der Prävalenz von CVD, Diabetes mellitus und Krebs sowie deren Risikofaktoren und damit die Hauptverantwortung für rund 21-25% der Brust- und Kolonkarzinome, 27% der Diabetes-Erkrankungen und etwa 30% der ischämischen Herzerkrankungen zugeschrieben.⁶³

Definition der physischen Aktivität:

Entsprechend der wissenschaftlichen Definition wird unter der physischen Aktivität, synonym körperliche Aktivität, jede körperliche Bewegung verstanden, die durch die Skelettmuskulatur produziert wird und den Energieverbrauch über den Grundumsatz anhebt.⁶² Der Hauptbeitrag kommt dabei aus der alltäglichen Aktivität, die

Körperbewegungen wie Gehen, Radfahren, Treppensteigen, Hausarbeit und Einkaufen umfassen, wobei darin vieles eingeschlossen wird, was Teil zufälliger Routinetätigkeit ist.⁶⁶ Im Rahmen der Pedometerstudie wird diese Form der alltäglichen Aktivität objektiviert. Da ein Großteil dieser Aktivität in Form von Schritten geleistet wird, bietet sich die tägliche Schrittzahl als objektives Maß an. Im Rahmen dieser Dissertation wird daher die alltägliche Laufleistung unter dem Begriff physische Aktivität verstanden.

Die physische Aktivität bei ESRD:

Johansen et al. (2000) gelang es in einer Accelerometer (objektiv) und Fragebogen (subjektiv) basierten Studie zu zeigen, dass Dialysepatienten eine deutlich eingeschränkte Aktivität aufweisen. Auch im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden aber inaktiven Personen konnte ein geringeres Aktivitätsniveau bestimmt werden. Die Aktivitätsunterschiede dieser beiden Gruppen wurden mit steigendem Alter zunehmend deutlicher.⁶⁷ Ein Teil dieses Effektes kann durch die Vielzahl häufig vorliegender CKD-assoziiierter chronischer Krankheiten sowie durch die mit diesen einhergehenden physischen Beeinträchtigungen und bei Personen im ESRD auch durch die Dialysetherapie selbst erklärt werden. Dass der Beginn einer Dialysetherapie sich negativ auf die Restaktivität auswirkt, zeigten Tamura et al. (2009). Sie untersuchten an 3702 älteren, pflegebedürftigen Probanden den Verlust der alltäglichen Aktivität im ersten Dialysejahr. Nach 12 Monaten Dialyse konnten lediglich 13% der Probanden ihr Funktionslevel im Vergleich zur Zeit vor der Dialyse beibehalten, wohingegen 58% der Probanden bereits im Laufe dieser Zeit verstarben.⁶⁸ Noch deutlicher wird der sich hier abzeichnende Zusammenhang zwischen gesteigerter Morbidität und letztlich Mortalität und dem Vorliegen eines geminderten Aktivitätsniveaus in einer Studie von O'Hare et al. (2003). Diese Studie zeigte an 2837 Dialysepatienten unterschiedlichen Alters, dass nach dem ersten Behandlungsjahr eine Ein-Jahres-Mortalität von 11% bei inaktivem Verhalten vorliegt, wohingegen die Ein-Jahres-Mortalität in einer aktiven Vergleichsgruppe in dieser Zeit bei 5% lag. Diese Beobachtung zeigte sich auch nach Adjustierung einer Vielzahl klassischer Einflussfaktoren noch signifikant. Die Autoren schlossen hieraus, dass Inaktivität bei Dialysepatienten einen unterschätzten, aber dennoch ebenso wichtigen Risikofaktor darstellt wie viele andere bereits etablierte

Risikofaktoren.⁶⁹ Eine erhebliche Mortalitätssteigerung bei Dialysepatienten aufgrund reduzierter Aktivität, gemessen mittels des SF-36 PCS Fragebogens, wurde 2003 von Knight et al. an 14815 Probanden bestätigt. Auch nach Adjustierung des Alters, sowie zahlreicher weiterer Einflussfaktoren konnte eine deutliche Steigerung der Ein-Jahres-Mortalität aufgrund eines geringeren Aktivitätsniveaus festgestellt werden.⁷⁰

Diese Beobachtungen verdeutlichen, dass zum einen die Aktivität von Patienten mit ESRD aufgrund ihrer Erkrankung und der nötigen Therapie gemindert wird und zum anderen die geminderte Aktivität eine gesteigerte Mortalität bedingt. Aktivität und CKD bilden folglich einen Circulus vitiosus, dem eventuell eine Aktivitätssteigerung entgegen wirken könnte.

Die Hintergründe der CKD-assoziierten Aktivitätsminderung sind noch nicht geklärt und Gegenstand der aktuellen nephrologischen Forschung. Eine wichtige Rolle kommt dabei neben den vornehmlich kardiovaskulären Komorbiditäten einer bei CKD häufig auftretenden Muskelatrophie zu. So existieren vor allem bei fortgeschrittener CKD eine Vielzahl an Faktoren welche zu einer Muskelatrophie führen: Eine höhere Hospitalisationsrate mit verlängerten Liegezeiten, generelle Inaktivität, ein bestehendes Vitamin D-Defizit, Androgen- und Erythropoetinmangel, eine metabolische Azidose, eine systemische Inflammation, eine verminderte Nährstoffzufuhr durch Proteinrestriktion sowie die urämische Myopathie und Neuropathie.^{71,72}

In einer MRT-basierten Studie gelang es Johansen et al. (2003) morphologische Korrelate der Muskelatrophie, sowie eine Zunahme nicht kontraktiles Gewebes innerhalb von Muskelkompartimenten der unteren Extremität bei Dialysepatienten, zu zeigen. Für die verbliebenen Muskeln wurden hierbei jedoch keine signifikanten Funktionseinbußen festgestellt, sodass keine Verschiebung des Verhältnisses von Muskelquerschnitt zu Muskelstärke vorlag.⁷³ Eine Steigerung der physischen Aktivität, zum Beispiel durch gezieltes Muskeltraining, sollte demnach zu einer Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit beitragen können.

Körperliches Training bei ESRD:

Die physische Aktivität rückt in den Fokus der nephrologischen Forschung und Therapie und wird bereits in vielen Studien zum ESRD miterfasst. In den letzten 35 Jahren wurden über 500 Publikationen veröffentlicht, die eine Vielzahl an positiven

Effekten einer Aktivitätssteigerung auf die Entwicklung und den Verlauf einer fortgeschrittenen CKD belegen. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2005 zeigt, dass dem ESRD bedingten Aktivitätsverlust erfolgreich mit physischem Training während der Dialysezeit entgegen gewirkt werden kann. Aufgrund der zahlreichen positiven physischen, funktionalen und psychologischen Effekte kam diese Studie zu dem Schluss, dass körperliches Training fester Bestandteil der Therapie des ESRD sein müsse.⁷⁴ Bezüglich des Zeitpunkts und der Art und Weise einer solchen Aktivitätsintervention bei ESRD gilt, dass die besten Effekte bezüglich der Trainingsausdauer und der Belastungsgrenze im Rahmen eines ambulanten, dreimal wöchentlich an dialysefreien Tagen besuchten Programms zur renalen Rehabilitation erreicht werden können. Ebenfalls als sehr gut geeignet erwies sich ein Training während der Hämodialyse. Eine deutlich geringere Effektivität zeigte ein moderates nicht überwacht Heimtraining.⁷⁵ Zusammenfassend trägt somit jede Form der Aktivitätssteigerung zu einer Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit bei, wobei sich eine objektive Kontrolle als nützlich erweist.

Da jedoch nur eine Minderheit der CKD-Patienten in Deutschland die ihnen durch körperliche Betätigung gegebenen Möglichkeiten nutzen konnte, in Ermangelung von angepassten Rehabilitationssport-Angeboten, wurde im Jahr 2002 zur Förderung des Rehabilitationssports bei CKD die ReNi (Deutsche Gesellschaft Rehabilitationssport für chronisch Nierenkranke e.V., siehe auch www.reni-online.de) gegründet. Diese ermöglicht durch die Gründung eines Reha-Sport-Netzwerkes die Abstimmung des Rehabilitationssports auf die besonderen Bedürfnisse von CKD Patienten. Sie fördert über dies hinaus auch die weitere Forschung, trägt Publikationen zusammen und verbreitet die hieraus gewonnenen Erkenntnisse bei Betroffenen, betreuenden Ärzten sowie auch bei den Kostenträgern und Verbänden.

Die physische Aktivität in früheren Stadien der CKD:

Die Zusammenhänge von Aktivität und Nierenfunktion bei Patienten mit weniger stark fortgeschrittener CKD sind hingegen weniger umfassend untersucht worden.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse diesbezüglich fasst eine Übersichtsarbeit von Johansen & Painter 2012 zusammen.⁷² Demnach entwickelt sich die physische Einschränkung ähnlich wie auch die kardiovaskuläre Belastung dieser Patienten bereits

Einleitung

früh im Laufe der Krankheitsentwicklung. In der "*Heart and Soul Study*" konnte nachvollzogen werden, dass die körperliche Leistungsfähigkeit zwar schon ab einer eGFR von 60-90 ml/min nachweisbar reduziert ist, die Probanden aber bis zu einem Abfall der eGFR unter 60 ml/min keine wesentliche Beeinträchtigung im Alltag bemerken.⁷²

Zwei größere Studien, zum einen an 120 Probanden (CKD Stadium 2 - 4) und zum anderen an 1094 Probanden (eGFR $45,7 \pm 13$ ml/min/173 m²) zeigen, dass auch in diesem Stadium der CKD bereits eine deutliche Minderung der physischen Leistungsfähigkeit, gemessen mit Hilfe des SF-36 PCS Fragebogens, vorliegt und von den Probanden auch als eine solche empfunden wird. Die physische Leistungsfähigkeit dieser Probanden ist zusammenfassend umso geringer, je stärker die eGFR gemindert ist und je weniger gelegentliche physische Anstrengung von den Probanden berichtet wird. Verglichen mit der Normalbevölkerung ist demnach die Leistungsfähigkeit bei milder CKD deutlich geringer, jedoch immer noch signifikant höher als bei Probanden im ESRD. Verglichen mit Hypertonikern ohne CKD schnitten die Probanden jedoch wesentlich schlechter ab als ihre Vergleichsgruppe (Fassett R.G. 2009, Unruh M. 2004 und Kusek J.W. 2002 zitiert nach Johansen 2012⁷²). Eine stark positive Korrelation der physischen Aktivität mit der Nierenfunktion konnte für Probanden im CKD-Stadium 4 - 5 auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Hämoglobingehalt bereits nachgewiesen werden.⁷⁶

Durch sonst vornehmlich im geriatrischen Assessment angewendete Funktionstests wie den 6-Minuten-Gehtest, die Messung der Gehgeschwindigkeit, den get-up-and-go Test, den sit-to-stand Test sowie die maximale Griffstärke, konnte die CKD bedingte Einschränkung der physischen Leistungsfähigkeit zudem objektiviert werden.^{77,78} Eine Metaanalyse zeigt, dass auch bei milder CKD die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max), ein objektives Maß der Ausdauerleistungsfähigkeit, auf bis zu 50% des Normalwertes herabgesetzt sein kann. Eine derartig herabgesetzte Ausdauerleistungsfähigkeit bedeutet für die Betroffenen, dass schon alltägliche Dinge wie die Hausarbeit oder der tägliche Einkauf deutlich beschwerlicher sind.⁷²

Zusammenfassend ist somit schon früh im Verlauf einer CKD von einer bisher nicht direkt nachvollzogenen Einschränkung der physischen Aktivität auszugehen.

Körperliches Training in früheren Stadien der CKD:

Durch physisches Training kann die Leistungsfähigkeit von CKD-Patienten effektiv und in kurzer Zeit sehr positiv beeinflusst werden. Es gelang zu belegen, dass die Muskelmasse durch physisches Training binnen 12 Wochen gesteigert werden kann, obwohl eine Proteinrestriktion auf 0,6 g/kg/d eingehalten wurde. Auch positive Effekte auf die GFR und den Hämatokrit konnten in diesem Rahmen festgestellt werden.^{79,80}

Dass eine wöchentliche Aktivitätszeit von 150 Minuten, gemessen anhand eines Fragebogens, bei Probanden mit einer eGFR zwischen 15-59 ml/min die jährliche Abnahme der eGFR von 9,6% auf 6,2% senken kann, konnte 2014 an 256 Probanden über ein Follow-up von 3,7 Jahren gezeigt werden. Zudem führte hier jede weitere Stunde wöchentlich geleisteter physischer Aktivität zu einer darüber hinausgehenden Verlangsamung des Verlustes der Nierenfunktion um 0,5%.⁸¹ Alleine durch Laufen, die beliebteste Form der physischen Aktivität bei Patienten im CKD Stadium 3 - 5, kann eine signifikante Reduktion des Risikos eine Nierenersatztherapie zu benötigen und zudem auch eine signifikante Reduktion der Mortalität erreicht werden. Diese Effekte sind dabei unabhängig von Alter, Nierenfunktion und vorliegenden Komorbiditäten und zudem um so ausgeprägter, je häufiger Aktivitätsphasen berichtet werden.⁸²

Der Nutzen physischer Aktivität überwiegt dabei bedeutend gegenüber den damit verbundenen Risiken.⁷² Zur Vorbeugung unerwünschter Zwischenfälle ist jedoch eine ärztliche Beratung bezüglich der Kontraindikation von NSAR bei Schmerzzuständen vor Beginn einer Aktivitätssteigerung ratsam.⁸³

Bezüglich Empfehlungen über Dauer, Häufigkeit und Art der benötigten physischen Aktivität kann bisher nur auf Empfehlungen der *American Heart Association* für jüngere Personen mit funktioneller oder chronisch signifikanter Einschränkung zurückgegriffen werden, diese empfiehlt mindestens 30 Minuten tägliche aerobe Aktivität und an mindestens zwei Wochentagen leichte muskelstärkende Aktivität.⁸⁴

Von vielen Autoren wird aufgrund der dargestellten Evidenz eine feste Implementierung physischer Aktivität in die Therapie der chronischen Nierenkrankheit gefordert. Die Einführung eines Assessments der Aktivität, eine Empfehlung zu mehr Aktivität im Arzt-Patienten Gespräch sowie die Informationsvermittlung sind wichtige Therapiekonzepte bei CKD.⁷² Eine effektive Möglichkeit Betroffene zu mehr physischer Aktivität zu motivieren wäre es, ihnen ein Selbst-Monitoring an die Hand zu

geben. In diesem Rahmen könnte sich das Zählen der an einem Tag zurückgelegten Schritte mit Hilfe von Pedometern, auch Schrittzähler genannt, als sehr nützlich erweisen.⁸⁵ Diese wurden auch in der vorliegenden Studie zur Erhebung verwendet.

Einfluss physischer Aktivität auf das kardiovaskuläre Risiko bei CKD:

Wie unter 1.2 dargestellt, gehören Patienten mit CKD zur Hochrisikopopulation im Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Welchen Einfluss physische Aktivität jedoch auf die kardiovaskulären Risikofaktoren oder Komorbiditäten dieser Hochrisikopatienten hat ist noch relativ ungeklärt. Aufgrund der zahlreichen CKD-induzierten kardiovaskulären Risikofaktoren ist jedoch nicht anzunehmen, dass bedenkenlos alle für die Normalpopulation geltenden, seit Langem bekannten und allseits anerkannten positiven Effekte physischer Aktivität auf die CKD-Population übertragen werden können.

Patienten mit CKD profitieren nach operativer Anlage eines Koronarbypasses deutlich von einem kardiovaskulären Rehabilitationsangebot.⁸⁶ Aus dieser Beobachtung ist ein positiver Effekt von Aktivität auf das kardiovaskuläre Risiko bei CKD ableitbar.

Eine Untersuchung an 72 Probanden im CKD-Stadium 3-4 zeigt, dass durch eine einjährige Steigerung der körperlicher Aktivität eine deutliche Verbesserung der physischen Konstitution, eine signifikante Steigerung der kardiorespiratorische Funktion, eine signifikante Gewichtsreduktion, eine signifikante Steigerung der diastolischen Herzfunktion sowie eine (2011 bereits vorbeschriebene) Reduktion des arteriellen Widerstandes zu erreichen ist.^{87,88} Keine Verbesserungen ergaben sich in dieser Studie jedoch bezüglich der systolischen Herzfunktion, des Lipidstoffwechsels und des Blutdrucks.⁸⁷

Bezüglich des Blutdrucks liegen kontroverse Ergebnisse vor, manche Studien berichten eine Senkung des Blutdrucks mit einem ebenso schnellen erneuten Anstieg nach Aktivitätsbeendigung⁸⁹, wohingegen bei einer Vielzahl anderer Studien kein Effekt bezüglich des Blutdrucks bei CKD beobachtet werden konnte.^{87,88,90}

Studienergebnisse bezüglich des Effektes von Aktivität auf den häufig vorhandenen Risikofaktor Diabetes mellitus liegen bei einer CKD-Population bisher nicht vor. In vielen der oben genannten Studien wurde aber eine Verbesserung der anthropometrischen Daten, eine Gewichtsreduktion sowie eine Zunahme der

Einleitung

Muskelkraft und Muskelarbeit, beschrieben.⁸⁷ Für nierengesunde Personen gilt, dass aktive Personen ein 33-50% geringeres Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 haben⁹¹ und dass durch physische Aktivität die Krankheitsprogression verhindert oder zumindest hinausgezögert werden kann.⁹² Bei einem manifestem Diabetes mellitus trägt Aktivität dazu bei, den Blutzuckerspiegel zu regulieren und ist entsprechend der Deutschen Diabetes-Gesellschaft fester Bestandteil einer leitliniengerechten Therapie.⁹³

Die systemische Inflammation, ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor bei CKD, kann durch physisches Training nach lediglich 12 Wochen signifikant gebessert werden.⁹⁴ Ebenfalls gebessert werden kann der oxidative Stress, ein Vaskulopathie auslösender Faktor bei CKD.^{95,96}

Auch der Fettstoffwechsel unterliegt den Effekten physischer Aktivität. Im Rahmen einer kardiologischen Rehabilitationstherapie wurde festgestellt, dass bei Patienten mit einer eGFR von $47,5 \pm 11,6$ ml/min eine einmal wöchentliche Aktivitätsintervention, 30 Minuten Laufen und 30 Minuten Training am Fahrradergometer, eine signifikante Modifikation des Lipidmetabolismus bewirkt. In der Interventionsgruppe wurde nebst einem signifikanten Anstieg der eGFR auch ein signifikanter Anstieg des HDL auf Normwerte sowie ein signifikanter Zusammenhang dieser Faktoren mit der signifikant gesteigerten kardiopulmonalen Funktion bei gleichzeitiger ebenfalls signifikanter Regredienz der LDL- und TGL-Werte in den jeweiligen Normbereich beobachtet. Auch in dieser Studie zeigte sich kein Effekt bezüglich der Hypertonie.⁹⁷

In Zusammenschau der vorliegenden Evidenz ist anzunehmen, dass sich physische Aktivität auch bei einer milden bis moderaten Einschränkung der Nierenfunktion positiv auf die sogenannten "traditionellen" Risikofaktoren auswirken könnte. Die Prävalenz CVD bedingter Komorbiditäten sowie die Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren sollten somit bei physisch aktiveren Personen mit CKD geringer sein als in einer weniger aktiven Vergleichsgruppe mit gleicher renaler Einschränkung. Aus dieser Annahme leitet sich die Hypothese dieser Dissertation ab. Ein objektiver Beleg dieser Annahme ist das Ziel dieser Dissertation (siehe 1.5).

1.4 Theoretischer Hintergrund zur Aktivitätsmessung mittels Pedometer

Zur Messung des Effekts physischer Aktivität in einer Studienpopulation sollte ein möglichst objektives Messverfahren genutzt werden.⁹⁸ Viele der oben dargestellten Ergebnisse sind unter Verwendung von Fragebögen, Interviews oder anderen weniger objektiven, einem deutlichen Bias unterliegenden⁹⁸ Formen des Selbstreports ermittelt worden. Bereits gezeigt werden konnte, dass eine objektive Erhebung jedoch andere, teilweise sehr differente Resultate ergibt als ein Selbstreport.⁹⁹ Heute stehen für eine objektive Messung des Parameters physische Aktivität präzise, gut handhabbare und zudem wissenschaftlich bereits etablierte und standardisierte technische Instrumente in Form von Pedometern zur Verfügung.^{98,100} Diese ermitteln objektiv die Schrittzahl und werden daher auch Schrittzähler genannt. Obgleich Pedometer, im Gegensatz zu Accelerometern, nicht direkt die Intensität von Aktivität messen können¹⁰⁰, korrelieren ihre Messungen stark positiv mit der beobachteten Aktivitätszeit und entsprechend negativ mit der Inaktivitätszeit.¹⁰¹ Sie sind im Vergleich zu anderen objektiven Messsystemen bedienungsfreundlicher, preiswerter und somit praktikabler für den großflächigen klinischen, oft ambulanten Studieneinsatz.¹⁰² Dass Pedometer zudem ein valides Messinstrument darstellen, zeigt sich daran, dass die mit ihnen gemessenen Werte gut mit denen der an sich umfassenderer dokumentierenden, aber impraktikablen Accelerometer korrelieren.^{101,103} Zudem zeigen Ergebnisse aus Studien, die Pedometer verwendet haben, eine wesentlich höhere Validität und Reliabilität sowie eine stärkere Assoziation mit etablierten Determinanten physischer Aktivität als Ergebnisse, die mit Fragebögen zum Selbstreport erzielt wurden.¹⁰³ Auch die bessere wissenschaftliche Verwertbarkeit und Anschaulichkeit der Ergebnisse sprechen deutlich für den Gebrauch dieser Messinstrumente.¹⁰³ Für die Verwendung eines Pedometers im Gegensatz zu derzeit ebenfalls erwerbbaaren Schrittzählerprogrammen zur Installation auf einem Smartphone spricht zum einen, dass Pedometer im Gegensatz zu diesen keine Strahlenbelastung emittieren und zum anderen, dass Pedometer auch im recht hohen Alter des Probandenkollektivs dieser Studie leicht zu bedienen sind. Dass Pedometer heute ein adäquates und wissenschaftlich akzeptiertes Mittel darstellen, zeigt zudem auch die zunehmende Verwendung dieser Geräte im Rahmen von Studien.^{85,98} Für die Pedometerstudie zeichnen sich Pedometer besonders aus, da sie es ermöglichen, die

Einleitung

alltägliche Aktivität auch in kürzeren Intervallen objektiv und exakt zu ermitteln.⁹⁸ Die Interpretation von Schrittzahlmessungen wird dabei generell durch eine 2004 von Tudor-Locke ermittelte Einteilung der Schrittwerte in fünf Aktivitätskategorien ermöglicht.¹⁰⁴

Da die Anzahl der Messtage jedoch einen nicht unerheblichen Einfluss auf die erhobenen Schrittzahlwerte hat, ist die Auswahl eines geeigneten Beobachtungszeitraumes wichtig.¹⁰⁵ Bisherige Studien bei CKD-Patienten wenden Pedometer oft entweder nur sehr kurz oder aber über mehrere Wochen an. Kang et al. ermittelten, dass bereits eine Erhebung über 5 aufeinanderfolgende Tage die jährliche Aktivität sehr gut widerspiegelt.¹⁰⁵ Einwöchige Aktivitätserhebungen im Alltag wurden bereits erfolgreich im Rahmen von Untersuchungen mit anderen Erkrankungen durchgeführt.¹⁰⁶ Clemes et al. 2012 gelang es zu zeigen, dass Pedometer bei ihrem Träger durch das Wissen um die durchgeführte Messung der physischen Aktivität, diese positiv beeinflussen können. Diese sogenannte Reaktivität haben Clemes et al. durch eine zweiwöchige Messung der Schrittzahl pro Tag nachweisen können. Hierbei fällt auf, dass die Schrittzahl pro Tag während der ersten Woche signifikant höher ist als während der zweiten Woche, wobei an den ersten drei Tagen die positive Abweichung besonders auffällig ist. Des Weiteren ist auch eine Abnahme der täglichen Schrittzahl während der Messzeit festzustellen.¹⁰⁷ Auf Grundlage dieser Daten beträgt die Beobachtungszeit der Pedometerstudie 13 aufeinanderfolgende Tage. Da die Reaktivität besonders in den ersten drei Studientagen sehr ausgeprägt ist,¹⁰⁷ wird in dieser Studie nicht der Mittelwert der gesamten 13 Beobachtungstage zur Auswertung herangezogen, sondern nur derjenige der letzten 10 Beobachtungstage. Dies wird den Versuchsteilnehmern zuvor nicht mitgeteilt. Diese Korrektur wurde nötig, da eine Aufklärung der Probanden über die Funktion des Messinstrumentes erfolgte und diese somit nicht mehr voll verblendet sein konnten. Um den Effekt der Reaktivität weiter zu minimieren wurde zudem das Display der Pedometer abgeklebt, diese Verblindung soll vor einer in der Literatur beschriebenen sonst vorhandenen Motivationssteigerung der Versuchsteilnehmer effektiv schützen und so falsch hohe Messwerte vermeiden.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Dass Pedometer nicht nur sehr gute Messinstrumente der physischen Aktivität darstellen, sondern auch der Motivation zur Steigerung dieser dienen, gilt bereits als gesichert. So gelang es Marshall et al. 2007 zu zeigen, dass Studienteilnehmer, die

Einleitung

während der Messung die erreichte Schrittzahl ablesen können, eine signifikant gesteigerte Aktivität, etwa 400 Schritte pro Tag, gegenüber verblindeten Studienteilnehmern zeigen.¹⁰⁹ Bravata et al. 2007 führte in einem Review weitere Beobachtungen zusammen und analysierte dafür 18 Beobachtungsstudien und 8 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 2767 Teilnehmern. In den RCTs lag die tägliche Schrittzahl der mit einem Pedometer ausgestatteten Probanden signifikant, im Mittel 2491 Schritte, höher als in der Kontrollgruppe. Auch in den betrachteten Beobachtungsstudien lag die Schrittzahl der Pedometergruppe um fast 2200 Schritte im Mittel höher. Insgesamt ergibt sich in dieser Studie eine durch das Pedometer bedingte Aktivitätssteigerung von 26,9%. Hierbei stellte sich heraus, dass Zielwertvorgaben wie die heute oft zitierte Anzahl von 10.000 Schritten täglich einen wichtigen Prädiktor für eine Aktivitätssteigerung durch die so hervorgerufene Motivation darstellen. Des Weiteren konnte diese Studie zeigen, dass durch die Aktivitätssteigerung eine signifikante Senkung sowohl des BMI, als auch des systolischen Blutdrucks erreicht werden konnte.⁸⁵

Diese Beobachtungen stärkten die Rolle des Pedometers in der Prävention. So empfiehlt das amerikanische Gesundheitsministerium den Einsatz von Pedometern zur Motivationssteigerung, um den sich ergebenden präventiven Effekt bezüglich inaktivitäts-getriggelter Krankheitsbilder zu nutzen.^{110,111} Dass diese Entwicklung auch für Europa gilt, zeigen Initiativen wie die der deutschen Herzstiftung. Hier wurde ein Schritt Wettbewerb durch die Ausgabe von Pedometern an die Mitarbeiter erfolgreich genutzt um die Aktivität dieser Mitarbeiter zu fördern.¹¹² Auch der gegenwertig zunehmende Trend des aktiven Selbstreports physischer Leistungsbereitschaft im Rahmen sozialer Netzwerke ist in dieser Hinsicht sehr positiv zu bewerten. So werden erbrachte physische Leistungen heute oft mit Hilfe von Fitness-Apps aufgezeichnet und dann in sozialen Netzwerken geteilt.

Festzuhalten bleibt, dass sich bei Personen mit einem gesteigerten Krankheitsrisiko für bestimmte Krankheitsbilder wie Adipositas, Hypertonie, Typ 2-Diabetiker mit inaktivem Lebensstil, KHK und Krebs durch den Einsatz von Pedometern eine effektive Steigerung der physischen Aktivität bis hin zu einem gesunden Lebensstandard erreichen lässt und diese daher entscheidend zur Förderung der gesellschaftlichen Gesundheit beitragen können.¹⁰⁰

1.5 Zielsetzung des Forschungsvorhabens

Nierenkranke Patienten versterben häufig bereits aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bevor sie das Stadium eines ESRD erreichen.³¹ In der Literatur liegen Hinweise darauf vor, dass die physische Aktivität von CKD-Patienten deutlich eingeschränkt ist.⁷² Der präventive Effekt physischer Aktivität bezüglich des kardiovaskulären Risikos in der Normalbevölkerung ist allgemein bekannt.⁶¹ Ob dieser präventive Effekt hingegen auch bei einer bestehenden milden bis moderaten CKD mit ihren diversen Einflüssen²⁹ auf das kardiovaskuläre System ausreichend stark ist, um in dieser Population klinische Relevanz zu besitzen, ist bisher nicht hinreichend untersucht worden.

Die vorliegende Dissertation untersucht daher anhand der prospektiven klinisch-experimentellen Pedometerstudie folgende Hypothese:

Physische Aktivität weist auch bei Vorliegen einer milden bis moderaten CKD einen protektiven Effekt bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten auf.

a. Je geringer die objektiv gemessene Aktivität ist, desto häufiger und ausgeprägter liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten vor.

b. Die untersuchten quantitativen kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren negativ mit der mittleren täglichen Schrittzahl.

c. Patienten mit vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten weisen eine signifikant geringere mittlere tägliche Schrittzahl auf als diejenigen ohne diese Faktoren.

d. Je geringer die objektiv gemessene Aktivität ist, desto größer ist die Chance an kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten zu leiden. Die mit einer höheren physischen Aktivität einhergehende kardiovaskuläre Risikoreduktion ist unabhängig von den Faktoren Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Anstellung.

Durch die Untersuchung dieser Hypothesen können kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten identifiziert werden, die mithilfe physischer Aktivität auch bei diesem Patientenkollektiv positiv beeinflusst werden können.

2 MATERIAL UND METHODEN

Im Folgenden wird die Methodik der "Pedometerstudie", die als Substudie der Dachstudie "GCKD-Studie" konzipiert wurde, erläutert. Nebst dem Vorgehen der vorliegenden Untersuchung werden daher im nächsten Abschnitt die relevanten Aspekte der Methodik der Dachstudie vorgestellt.

2.1 Die GCKD-Studie

Die *German Chronic Kidney Disease - Study* (GCKD-Studie) ist eine nationale multizentrische prospektive observierende Kohortenstudie unter der Leitung von Kai-Uwe Eckardt (Universität Erlangen-Nürnberg). Ziel dieser groß angelegten Studie ist es, das Verständnis des Fortschreitens der Niereninsuffizienz zur *End Stage Renal Disease* (ESRD) im Hinblick auf hierfür wichtige Marker, Umwelt- und auch genetische Faktoren durch deren Identifikation und Validierung zu erweitern, sowie auch die in vielen Studien belegte unverhältnismäßig hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Patienten mit Niereninsuffizienz nachzuvollziehen.²⁹⁻³¹ Des Weiteren soll der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren einer CKD und dem Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen herausgearbeitet werden. Auch werden die Konsequenzen der CKD auf die Gesundheitssituation, die nicht CVD bedingte Sterblichkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen, beurteilt. Zusätzlich werden die mit einer CKD einhergehenden Komplikationen ermittelt, um dadurch das Verständnis der zu Grunde liegenden Pathophysiologie zu verbessern. Durch den Vergleich der Studienpopulation mit der Normalbevölkerung möchte die GCKD-Studie neue Risikofaktoren und Marker für die Entwicklung einer CKD identifizieren. Durch die Erarbeitung neuer Progressions- und Risikofaktoren trägt die GCKD-Studie dazu bei, das Verständnis der Pathogenese und Progression der CKD grundlegend zu erweitern. Auf lange Sicht soll dies die Frühdiagnose, Prognose, Prävention und individuelle Therapie dieser Patientengruppe grundlegend verbessern.³ Die "Pedometerstudie" als Substudie soll einen Beitrag zur Erreichung dieser Ziele leisten. Deutschlandweit wurden im Laufe von zwei Jahren 5000 kaukasische Studienteilnehmer in die GCKD-Studie eingeschlossen. Der Probandeneinschluss, sowie auch die Follow-up-Visiten, wurden durch ein Netzwerk bestehend aus einer

Material und Methoden

Vielzahl niedergelassener Nephrologen und neun universitären nephrologischen Regionalzentren (siehe Anhang Tabelle 17), unter Leitung des Studienzentrums in Erlangen-Nürnberg, realisiert. In jeder Region wurden durchschnittlich 550 Probanden aus den Niederlassungen und den jeweiligen Tageskliniken der Universitätskliniken rekrutiert. Die Studienzentren informierten die regionalen Fachärzte der Nephrologie über die geplante Studie und begleiteten die teilnehmenden Praxen während des gesamten Studienverlaufs vor Ort. Die Fachärzte wählten aus ihrem Patientenstamm einige Patienten den Einschlusskriterien entsprechend aus und erbaten deren Einverständnis zur Studienteilnahme.³

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die hierfür benötigten Daten wurden vom betreuenden Facharzt bereits vor der Baselinevisite im Rahmen eines Screenings erhoben und die Probanden wurden dann in die GCKD-Studie aufgenommen. Im Anschluss folgte eine gemeinsame Baselinevisite der Probanden mit dem betreuenden Facharzt und einem Mitarbeiter des jeweiligen Regionalzentrums. Im Rahmen dieser Baselinevisite wurden die Baselinedaten erhoben und den Probanden die Teilnahme an der Pedometerstudie angeboten. Die Baselinevisite entspricht somit dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses in die Pedometerstudie. Für die Pedometerstudie wurden ausschließlich die im Rahmen dieser Baselinevisite erhobenen Daten genutzt. Die zeitliche Abfolge des Screenings und der Baselinevisite erklärt die Abweichung des maximalen Alters um maximal ein Jahr, sowie die Unterschiede der sich unter Umständen rasch ändernden eGFR.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der GCKD-Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• kaukasische Rasse• Alter von 18 bis 74 Jahren• eGFR:<ul style="list-style-type: none">30-60 ml/min/1,73m² oder> 60 ml/min/1,73m² bei bestehender Albuminurie/Proteinurie definiert als:<ul style="list-style-type: none">Albuminurie > 300 mg/g KreatininAlbuminurie > 300 mg/TagProteinurie > 500 mg/g KreatininProteinurie > 500 mg/Tag• Identifikation und Behandlung durch einen Facharzt der Nephrologie zwecks Qualitätskontrolle	<ul style="list-style-type: none">• nicht kaukasische Rasse• Patienten nach Transplantation solider Organe• Patienten nach Knochenmarktransplantation• Eine aktive maligne Erkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Einschlussuntersuchung• Herzinsuffizienz des Stadiums NYHA IV• Nicht selbst einwilligungsfähige Personen oder solche die keine Zustimmung erteilt haben

Abkürzungserläuterung: eGFR, estimated glomerular filtration rate; NYHA, New York Heart Association.
Quelle: Übersetzt aus Eckardt, et al.³

Material und Methoden

Es wurden nur Probanden in die GCKD-Studie eingeschlossen, die eine eGFR zwischen 30 und 60 ml/min (Stadium G3a und G3b nach KDIGO) beziehungsweise eine Proteinurie/Albuminurie von > 500/300 mg/g Kreatinin (Stadium A3 nach KDIGO) aufwiesen. Die Ursache der CKD war dabei kein Kriterium. Die GCKD-Studie stellt somit weltweit eine der größten Datensammlungen von CKD-Patienten im Prozess des chronischen Nierenversagens ohne Nierenersatztherapie dar.³ Diese Population bietet sich besonders aus zwei Gründen auch für die Pedometerstudie an: Zum einen ist der zu untersuchende kardiovaskuläre Krankheitsprogress in diesem CKD-Stadium besonders deutlich^{38,39} und zum anderen weist dieses CKD-Stadium eine hohe Prävalenz auf, sodass sich ergebende präventive Verbesserungen einer großen Patientenzahl dienlich sein könnten. Festgestellt wurde 2006 eine Gesamtprävalenz der CKD von 10,2% bei einer Prävalenz für das CKD-Stadium 3 (nach KDOQI) von 4,2% für die norwegische¹¹³ und 4,3% für die amerikanische Bevölkerung.⁵

Ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium war die Identifikation und weitere Betreuung der Studienteilnehmer durch einen Facharzt der Nephrologie. So wurden Therapieunterschiede aufgrund unterschiedlich qualifizierter Therapeuten minimiert und damit eine Vergleichbarkeit des Krankheitsverlaufes gewährleistet. Zudem ist davon auszugehen, dass nephrologisch betreute Patienten häufig weiter fortgeschrittene Krankheitsverläufe mit einem erhöhten Maß an Proteinurie, spezifischere renale Erkrankungsursachen, ein erhöhtes Krankheitsbewusstsein sowie eine bessere Compliance im Vergleich zu einer nicht derart betreuten Population aufweisen.²⁵

Der geplante Beobachtungszeitraum der GCKD-Studie beträgt insgesamt 10 Jahre. Durch einen jährlichen Datenaustausch mit dem niedergelassenen Facharzt, Follow-up-Visiten im Abstand von 24 Monaten sowie Telefoninterviews sollen eventuelle Komplikationen, Hospitalisierungen und der Krankheitsverlauf erfasst werden.³

Definierte Endpunkte sind das Ende der Beobachtungszeit, der Tod des Studienteilnehmers und der Entzug des Einverständnisses an der Studienteilnahme.

Zudem kann die Studienteilnahme aus folgenden Gründen beendet werden: Abnahme der Nierenfunktion mit Verdopplung des Serumkreatinins oder Beginn einer Nierenersatztherapie, kardiovaskuläre Ereignisse wie kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, herzchirurgische Eingriffe, eine Hospitalisierung aufgrund kardialer oder pektanginöser Beschwerden, gravierende Infektionen, Herzinsuffizienz, zerebrale

Insulte und maligne Erkrankungen. Vorausgegangene Studien (siehe folgender Text) lassen erwarten, dass mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer die Studie vollständig beenden wird, wodurch statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erwarten sind.³

Die Möglichkeit und das Potential einer solchen Untersuchung veranschaulicht die *Mild to Moderate Kidney Disease Study* (MMKD).¹¹⁴ Diese kann aufgrund ihrer ähnlichen Zielsetzung und ihrer vergleichbaren methodischen Ansätze als Pilotstudie der GCKD-Studie angesehen werden. Die MMKD konnte eine Vielzahl neuer Parameter für die Progression einer CKD erstmalig ermitteln.¹¹⁴

Der ähnliche Aufbau der GCKD-Studie mit bereits etablierten vergleichbaren Studien in den USA (*Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC))¹¹⁵ und Japan (*Chronic Kidney Disease Japan Cohort* (CKD-JAC))¹¹⁶ wird es mittels gemeinsamer und vergleichender Analysen ermöglichen, die ethnischen und geographischen Unterschiede der CKD herauszustellen. Dass solche Unterschiede vorliegen könnten, zeigen internationale vergleichende Studien.¹¹³ Der Datenschutz wurde durch die Zuweisung eines anonymisierenden Pseudonyms zu jedem Studienteilnehmer und eine separate Ablage der erhobenen Daten sowie der Identifikationsdaten gewährleistet. Dies ermöglicht einen anonymen Datenaustausch unter anderem mit der Pedometerstudie. Im Rahmen der GCKD-Studie wurden mehr Daten erhoben, als in der Pedometerstudie Verwendung fanden. Die relevanten Daten werden im Folgenden weiter spezifiziert.

Im Anhang in Tabelle 18 findet sich eine Liste der Finanziers und Unterstützer der GCKD-Studie.

2.2 Die Pedometerstudie

Die Pedometerstudie hat das Ziel, die alltägliche physische Aktivität von über tausend Studienteilnehmern der GCKD-Studie objektiv zu erfassen. Als Maß der physischen Aktivität wurde die alltägliche Laufleistung in der Einheit Schritte pro Tag mithilfe von Pedometern ermittelt.

2.2.1 Das Studiendesign

Um eine möglichst großen Studienpopulation für die geplante Aktivitätsmessung bei an CKD erkrankten Probanden zu erhalten, wurde die Pedometerstudie als Substudie der GCKD-Studie konzipiert und als offizielle Zusatzstudie dieser genehmigt. Dadurch wurde eine nationale Verteilung der Stichproben und die Realisierbarkeit der

Datenerhebung in Form von Fragebögen und Laboranalysen möglich. Auf Grund dieses Studiendesigns konnte die Prävalenz ausgewählter klassischer kardiovaskulärer und renaler Risikofaktoren, sowie die Erhebung der vorliegenden kardiovaskulären Komorbiditäten innerhalb der Studienpopulation der Pedometerstudie aus den Daten der GCKD-Studie ermittelt werden. Die Durchführung der Pedometerstudie wurde nach entsprechender Beantragung bei der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, unter Vorlage von Studienprotokoll, Probandeninformation und Einverständniserklärung genehmigt (Zeichen 90/09). Auf eine kurze Experimentalphase am Studienzentrum in Würzburg folgte nach entsprechender Aufklärung und Information der Mitarbeiter, die Ausweitung der Verteilung der Pedometer auf alle Studienzentren der GCKD-Studie. Die Vorbereitung der Pedometer, die Koordination des Versands, die Datenerfassung und Speicherung wurden zentral am Studienzentrum in Würzburg durchgeführt. Der Erhebungszeitraum der Daten umfasst 30 Monate entsprechend dem Zeitraum vom 23. September 2010 bis zum 02. März 2013. Die Studienfinanzierung wurde durch Studiengelder der nephrologischen Abteilung Würzburg ermöglicht.

Modifikation der Ein- und Ausschlusskriterien:

Aufgrund des Studiendesigns als Substudie der GCKD-Studie entsprechen die Einschlusskriterien denjenigen der GCKD-Studie (siehe Tabelle 2).

Neben den Ausschlusskriterien der GCKD-Studie, welche in ihrer Gesamtheit ebenfalls für die Pedometerstudie gelten (vergleiche Tabelle 2), wurde ein weiteres Ausschlusskriterium definiert. Da die Pedometerstudie die durchschnittliche spontane Schrittzahl pro Tag erhebt, wurden Probanden mit einer offensichtlichen Immobilität ausgeschlossen. Hierunter wurde im Allgemeinen die Unfähigkeit zu laufen verstanden. Ein Studieneinschluss war demnach nicht möglich, wenn Probanden auf einen Rollstuhl angewiesen waren, ausschließlich bettlägerig waren oder eine Amputation an der unteren Extremität vorlag, welche die Möglichkeit zu laufen offensichtlich oder nach Angaben des Probanden bedeutend einschränkte. Ausdrücklich gewünscht war hingegen der Einschluss von Probanden, die krankheitsbedingt eine geringere körperliche Aktivität zeigen (pAVK, Herzinsuffizienz).

2.2.2 Rekrutierung und Dropout von Studienteilnehmern

Im Rahmen der Baselineviste der GCKD-Studie wurden insgesamt 1746 Personen darum gebeten, an der Pedometerstudie teil zu nehmen. Von diesen 1746 Personen erfüllten, wie in Abbildung 3 dargestellt, 46 Probanden (2,6%) die Einschlusskriterien der Pedometerstudie nicht.

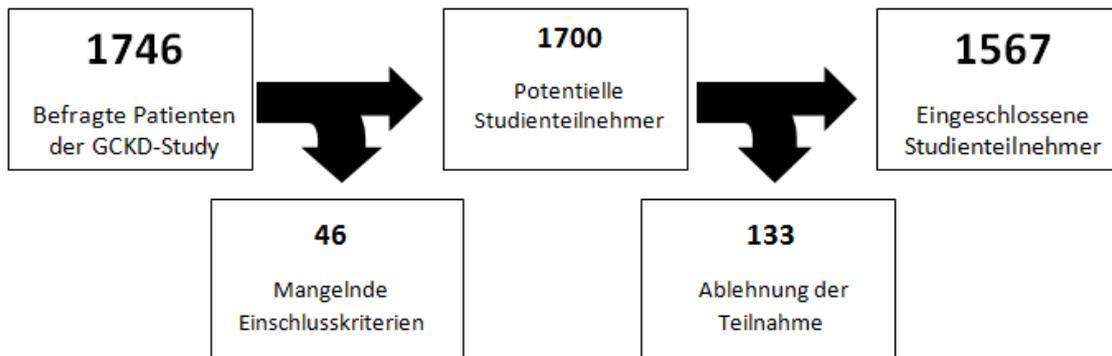


Abbildung 3: Rekrutierung von Studienteilnehmern

Weitere 133 (7,8%) der potentiellen 1700 Teilnehmer lehnten die Teilnahme an der Pedometerstudie ab, obwohl sie einer Aufnahme in die GCKD-Studie zustimmten. Es konnten somit insgesamt 1567 Studienteilnehmer in die Pedometerstudie aufgenommen und Schrittzähler an diese ausgegeben werden. Ein Teil der 1567 eingeschlossenen Studienteilnehmer konnte wie in Abbildung 4 dargestellt jedoch bei der weiteren Datenanalyse nicht berücksichtigt werden.

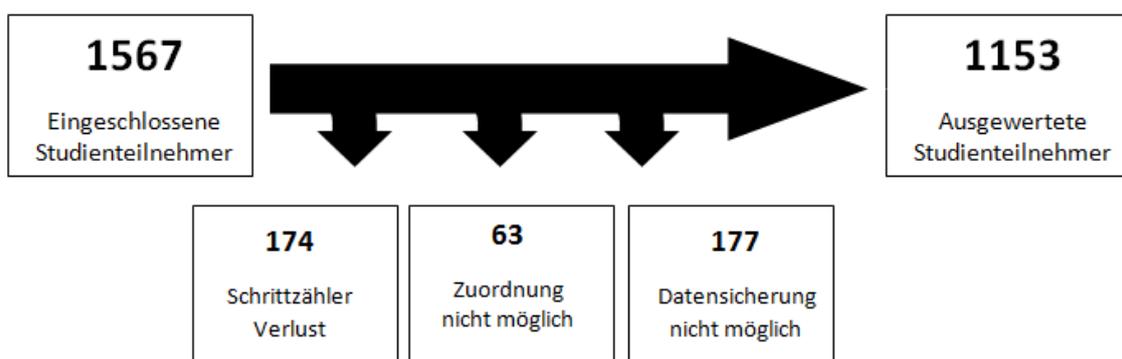


Abbildung 4: Dropout von Studienteilnehmern

Obwohl auf Nachfrage kostenfreie Ersatzschrittzähler bei Verlust oder Beschädigung bereit gestellt wurden, kam es bei 174 (11,1%) Studienteilnehmern weder zur

Rückmeldung noch zur Rückgabe des Schrittzählers an das Auswertungszentrum in Würzburg. Bei 63 Geräten war im Rahmen der Auswertung eine Zuordnung des zurückgesandten Schrittzählers zu dem jeweiligen Probanden nicht mehr möglich, dies entspricht 4% der ausgegebenen Schrittzähler. Bei 177 (11,3%) Probanden war eine vollständige Datensicherung nicht möglich. Dies konnte zwei Gründe haben, entweder die Datenübertragung vom Messgerät an den Auswertungsrechner war aufgrund einer defekten Schnittstelle gestört oder die Rücksendung wurde verzögert, sodass der gerätinterne Speicher die Daten bereits komplett oder teilweise zum Zeitpunkt der Datensicherung überschrieben hatte. In 16 dieser 177 Fälle war eine Datensicherung hingegen nicht möglich, da von einer fehlerhaften Datenaufzeichnung auszugehen war. Als Kriterium hierfür galt, dass an mindestens einem der zehn für die Auswertung herangezogenen Beobachtungstage, also Tag vier bis dreizehn, lediglich eine Schrittzahl von unter 50 Schritten erreicht wurde. Zusammenfassend lag die Dropoutrate damit bei 414 der 1567 eingeschlossenen Studienteilnehmern, dies entspricht 26,4% der Probanden.

2.2.3 Die Datenerhebung

Das Messinstrument Pedometer:

Für die Schrittzählerhebung wurden 1000 Pedometer des Typs Silva™ ex3 connect der Firma Silva™ Deutschland GmbH, Artikelnummer 56041, zum Preis von 20 Euro/Stück bezogen und teilweise mehrfach verwendet. Im Lieferumfang enthalten war eine Halterung zur festen, nicht schwingenden Fixierung sowie eine einzulegende Knopf-batterie, nach deren Einbau das Messinstrument in einem voreingestellten Standardmodus arbeitete. Das kleinformatige, leichte und unauffällig tragbare Messinstrument erfasst mechanisch durch Verzögerungssensoren Beschleunigungen auf allen drei Raumachsen unabhängig von der Orientierung des Pedometers im Raum. Eine integrierte 10-Sekunden-Filterfunktion des Silva™ ex3 connect beugt einer ungewollten Erfassung von sehr kurzen Bewegungsphasen vor, sodass diese nicht als Schritte im Sinn der physischen Aktivität erfasst werden. Die in dieser Filterphase registrierten Schritte wurden jedoch zur Gesamttagessumme addiert, wenn sie zu Beginn einer Aktivitätsphase von über 10 Sekunden Dauer registriert wurden. Die Gesamttagessumme wurde vom Pedometer automatisch um Null Uhr im gerätinternen Speicher erfasst, weshalb vor der Ausgabe der Pedometer die aktuelle Uhrzeit

voreingestellt werden musste. Ein interner Datenspeicher ermöglicht eine Datenspeicherung über einen Zeitraum von 30 Tagen in Folge, bevor er automatisch durch weitere Messwerte überschrieben wird. Diese automatische Datenspeicherung ermöglicht einerseits eine verblendete, von der Mitarbeit des Probanden unabhängige, Messung, andererseits entsteht durch sie ein starr vorgegebenes Zeitfenster für die Datenerfassung und Datenarchivierung. Dieser Datenspeicher ist zudem über eine mitgelieferte Dockingstation maschinell online auslesbar, wodurch Übertragungsfehler vermieden werden. Voraussetzung für die Nutzung dieser automatischen Speicherfunktion ist die Registrierung und Erstellung eines Benutzerkontos für jedes Pedometer auf der Homepage der Firma Silva™. Jedes Pedometer wurde daher in einem mehrstufigen Prozess mit einer Registrierungsnummer versehen und die Profileinstellung auf Privat gesetzt.

Dem Studienprotokoll entsprechend wurde das Display der Pedometer anschließend mit einer undurchsichtigen Folie abgeklebt. Diese Verblendung dient der Minimierung der Reaktivität der Studienteilnehmer, da diese vor allem durch die Motivation aufgrund der Nachvollziehbarkeit der aktuellen Schrittzahl zu Stande kommt.^{107-109,117} Auf der Verblendungsfolie wurden die Registrierungsnummer und das Probandenpseudonym notiert. Das nummerierte, registrierte, verblendete und mit einer Halterung versehene Pedometer wurde nun an die Probanden ausgegeben.

Die Ausgabe der Studienunterlagen an die Probanden:

Die Ausgabe der Pedometer an die Probanden wurde von den jeweiligen Studienzentren im Rahmen der Baselinevisite der GCKD-Studie durchgeführt. Die Pedometer wurden hierzu, nach Dokumentation der Registrierungsnummer und des Versanddatums den Studienzentren zur Verfügung gestellt. Inhalt des Paketes waren mit den Pedometern und Studienunterlagen gefüllte, offene, vorfrankierte und an das nephrologische Sekretariat Würzburg adressierte Luftpolstertaschen sowie eine Anleitung für die Ausgabe der Versandtaschen bestimmt für den verteilenden Studienassistenten. Durch die frankierten Rückumschläge entstanden den Probanden keine Kosten. Die beigelegte Verteilungsinformation diente der Sicherstellung der Berücksichtigung der Ausschlusskriterien und diente als Anleitung zur Ausgabe. Die Studienassistenten wurden darum gebeten, die Studienunterlagen und den Ablauf der Studie mit dem

Probanden zu besprechen, sowie die Pseudonyme eingeschlossener Probanden via E-Mail an das Studienzentrum in Würzburg zu übermitteln und bei Bedarf weitere Pedometer anzufordern. Insbesondere wurden die Studienassistenten bei der Ausgabe der Unterlagen darum gebeten, das dem Probanden im Rahmen der GCKD-Studie zugehörige Pseudonym sowohl auf der Verblendungsfolie des Pedometers als auch auf dem beiliegenden Protokoll zu notieren.

Die den Luftpolstertaschen beigelegten Studienunterlagen umfassten:

1. Ein **Anschreiben** als Studienanleitung mit allen wichtigen Informationen zur Studiendurchführung und den weiteren beiliegenden Studienunterlagen. Detailliert wurde der Ablauf der Messung, der Zeitpunkt und die Art und Weise des Studienbeginns, die Bedienung des Messgerätes und die Studiendauer, sowie der Zeitpunkt des Studienendes und die anschließende Rücksendung der Studienunterlagen erläutert. Kosten oder Risiken in Verbindung mit der Studienteilnahme wurden ausgeschlossen. Es wurde darauf hingewiesen, dass das Pedometer nicht abgeschaltet werden kann, keine der Tasten des Gerätes zur Nutzung vorgesehen ist und die Verblendungsfolie auf dem Display des Pedometers verbleiben sollte. Kontaktdaten für Rückfragen wurden zur Verfügung gestellt und der Proband gebeten, den Eintrag seines Pseudonyms im Protokoll zu überprüfen und gegebenenfalls zu ergänzen.
2. Eine **Anleitung zur Verwendung des Pedometers**. Diese fasst das Anschreiben in vergrößerter Schrift zusammen und ermöglicht einen komplikationslosen Studienablauf.
3. Die **Einwilligungserklärung** wurde doppelt beigelegt. Ein Exemplar verblieb beim Probanden, das andere wurde unterschrieben im zuständigen Studienzentrum den Patientenakten beigelegt.
4. Ein **Protokoll** zur Erfassung des Untersuchungszeitraums. Dieses diente zugleich dem Datenmatching. Zum einen wurde hier die Registrierungsnummer, zum anderen vom Studienassistenten das dem Probanden zugehörige Pseudonym der GCKD-Studie notiert. Nur bei Vorliegen dieser Informationen war ein Matching der Messergebnisse mit den Daten der GCKD-Studie und damit eine Datenauswertung möglich.

Studienablauf:

Die Datenerhebung wurde am ersten Morgen nach der jeweiligen Baselinevisite beim Patienten begonnen. Nach Dokumentation von Datum und Uhrzeit im Protokoll wurde zum Studienbeginn lediglich das vorbereitete Pedometer auf Höhe der linken Hüfte mittels der angebrachten Halterung befestigt. Das Messinstrument wurde nun während der folgenden 13 Studientage stets ganztägig und insbesondere auch bei jeder sportlichen Aktivität kontinuierlich getragen. Lediglich zum Schlafen und bei Kontakt mit Wasser wurde es abgelegt. Am 14. Studientag wurde das Pedometer gemeinsam mit dem Protokoll im vorfrankierten und readressierten Rückumschlag an das Studienzentrum in Würzburg zurückgesandt. Aufgrund der auf 30 Tage begrenzten Speicherzeit war ein möglichst zügiger Versand erforderlich.

Datensicherung und Analysevorbereitung:

Entscheidend für den Erfolg der Datenerhebung war das Auslesen der gespeicherten Daten innerhalb der vorgegebenen 30-tägigen Speicherfrist. Der verhältnismäßig lange Studienzeitraum machte bei gelegentlichen Verzögerungen im Rückversand eine zeitnahe mehrmals wöchentliche Datensicherung erforderlich. Hierzu wurde das Pedometer über eine Dockingstation mit dem Studiencomputer verbunden. Im Rahmen eines Plug and Play-Vorgangs wurde das Pedometer automatisch mit dem zuvor erstellten Benutzerkonto verbunden. Nach Abgleich der Registrierungsnummer mit derjenigen auf der Verblindungsfolie wurden die aufgezeichneten Daten ausgelesen und gesichert. Zur Identifikation der Messwerte wurde aus dem beiliegenden Protokoll das Start- und Enddatum der Datenerhebung benötigt um aus den 30 gespeicherten Datenpaaren, bestehend aus dem Datum und der erreichten Schrittzahl pro 24 Stunden, die relevanten Studiendaten zu ermitteln.

Jedem Probanden wurde eine fortlaufende Probandennummer zugewiesen. Das Pseudonym des Probanden wurde vom Protokoll unter Abgleich mit demjenigen auf der Verblindungsfolie übernommen. Das Startdatum der Messung wurde eingefügt und in die darauf folgenden 13 Spalten wurden die erreichten Schrittwerte pro Tag eingefügt. Die so gespeicherten Messungen konnten durch Verwendung des Pseudonym eindeutig

den zugehörigen Daten der GCKD-Studie in einem Datenmatching zugeordnet werden. Die genutzten Pedometer wurden nach der Datensicherung neu verblindet und direkt wiederverwendet, hierbei wurden Benutzerkonto und Registrierungsnummer beibehalten.

Nach Abschluss der Datenerhebung wurde ein zentrales Dataclearing am Studienzentrum Würzburg zur Vervollständigung und Bereinigung des gespeicherten Datensatzes durchgeführt. Fehlende Pseudonyme wurden dabei unter Verwendung der Ausgabedaten nachträglich eindeutig rekonstruiert. Hierzu wurden zahlreiche Informationen verwendet: Dokumentation des Verbleibs versendeter Pedometer, mehrfaches Notieren sowohl der Registrierungsnummer als auch des Pseudonyms durch verschiedene Personen, die elektronische Übermittlung der Pseudonyme bei Studieneinschluss sowie weitere in den Studienzentren ergriffene Maßnahmen. Bei 63 Stichproben gelang diese Zuordnung jedoch nicht. Messwerte, die über die vorgegebene Studienzeit von 13 Tagen hinaus erhoben wurden, fanden keine Verwendung. So konnte eine Vergleichbarkeit gewährleistet werden.

Für die weitere Auswertung wurden die Daten in eine SPSS® gestützte Tabelle exportiert. Die Stichproben wurden für das GCKD-Datenmatching alphabetisch nach ihrem Pseudonym geordnet. Die erhobenen Schrittwerte der gemeinsamen Studienpopulation wurden dem Studienkoordinationszentrum der GCKD-Studie zur Ergänzung der Datenbank übergeben und im Austausch für diese wurden die zur weiteren Analyse notwendigen Studienvariablen der Pedometerstudie zur Verfügung gestellt.

2.3 Studienvariablen der Pedometerstudie

Im Folgenden werden die Studienvariablen der Pedometerstudie erläutert. Neben der Schrittzahl als Hauptvariable wurden zudem ausgewählte Variablen aus dem Datensatz der GCKD-Studie verwendet. Die Messwerte wurden zur Vermeidung von Übertragungsfehlern digital integriert.

2.3.1 Hauptvariable physische Aktivität

In der Pedometerstudie wurde die tägliche Schrittzahl von 1153 an einer CKD erkrankten Probanden objektiv gemessen. Der Beobachtungszeitraum betrug 13 aufeinanderfolgende Tage. Die Messung erfolgte verblindet und weitestgehend

unabhängig von der Mitarbeit der Probanden. Aufgrund der unter 1.4 näher erläuterten Reaktivität der Probanden auf die Messung der physischen Aktivität wurde dem Studienprotokoll entsprechend aus den Messwerten der gesamten 13 Beobachtungstage lediglich der Mittelwert der letzten 10 Beobachtungstage errechnet und analytisch im Weiteren verwendet. Anhand dieses Mittelwertes wurden die Stichprobe dann in sogenannte Quartile aufgeteilt. Dies meint die Aufteilung der Studienpopulation unter Bildung von vier Gruppen mit identischer Probandenzahl anhand des errechneten Mittelwertes der täglichen Schrittzahl. Diese Art der Einteilung der physischen Aktivität wurde gewählt, da sie es erlaubt, die bereits vorselektierte an einer CKD erkrankte Probandenpopulation zwischen diesen Quartilen direkt miteinander zu vergleichen. Die sonst wissenschaftlich etablierte Einteilung der täglichen Schrittzahl innerhalb einer Normalpopulation nach Tudor-Locke et al. (2004), eine Einteilung nach Grenzwerten in fünf Kategorien siehe Tabelle 3, kann hier lediglich dem Vergleich zwischen der Normalpopulation und der selektierten Studienpopulation mit CKD dienen.¹⁰⁴

Tabelle 3: Allgemeine schrittzahlbezogene Einteilung physischer Aktivität

Aktivitätsniveau	Erreichte mittlere Schrittzahl/Tag
Sedentary-Lifestyle	< 5000
Wenig aktiv	5000 - 7499
Mittelgradig aktiv	7500 - 9999
Aktiv	10000 - 12500
Hoch aktiv	> 12500

Quelle: Frei nach Tudor-Locke et al. (2004).¹⁰⁴

2.3.2 Definition, Erhebung und Kategorisierung weiterer Studienvariablen

Alle weiteren neben der Schrittzahl verwendeten Studienvariablen wurden standardisiert im Rahmen der GCKD-Studie zum Zeitpunkt der Baselinevisite erhoben. Tabelle 4 zeigt die Definitionen und Kategorisierungen dieser Studienvariablen im Rahmen der Pedometerstudie. Die Variablen umfassen vier Rubriken: Die allgemeinen Basischarakteristika Alter und Geschlecht, die kardiovaskulären Risikofaktoren, bestehend aus den Faktoren des metabolischen Syndroms (Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie und Störungen des Glukosestoffwechsels) und dem Rauchverhalten, die ausgewählten kardiovaskulären Komorbiditäten sowie die sozialen Umgebungsfaktoren.

Material und Methoden

Tabelle 4: Übersicht Definitionen und Kategorisierungen der Studienvariablen

Studienvariable	Einteilung/Kategorien	Definition und Herkunft der Studienvariable
Alter	In Jahren	Errechnet aus Geburtsdatum und Datum der Baselinevisite der GCKD-Studie. (Quelle: Fragebogen Demographie)
Geschlecht	Männlich/Weiblich	Quelle: Fragebogen Demographie
Hypertonie	Ja/Nein	Bewertung auf Grundlage der gemessenen Blutdruck-Mittelwerte und der Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Baselinevisite. - ja: falls systolischer Blutdruck ≥ 140 und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 und/oder mindestens eine Begleitmedikation, deren Rote Liste-Kodierung mit "17" oder "27" beginnt - nein: falls die Bedingungen unter "ja" nicht zutreffen
Systolischer Blutdruck	In mmHg	Mittelwert aus den bis zu 3 Blutdruckmessungen Quelle: Körperliche Untersuchung
Diastolischer Blutdruck	In mmHg	Mittelwert aus den bis zu 3 Blutdruckmessungen Quelle: Körperliche Untersuchung
Ruhepuls	In Schlägen/Minute	Messung im Rahmen der körperlichen Untersuchung
Diabetes mellitus	Ja/Nein	Bewertung auf Grund des HbA1c-Wertes (in % des Hb) und der Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Baselinevisite - ja: falls HbA1c-Wert ≥ 6.5 und/oder mindestens eine Begleitmedikation, deren Rote Liste-Kodierung mit "12" beginnt - nein: falls die Bedingungen unter "ja" nicht zutreffen
BMI	(kg / m ²)	Gewicht in kg/(Größe in m) ² Erhebung im Rahmen der körperlichen Untersuchung. Patienten mit Amputationen oberhalb des Knies wurden von der Berechnung ausgeschlossen. Quelle: Körperliche Untersuchung
Waist-Hip-Ratio	In cm	Taille-Wert/Hüfte-Wert Quelle: Körperliche Untersuchung
Rauchen	Nichtraucher ehemalige Raucher aktive Raucher	Das Rauchverhalten wurde durch einen Fragebogen erhoben - Nichtraucher: jemals = nein und (aktuell = nein oder aktuell = unbekannt) - ehemaliger Raucher: (jemals = ja oder jemals = unsicher) und aktuell = nein - aktive Raucher: aktuell = ja, täglich oder aktuell = ja, bei Gelegenheit
pAVK	Ja/Nein	Komorbiditäten wurden in der allgemeinen Anamnese erhoben - ja: Amputation = ja oder OP zur Verbesserung der Durchblutung der Beine = ja oder Blutgefäßweitung an Beinen während Kontrastmitteldarstellung der Becken-/Beinarterien = ja - nein: falls die Bedingungen unter "ja" nicht zutreffen
KHK	Ja/Nein	Komorbiditäten wurden in der allgemeinen Anamnese erhoben - ja: Herzinfarkt = ja oder Bypass = ja oder Herzkatheter = ja - nein: falls die Bedingungen unter "ja" nicht zutreffen
Herzinsuffizienz	Ja/Nein	Komorbiditäten wurden in der allgemeinen Anamnese erhoben - Ja: Leiden Sie an Herzschwäche/ Herzinsuffizienz = ja - nein: falls die Bedingung unter "ja" nicht zutrifft

Material und Methoden

Studienvariable	Einteilung/Kategorien	Definition und Herkunft der Studienvariable
Schlaganfall	Ja/Nein	Komorbiditäten wurden in der allgemeinen Anamnese erhoben - ja: Schlaganfall = ja oder Halsschlagader-OP = ja oder Halsschlagader geweitet/Röhrchen eingesetzt = ja - nein: falls die Bedingungen unter "ja" nicht zutreffen
Migrationshintergrund	deutsch/ ausländisch oder teilweise ausländisch/ unbekannt	Erhoben wurde die Volkszugehörigkeit der vier Großeltern. - deutsch: alle vier Großelternanteile sind mit "deutsch" angegeben - ausländisch oder teilweise ausländisch: Mindestens ein Großelternanteil ist mit einer anderen Volkszugehörigkeit angegeben, d.h. nicht "deutsch" und nicht "unbekannt" - unbekannt: Alle vier Großelternanteile sind mit "unbekannt" angegeben. Quelle: Fragebogen Demographie
Anstellung	Voll erwerbstätig Teilzeit Hausarbeit Rente Arbeitssuchend Ausbildung Sonstige Angaben	Erhoben wurde das Beschäftigungsverhältnis. - Voll erwerbstätig: "voll erwerbstätig" ist angegeben (ausschließlich oder als eine mehrerer Auswahlmöglichkeiten); - Teilzeit: "teilzeit erwerbstätig" und/oder "Minijob" sind angegeben (ausschließlich oder als Kombination mit "längerfristig krank geschrieben" und/oder "nicht zutreffend/unbekannt") - Hausarbeit: "ausschließlich mit Hausarbeit und/oder Betreuung und Pflege von Angehörigen/Kindern beschäftigt" ist angegeben (ausschließlich oder als Kombination mit "Minijob" und/oder "längerfristig krank geschrieben" und/oder "Nicht zutreffend/unbekannt") - Rente: "in einem laufenden Rentenverfahren/berentet" ist angegeben (ausschließlich oder als Kombination mit "Minijob" und/oder "längerfristig krank geschrieben" und/oder "nicht zutreffend/unbekannt") - arbeitssuchend: "arbeitssuchend" ist angegeben (ausschließlich oder als Kombination mit "Minijob" und/oder "längerfristig krank geschrieben" und/oder "nicht zutreffend/unbekannt") - Ausbildung: "in Ausbildung/Studium" ist angegeben (ausschließlich oder als Kombination mit "Minijob" und/oder "längerfristig krank geschrieben" und/oder "nicht zutreffend/unbekannt") - sonstige Angaben: ausschließlich "längerfristig krank geschrieben" oder ausschließlich "nicht zutreffend/unbekannt" oder nicht genannte Kombinationen oder sonstige Angaben Quelle: Fragebogen Demographie
Bildungsstatus	Höhere Schulbildung Mittlere Schulbildung Geringere Schulbildung Andere Schulbildung	Erhoben wurde der höchste erreichte Schulabschluss. - Höhere Schulbildung: Fachabitur/Abitur - Mittlere Schulbildung: Realschulabschluss/Mittlere Reife - Geringe Schulbildung: Hauptschul- /Volksschulabschluss /ohne Abschluss - Andere Schulbildung: noch in der Schule/anderer Abschluss/unbekannt Quelle: Fragebogen Demographie

Anmerkung: Es wurden vier Rubriken durch Striche voneinander abgetrennt. Rubrik 1 fasst Variablen der allgemeinen Basischarakteristika zusammen, Rubrik 2 Variablen der kardiovaskulären Risikofaktoren, Rubrik 3 Variablen der kardiovaskulären Komorbiditäten und Rubrik 4 die erhobenen sozialen Umgebungsfaktoren.

Aus der Spalte "Definition und Herkunft der Daten" in Tabelle 4 geht hervor, aus welchem der für die Pedometerstudie relevanten Fragebögen die erhobenen Daten

übernommen wurden und welche Antwortoptionen im jeweiligen Fragebogen zur Verfügung standen. Auch die durchgeführten Untersuchungen zur Datenerhebung werden hier näher erläutert.

Aus dem Fragebogen "**Demographie**" der GCKD-Studie wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Migrationshintergrund, Bildungsstatus und Anstellung übernommen. Die Kategorisierung der übernommenen Daten anhand der Antwortmöglichkeiten zeigt Tabelle 4. Alter und Geschlecht wurden direkt erfragt. Der Migrationshintergrund wurde über die Volkszugehörigkeit der vier Großeltern und der Bildungsstatus anhand des höchsten erreichten Schulabschlusses erhoben. Die Anstellung wurde erhoben, indem die Probanden nach ihrem aktuellen Beschäftigungsverhältnis befragt wurden, dabei wurden acht Antwortmöglichkeiten vorgegeben (siehe Tabelle 4), wobei Mehrfachantworten zulässig waren.

Aus dem während der Baselinevisite geführten "**Protokoll der körperlichen Untersuchung**" wurden die Variablen systolischer und diastolische Blutdruck, Ruhepuls, BMI und der Waist-Hip-Ratio für die weitere Analyse im Rahmen der Pedometerstudie ausgewählt. Dabei errechnen sich die Blutdruckwerte aus dem Mittelwert von bis zu drei Messungen am unbekleideten Arm nach 5 Minuten im Sitzen und der Ruhepuls wurde 30 Sekunden ausgezählt und mit dem Faktor 2 multipliziert. Der BMI wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet und aus der Division des Gewichtes (kg) geteilt durch den quadrierten Wert der Körpergröße (Meter) errechnet. Eine Adipositas wurde nach WHO definiert als ein $BMI \geq 30$.

Die Anamnese der Probanden wurde standardisiert mit dem Fragebogen "**Allgemeine Anamnese**" erhoben. Durch diesen Fragebogen wurden die jeweilige Studiendefinition der in der Pedometerstudie untersuchten Krankheitsbilder festgelegt. Für die untersuchten Krankheitsbilder der Pedometerstudie gilt, dass diese bei Erfüllung der jeweiligen Definitionskriterien vorlagen und bei nicht hinreichender Erfüllung dieser negiert wurden. Ein Diabetes mellitus bestand nach Studiendefinition, wenn entweder ein HbA1c-Wert $\geq 6.5\%$ vorlag und/oder mindestens eine Begleitmedikation bestand, deren Rote Liste-Kodierung mit 12 beginnt. Eine Hypertonie lag nach Studiendefinition vor, wenn der systolische Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder der diastolische ≥ 90 mmHg betrug und/oder mindestens eine Begleitmedikation bestand, deren Rote Liste-Kodierung mit "17" oder "27" beginnt. Die kardiovaskulären Komorbiditäten wurden in

Form geschlossener Fragen erhoben. Die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten umfassten die Ausprägungen "Ja", "Nein" sowie "unbekannt". Das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit (KHK), einer Herzinsuffizienz, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und eines Schlaganfalls in der Anamnese wurde entsprechend der Definitionen in Tabelle 4 angenommen.

In einem weiteren Fragebogen wurde das Rauchverhalten der Probanden erhoben, die Antwortmöglichkeiten sowie deren Kategorisierung geht aus Tabelle 4 hervor.

2.3.3 Datenerhebung genutzter Laborparameter

Mit Ausnahme des HbA1c wurden die in der Pedometerstudie verwendeten Laborparameter aus dem Serum der Probanden bestimmt. Die erforderlichen Blutentnahmen fanden im Rahmen der Baselinevisite der GCKD-Studie statt. Die Proben wurden einem Verarbeitungsprotokoll der GCKD-Studie entsprechend identifiziert und nach der Blutentnahme unverzüglich zentrifugiert sowie auf Trockeneis in eine Biobank in Erlangen gebracht und dort gelagert. Die zur Analyse genutzten Proben wurden in ein Labor versendet, für die hier verwendeten Parameter war dies SynLab Heidelberg. Die zur Berechnung der eGFR nach MDRD notwendige Bestimmung des Serumkreatinin erfolgte dort in Einklang mit den Empfehlungen des US National Kidney Disease Education Program (NKDEP), die übrigen Parameter wurden hier ebenfalls standardisiert erhoben und somit interindividuelle Laborunterschiede vermieden. Die Bestimmung des HbA1c erfolgte im Zentrallabor Erlangen aus aufgetautem Vollblut. Tabelle 5 fasst die zur Analyse herangezogenen Laborparameter und deren Kategorisierung im Rahmen der Pedometerstudie zusammen. Für eine Hypercholesterinämie wurde ein Grenzwert von > 200 mg/dl Gesamtcholesterin festgelegt. Von einem erhöhten LDL-Cholesterin wurde ab einem Grenzwert von > 130 mg/dl gesprochen.

Tabelle 5: Laborparameter aus Probandenblut

Laborparameter	Einheit	Kategorisierung/Normwerte
eGFR (nach MDRD)	ml/min	Normwerte entsprechend der KDIGO-Leitlinie vergleiche Abbildung 1
Gesamtcholesterin	mg/dl	Normbereich von ≤ 200 > 200 entspricht Hypercholesterinämie
LDL-Cholesterin	mg/dl	Normbereich von ≤ 130 > 130 entspricht erhöhtem LDL
Hämoglobin A1c (HbA1c)	In % des Hb	Werte $\geq 6,5$ entsprechen einem nicht eingestellten Diabetes zum Zeitpunkt der Baselinevisite der GCKD-Studie

2.4 Statistische Methodik

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SAS 9.1 der Firma SAS Institute und in freundlicher Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Drechsler durchgeführt. Zweiseitige p -Werte von $p < 0.05$ galten als signifikant. Die Merkmale der Studienteilnehmer wurden für quantitative Variablen als Mittelwert (\pm Standardabweichung) angegeben. Qualitative Merkmale wurden, soweit nicht anders angegeben, in Prozent dargestellt.

Die Variable Schrittzahl wurde stets als Mittelwert über zehn Erhebungstage angegeben. Anhand dieser mittleren täglichen Schrittzahl wurde die Studienpopulation in vier Quartile gleicher Stichprobengröße aufgeteilt. Unterschiede zwischen den Schrittkartilen wurden durch univariate Varianzanalysen (ANOVA) innerhalb der Variablen untersucht. Die ANOVA untersucht dabei, ob generell ein Unterschied zwischen den Quartilen innerhalb einer Variable besteht, nicht jedoch zwischen welchen Quartilen genau dieser Unterschied zu finden ist. Im Rahmen der Studie dient sie somit dem Ausschluss von Unterschieden zwischen den Aktivitätsquartilen. Die Aktivitätsquartile wurden deskriptiv beschrieben. Für kategoriale Variablen wurde in Analogie zur ANOVA der Chi^2 -Test genutzt.

Für quantitative Studienvariablen wurde nach Prüfung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk Test eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Schrittzahl ging dabei als stetige Variable in die Berechnung ein. Bei anzunehmender Normalverteilung wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson gewählt. War keine Normalverteilung anzunehmen, wurde die Rangkorrelation nach Spearman ermittelt.

Die qualitativen Studienvariablen wurden in einem zweiseitigen t -Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Hierzu wurden diese Variablen jeweils anhand ihres

Material und Methoden

Vorhandenseins oder Fehlens in zwei Gruppen aufgeteilt und von diesen Gruppen eine deskriptive Statistik der mittleren Schrittzahl erstellt. Mittelwert und Median sowie das 25% - und das 75% - Quartil wurden in Form von Boxplots einander gegenüber gestellt. Die Mittelwerte der Schrittzahl dieser beiden Gruppen wurden dann in einem zweiseitigen *t*-Test auf signifikante Unterschiede getestet. Vor Ermittlung der Signifikanz wurde der Levene-Test auf Varianzgleichheit durchgeführt und bei Bedarf eine Freiheitsgradkorrektur vorgenommen.

Eine logistische Regressionsanalyse der Schrittzahl wurde zur Berechnung von Chancenverhältnissen, den sogenannten Odds Ratio (OR), durchgeführt. Das OR gibt dabei das Verhältnis zwischen der Chance eine Variable in einem Referenzquartil aufzuweisen und derjenigen Chance, diese Variable in einem Vergleichsquartil aufzuweisen, an. Als Referenzquartil wurde das 4. Quartil genutzt. Die Schrittzahl ging als unabhängige Variable in diese Regressionsanalyse ein. Als abhängige Variablen wurden die bezüglich der kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren erhobenen Variablen genutzt. Das 95% - Konfidenzintervall wurde gemeinsam mit dem Odds Ratio in Form eines Forest-Plots graphisch veranschaulicht. Von einem signifikanten Ergebnis ist dabei immer dann auszugehen, wenn das 95% - Konfidenzintervall keinen Anhalt für eine Chancengleichheit ($OR = 1$) gibt. Für ausgewählte Confounder wurde eine Adjustierung vorgenommen. Diese Adjustierung ermöglicht eine Betrachtung der Chancenverhältnisse unabhängig vom Einfluss der gewählten Confounder.

3 ERGEBNISSE

Im folgenden Abschnitt werden die Studienergebnisse dargestellt.

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der Studienpopulation und ihrer Merkmale.

Tabelle 6: Übersichtstabelle Studienpopulation

Merkmal (Einheit)		Mittelwert \pm Standardabweichung	Maximum	Minimum	Median
A	Mittlere Schrittzahl (Schrittzahl/Tag)	5162 \pm 2704	18175	178	4756
	Alter (Jahre)	61,0 \pm 11,6	75	18	64
	eGFR nach MDRD (ml/min)	46,8 \pm 17,1	148	17	44
B	Systolischer Blutdruck (mmHg)	139 \pm 20	232	82	137
	Diastolischer Blutdruck (mmHg)	79 \pm 11	125	42	78
	Ruhepuls (Schläge/min)	70 \pm 12	127	37	69
	HbA1c (% von Hb)	6,27 \pm 1,01	16,3	4,7	6
	Gesamtcholesterin (mg/dl)	208,62 \pm 52,57	564,09	84,86	205,37
	LDL-Cholesterin (mg/dl)	117,03 \pm 43,74	429,81	8,2	112,11
	BMI (kg/m ²)	29,7 \pm 5,7	56,6	16,3	28,7
	Waist-Hip-Ratio	93,96 \pm 8,87	121	64	95
		Anzahl	Häufigkeit in % von <i>n</i>		
A	Geschlecht				
	Männlich	693	60,1		
	Weiblich	460	39,9		
B	arterielle Hypertonie	1103	95,7		
	Diabetes mellitus	386	33,5		
	Gesamtcholesterin > 200 (mg/dl)	615	53,6		
	LDL-Cholesterin > 130 (mg/dl)	391	34,1		
	Adipositas nach WHO BMI \geq 30	469	40,7		
	Aktive Raucher	174	15,1		
C	pAVK	84	7,3		
	KHK	251	21,8		
	Herzinsuffizienz	203	17,6		
	Schlaganfall	105	9,1		
D	deutsche Abstammung	929	80,6		
	Voll erwerbstätig	234	20,3		
	Höhere Schulbildung	190	16,5		

Anmerkungen:

Es liegen $n = 1153$ Stichproben vor, die Häufigkeiten in % beziehen sich auf diese Stichprobenzahl.

Die Anzahl fehlender Werte je Variable war vernachlässigbar gering.

Die erste Spalte der Tabelle zeigt vier Rubriken von A bis D; diese dienen der Bezugnahme im Text.

Ergebnisse

Diese Dissertation richtet ihr Augenmerk auf die 1153 eingeschlossenen Probanden der Pedometerstudie, deren Selektion in den Kapiteln 2.2.1 und 2.2.2 beschrieben wurde.

Tabelle 6 zeigt unter den **Rubriken A** die **allgemeinen Basischarakteristika** der Studienpopulation, bestehend aus Alter, Geschlecht und Nierenfunktion. Es wurden 60,1% männliche und 39,9% weibliche Probanden mit einem mittleren Alter von $61 \pm 11,6$ ($M \pm SD$) Jahren eingeschlossen. Der Median des Alters der Probanden beträgt 64 Jahren und liegt daher im Rahmen der Einschlusskriterien tendenziell im oberen Bereich. Die Nierenfunktion der Probanden, abgeschätzt als eGFR nach MDRD, lag mit $46,8 \pm 17,1$ ml/min ($M \pm SD$) und einem Median von 44 ml/min, wie im Sinne der Pedometerstudie gewünscht, mittig im Bereich G3 nach KDIGO-Leitlinie 2012 (vergleiche Abbildung 1). Die scheinbaren Differenzen bezüglich des maximalen Alters sowie der Nierenfunktion zu den Einschlusskriterien der GCKD-Studie (siehe Tabelle 2) wurden bereits unter 2.1. erläutert und erklären sich aus den jeweiligen dort beschriebenen Einschlussverfahren.

Die **Rubriken B** Tabelle 6 zeigen Ausprägung und Häufigkeit der entsprechend den Studiendefinitionen erhobenen **kardiovaskulären Risikofaktoren**. Eine arterielle Hypertonie lag bei 95,7% der Probanden vor, wobei der mittlere systolische Blutdruck 139 ± 20 ($M \pm SD$) mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck 79 ± 11 ($M \pm SD$) mmHg betrug und ein mittlerer Ruhepuls von 70 ± 12 ($M \pm SD$) Schlägen/min vorlag. An einem Diabetes mellitus waren 33,5% der Probanden erkrankt, der mittlere HbA1c aller Probanden betrug $6,27 \pm 1,01$ ($M \pm SD$) (% von Hb) bei einem Maximum von 16,3 (% von Hb) und einem Median von 6 (% von Hb). Die Erhebung der Blutfettwerte ergab ein mittleres Gesamtcholesterin von $208,62 \pm 52,57$ ($M \pm SD$) mg/dl, wobei eine Hypercholesterinämie (Grenzwert 200 mg/dl) bei 53,6% der Probanden vorlag. Das mittlere LDL-Cholesterin aller Probanden betrug $117,03 \pm 43,74$ ($M \pm SD$) mg/dl, wobei der gegebene Grenzwert von > 130 mg/dl von 34,1% der Probanden überschritten wurde. Zudem wiesen 40,7% der Probanden eine Adipositas (Grenzwert $BMI \geq 30$ kg/m²) auf. Gemittelt über die gesamte Studienpopulation lag der Waist-Hip-Ratio bei $93,96 \pm 8,87$ ($M \pm SD$) cm und der BMI bei $29,7 \pm 5,7$ ($M \pm SD$) kg/m². Des Weiteren waren 15,1% der Probanden aktive Raucher.

Ergebnisse

Die im Rahmen der Pedometerstudie erhobenen **kardiovaskulären Komorbiditäten** pAVK, KHK, Herzinsuffizienz und Schlaganfall wurden bereits unter 2.3.2 im Sinne der Studie definiert. Abbildung 5 zeigt die Prävalenz dieser Komorbiditäten innerhalb der Studienpopulation entsprechend Tabelle 6 **Rubrik C**.

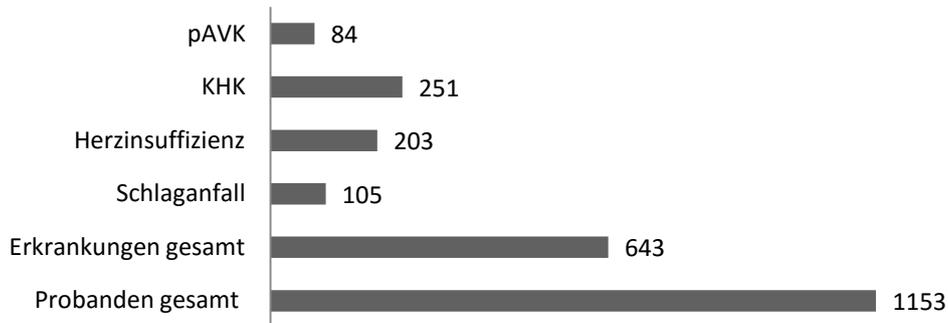


Abbildung 5: Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen der Studienpopulation

Anmerkung: Angegeben ist jeweils die absolute Probandenzahl. Mehrfacherkrankungen sind möglich.

Insgesamt wurden 643 bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb der Studienpopulation erhoben. Die Probanden konnten dabei gleichzeitig an mehreren Erkrankungen leiden. Von den insgesamt 1153 eingeschlossenen Probanden waren 84 (7,3%) an einer pAVK erkrankt. Bei 251 (21,8%) lag eine KHK und bei 105 (9,1%) ein Schlaganfall vor. Bei 203 Probanden (17,6%) lag anamnestisch eine gesicherte Herzinsuffizienz vor, wobei 42 (3,6%) Probanden die Frage nach einer bestehenden Herzinsuffizienz mit unbekannt, einer nur bezüglich dieser Komorbidität gegebenen Option, beantworteten.

Abbildung 6 veranschaulicht die erhobenen **sozialen Umgebungsfaktoren**. Die in Tabelle 6 unter **Rubrik D** aufgeführten Variablen fanden im Rahmen einer Adjustierung als Confounder Verwendung. Eine deutsche Abstammung, definiert als vier deutsche Großeltern, lag bei 929 Probanden (80,6%) vor. Dies erlaubt trotz den bei CKD möglichen ethnischen Inzidenz- und Prävalenzunterschieden ^{10,113} eine Übertragung der Studienergebnisse auf die deutsche Gesamtpopulation. Vollzeit erwerbstätig waren 234 Probanden (20,3%) wohingegen 756 (65,6%) eine Rente bezogen. Der Bildungsstatus zeigt eine klare Tendenz hin zu einer geringeren Schulbildung, dies könnte auf das höhere Alter der Probanden und die damaligen

Ergebnisse

Bildungschancen zurückgeführt werden. Eine höhere Schulbildung wiesen 16,5% der Probanden auf, wohingegen 30,3% eine mittlere und 51,5% eine geringere Schulbildung erworben haben. Eine Übersicht aller sozialen Umgebungsfaktoren und der zugehörigen Prozentangaben findet sich in Tabelle 16 im Anhang.

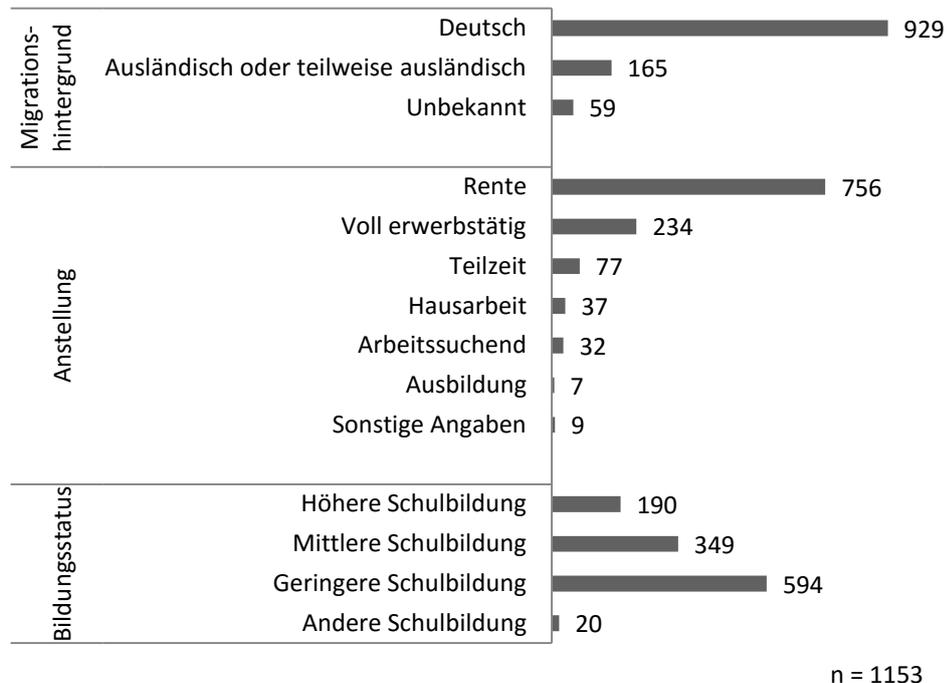


Abbildung 6: Übersicht über die erhobenen sozialen Umgebungsfaktoren

Anmerkungen: Die Variablen wurden wie unter 2.3.2 beschrieben, anamnestisch in Form eines Fragebogens von n = 1153 Probanden erhoben. Zu einer Stichprobe (entsprechend 0,09%) wurde die Variable "Anstellung" nicht erhoben. Angegeben ist jeweils die absolute Probandenzahl.

3.2 Ergebnis der Schrittzählerhebung

Die Erhebung der mittleren täglichen Schrittzahl niereninsuffizienter Probanden stellt das Kernstück der Pedometerstudie dar. Alle weiteren Analysen im Rahmen dieser Dissertation basieren auf dieser Erhebung. Die mittlere Schrittzahl wurde über einen Zeitraum von zehn Tagen erhoben (siehe 2.3.1). Das Ergebnis fasst Tabelle 7 zusammen.

Ergebnisse

Tabelle 7: Mittlere Schrittaktivität

Merkmal	Deskriptive Statistik					<i>n</i> = 1153
	Mittelwert ± Standardabweichung	95% CI des Mittelwertes		25% Quartil	Median	
		Untergrenze	Obergrenze			
Mittlere Schrittzahl / Tag	5162 ± 2704	5006	5319	3151	4756	6704

In der Pedometerstudie wurden durchschnittlich 5162 ± 2704 ($M \pm SD$) Schritte pro Untersuchungstag zurückgelegt. Dies entspricht nach der Einteilung von Tudor-Locke und Bassett (siehe 2.3.1), verglichen mit einer nicht vorselektierten Population, einem wenig aktiven Lebensstil.¹⁰⁴ Der maximal erreichte Mittelwert der täglichen Schrittzahl lag bei 18.175 Schritten, wohingegen minimal 178 Schritte pro Tag zurückgelegt wurden (vergleiche Tabelle 6). Hierbei gilt entsprechend der Methodik (siehe 2.2.2), dass von keinem Probanden an einem der Untersuchungstage weniger als 50 Schritte zurückgelegt worden sind. Eine graphische Darstellung der Verteilung der Schrittmittelwerte innerhalb der Studienpopulation zeigt Abbildung 7.

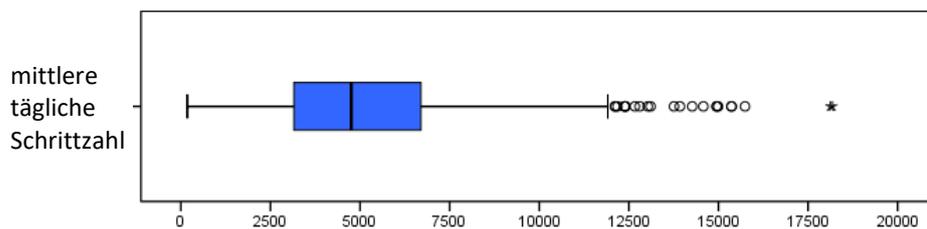


Abbildung 7: Boxplot der mittleren Schrittaktivität

Wie unter 2.3.1 dargestellt, wurden für die weiteren Analysen der Pedometerstudie Aktivitätskategorien anhand des in Abbildung 7 dargestellten Boxplots in Form von Quartilen definiert. Es wurden demnach vier Aktivitätskategorien zu je einem Viertel der Probanden definiert. Das am wenigsten aktive Viertel der Probanden (entsprechend 288 Probanden) legte im Mittel weniger als 3151 Schritte pro Studientag zurück und befindet sich in Abbildung 7 unterhalb der Box. Dieses wurde zur Aktivitätskategorie Quartil 1 zusammengefasst. Quartil 2 fasst dementsprechend das Viertel der Probanden zusammen, welches eine mittlere tägliche Schrittzahl zwischen dem Median (4756 Schritte) und dem 25% Quartil (3151 Schritte) erreicht hat und sich demnach im unteren

Ergebnisse

Teil der Box in Abbildung 7 befindet. Aus den Probanden zwischen Median und 75% Quartil (6704 Schritte) wurde entsprechend Quartil 3 gebildet. Im aktivsten 4. Quartil wurden alle Probanden inkludiert die mehr als 6704 Schritte pro Studientag zurücklegten (entsprechend 289 Probanden), diese befinden sich oberhalb der Box.

Abbildung 8 veranschaulicht die im Mittel pro Studientag zurückgelegte Schrittzahl des jeweiligen Quartils und die durchschnittliche Schrittzahl der Gesamtstichprobe.

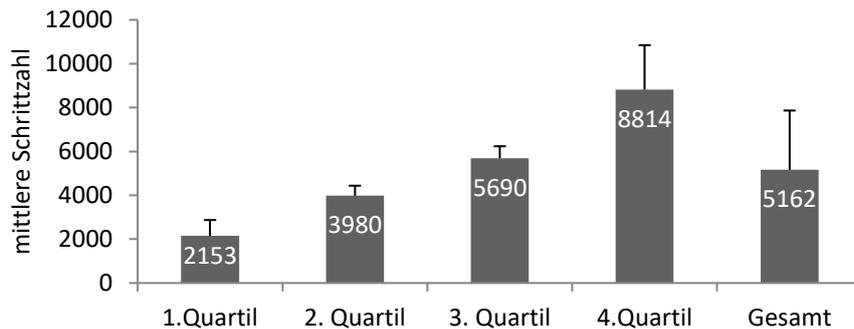


Abbildung 8: Aktivitätsverteilung innerhalb der Quartile

Anmerkung: Veranschaulicht wird der Mittelwert der täglich zurückgelegten Schritte innerhalb der einzelnen Quartile, wobei die Fehlerbalken der jeweiligen Standardabweichung entsprechen. Dabei gilt $n = 1153$ (Quartil 1 $n = 288$, Quartil 2 $n = 288$, Quartil 3 $n = 288$, Quartil 4 $n = 289$).

Im 1. Quartil ($n = 288$) wurden gemittelt über alle zehn Beobachtungstage 2153 ± 720 ($M \pm SD$) Schritte, im 2. Quartil ($n = 288$) 3980 ± 458 ($M \pm SD$) Schritte, im 3. Quartil ($n = 288$) 5690 ± 546 ($M \pm SD$) Schritte und im 4. Quartil ($n = 289$) 8814 ± 2028 ($M \pm SD$) Schritte zurückgelegt. Es zeigt sich somit erwartungsgemäß ein Anstieg der Schrittzahl zwischen den Schrittquartilen.

3.3 Verteilung der Studienvariablen innerhalb der Quartile

Tabelle 8: Verteilung von Studienvariablen innerhalb der Aktivitätskategorien

Merkmal (Einheit)	Mittelwert \pm Standardabweichung ($M \pm SD$)				p-Wert (ANOVA)
	1. Quartil ($n = 288$)	2. Quartil ($n = 288$)	3. Quartil ($n = 288$)	4. Quartil ($n = 289$)	
A Mittlere Schrittzahl (Schritte/Tag)	2153,15 \pm	3980,49 \pm	5689,89 \pm	8813,64 \pm	
Alter (Jahre)	719,64	457,85	545,59	2027,95	
	64,88 \pm 9,56	61,61 \pm 11,68	59,59 \pm 11,84	58,03 \pm 12,02	< .001
B Systolischer Blutdruck (mmHg)	140,29 \pm 21,50	138,44 \pm 20,42	138,33 \pm 19,94	140,11 \pm 19,51	.513
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	76,17 \pm 11,93	77,98 \pm 11,24	80,06 \pm 11,28	80,81 \pm 10,95	< .001
Ruhepuls (Schläge/min)	70,52 \pm 12,66	70,55 \pm 12,98	70,47 \pm 11,23	67,96 \pm 11,04	.021
HbA1c (% von Hb)	6,61 \pm 1,31	6,27 \pm 0,90	6,17 \pm 0,91	6,03 \pm 0,71	< .001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	211,65 \pm 56,81	201,96 \pm 53,90	208,03 \pm 48,44	212,81 \pm 50,36	.060
LDL-Cholesterin (mg/dl)	117,81 \pm 44,96	111,66 \pm 45,30	117,32 \pm 40,71	121,30 \pm 43,54	.067
BMI (kg/m ²)	32,75 \pm 6,33	30,04 \pm 5,47	28,57 \pm 5,19	27,54 \pm 4,47	< .001
Waist-Hip-Ratio	95,54 \pm 8,82	94,60 \pm 8,83	93,19 \pm 9,08	92,50 \pm 8,48	< .001

Merkmal (Einheit)	Anzahl (% von n je Quartil)				p-Wert (χ^2 -Test)
	1. Quartil ($n = 288$)	2. Quartil ($n = 288$)	3. Quartil ($n = 288$)	4. Quartil ($n = 289$)	
A Geschlecht					
Männlich	145 (50,4)	178 (61,8)	175 (60,8)	195 (67,5)	
Weiblich	143 (49,7)	110 (38,2)	113 (39,2)	94 (32,5)	< .001
B arterielle Hypertonie	280 (97,2)	271 (94,1)	275 (95,5)	277 (95,8)	.330
Diabetes mellitus	139 (48,3)	104 (36,1)	83 (28,8)	60 (20,8)	< .001
Gesamtcholesterin > 200 (mg/dl)	155 (54,2)	136 (47,6)	155 (54,0)	169 (58,7)	.064
LDL-Cholesterin > 130 (mg/dl)	104 (36,2)	79 (27,6)	98 (34,1)	110 (38,3)	.042
Adipositas nach WHO BMI \geq 30	179 (62,4)	131 (45,6)	95 (33)	64 (22,1)	< .001
Aktive Raucher	52 (18,1)	41 (14,3)	40 (14,0)	41 (14,2)	.660
C pAVK	35 (12,2)	27 (9,4)	15 (5,2)	7 (2,4)	< .001
KHK	94 (32,6)	71 (24,7)	49 (17,0)	37 (12,8)	< .001
Herzinsuffizienz	90 (31,3)	50 (17,4)	34 (11,8)	29 (10,0)	< .001
Schlaganfall	36 (12,5)	24 (8,3)	28 (9,7)	17 (5,9)	.047
D deutsche Abstammung	226 (78,5)	225 (78,1)	245 (85,1)	233 (80,6)	.002
Vollzeit erwerbstätig	18 (6,3)	38 (13,2)	79 (27,4)	99 (34,4)	< .001
Höhere Schulbildung	29 (10,1)	45 (15,6)	55 (19,1)	61 (21,1)	< .001

Anmerkungen:

Es liegen $n = 1153$ Stichproben vor, die Häufigkeitsangaben in % von n je Quartil beziehen sich jedoch auf die jeweilige Probandenzahl je Quartil (Quartil 1 bis 3 jeweils $n = 288$, Quartil 4 mit $n = 289$).

Die Anzahl fehlender Werte je Variable war vernachlässigbar gering.

Die erste Spalte der Tabelle zeigt vier Rubriken von A bis D; diese dienen der Bezugnahme im Text.

Ergebnisse

Tabelle 8 zeigt eine deskriptive Übersicht bezüglich der Verteilung aller relevanten Studienvariablen innerhalb der gebildeten Aktivitätskategorien. Die Kategorisierung der mittleren Schrittzahl in Form von Quartilen ermöglicht die Betrachtung der Verteilung der jeweiligen Variablen innerhalb der so gebildeten Aktivitätskategorien. Dies ermöglicht eine erste Einschätzung der Richtung des Effektes der Schrittzahl auf die jeweilige Studienvariable und deren Tendenz innerhalb der Aktivitätskategorien. Der angegebene p -Wert entstammt einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) oder einem Chi^2 -Test und gibt die Wahrscheinlichkeit eines Unterschieds zwischen den Quartilen an (Siehe 2.4). Kann ein solcher Unterschied zwischen den Aktivitätsquartilen nicht bestätigt werden, so ist auch nicht von einem Effekt oder einer Tendenz auszugehen.

Rubrik A Tabelle 8 zeigt die Verteilung der **allgemeinen Basischarakteristika** bestehend aus Alter, Geschlecht und Schrittzahl. Es zeigt sich, dass Probanden mit einer höheren Schrittzahl tendenziell ein geringeres Alter und häufiger ein männliches Geschlecht aufwiesen. Die Differenz des mittleren Alters zwischen dem 1.- und 4. Quartil beträgt gerundet sieben Jahre. Der Anteil männlicher Probanden steigt innerhalb der Quartile um 17,1% von einem nahezu ausgewogenen Geschlechterverhältnis im 1. Quartil bis hin zu einer mehr als Zweidrittelmehrheit männlicher Probanden im 4. Quartil. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < .001$) bezüglich des Alters und der Geschlechtsverteilung innerhalb der Aktivitätskategorien. Da die Schrittzahlerhebung ein zentrales Element dieser Dissertation darstellt, wurden die diesbezüglichen Ergebnisse bereits gesondert unter 3.2 dargestellt und finden in Tabelle 8 der Übersicht halber Erwähnung.

Die **Rubriken B** Tabelle 8 zeigen den Effekt der Schrittzahl auf die untersuchten **kardiovaskulären Risikofaktoren**. Untersucht wurde die Inzidenzverteilung der erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den einzelnen Schrittquartilen und ihre Tendenz. Die untersuchten Risikofaktoren entsprechen dabei denen des metabolischen Syndroms sowie dem Rauchverhalten.

Für den Risikofaktor einer anamnestischen arteriellen Hypertonie zeigte sich dabei weder ein signifikanter Unterschied zwischen den Quartilen ($p = .330$), noch eine bemerkenswerte Tendenz. Die Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie liegt über die Quartile hinweg bei etwa 95%. Für den "systolischen Blutdruck" lässt sich ebenfalls weder eine Tendenz noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Quartilen

Ergebnisse

feststellen ($p = .513$). Die gemittelten Messwerte liegen hier zwischen 138 und 140 mmHg. Bezüglich des gemessenen diastolischen Blutdrucks zeigt sich mit steigender Schrittzahl eine ebenfalls ansteigende Tendenz. So besteht im 4. Quartil ein im Mittel um 5 mmHg höherer diastolischer Blutdruck als im 1. Quartil. Bezüglich dieser Beobachtung besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den verglichenen Quartilen ($p < .001$). Für den Ruhepuls ergibt sich tendenziell eine Abnahme bei steigender Schrittzahl. Obwohl sich lediglich für das aktivste 4. Quartil ein deutlicher Abfall des Ruhepulses zeigt, ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Quartilen anzunehmen ($p = .021$). Die abfallende Tendenz ist in den weniger aktiven Quartilen jedoch nicht mehr zu erkennen. Zusammenfassend ist somit kein eindeutiger Effekt der Schrittzahl auf den Blutdruck und Ruhepuls festzustellen.

Die bezüglich des Blutzuckers erhobenen Variablen hingegen lassen einen solchen Effekt beobachten. Anamnestisch sind mit 48,3% beinahe die Hälfte aller Probanden des 1. Quartils Diabetiker, wohingegen im 4. Quartil mit 20,8% lediglich jeder fünfte Proband an einem anamnestischen Diabetes mellitus erkrankt war. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Prävalenz eines Diabetes mellitus zwischen den Quartilen ($p < .001$), wobei eine niedrigere Schrittzahl mit einer geringeren Prävalenz eines Diabetes mellitus einherging. Der im Rahmen der Baselinevisite der GCKD-Studie gemessene mittlere HbA1c-Wert zeigt innerhalb der Quartile ebenfalls eine mit einer steigenden Schrittzahl einhergehende Abnahme. Im 1. Quartil lag der mittlere HbA1c-Wert der Probanden bei $6,61 \pm 1,31$ ($M \pm SD$), im 4. Quartil hingegen nach kontinuierlicher Abnahme bei $6,03 \pm 0,71$ ($M \pm SD$) (in % von Hb). Auch der HbA1c Wert unterscheidet sich signifikant zwischen den Quartilen ($p < .001$).

Bezüglich einer Dyslipidämie ergeben sich keine deutlichen Effekte der Schrittzahl auf die Variablen "Gesamtcholesterin" und "LDL-Cholesterin". Untersucht wurde der prozentuelle Anteil an Probanden mit einer Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin > 200 mg/dl) und/oder einem erhöhten LDL-Cholesterin (Grenzwert 130 mg/dl). Hier zeigt sich kein Effekt der Schrittzahl auf die Tendenzen innerhalb der Kategorien dieser beiden Variablen. Der vorgenommene Chi^2 -Test zeigt für die Variable Hypercholesterinämie, dass nicht von einem Unterschied der Prävalenz innerhalb der Quartile auszugehen ist ($p = .064$). Demgegenüber ist bezüglich einer Erhöhung des LDL-Cholesterins ein Unterschied der Prävalenz innerhalb der Quartile anzunehmen

Ergebnisse

($p = .042$). Bei einem Vergleich der mittleren gemessenen LDL- und Gesamtcholesterinwerte in mg/dl innerhalb der Quartile zeigt die univariate Varianzanalyse weder einen signifikanten Unterschied noch eine Tendenz zwischen den Quartilen ($p = .060$ für Gesamtcholesterin; $p = .067$ für LDL-Cholesterin).

Ein deutlicher Effekt der Schrittzahl zeigt sich hingegen für Variablen, welche die Physiognomie der Probanden beschreiben. Sowohl bezüglich einer Adipositas, definiert nach WHO als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, als auch für den mittleren BMI selbst und den mittleren Waist-Hip-Ratio innerhalb der Quartile kann sowohl eine mit steigender Schrittzahl deutlich abnehmende Tendenz als auch ein signifikanter Unterschied innerhalb der Quartile erkannt werden. Der prozentuelle Anteil adipöser Probanden sinkt innerhalb der Quartile von 62,4% im 1. Quartil auf 22,1% im 4. Quartil. Ein Unterschied diesbezüglich ist zwischen den Quartilen anzunehmen ($p < .001$). Im 1. Quartil liegt der mittlere BMI bei $32,75 \pm 6,33$ ($M \pm SD$) kg/m^2 und der mittlere Waist-Hip-Ratio bei $95,54 \pm 8,82$ ($M \pm SD$) und reduziert sich bis in das 4. Quartil auf einen mittleren BMI von $27,54 \pm 4,47$ ($M \pm SD$) kg/m^2 und einen mittleren Waist-Hip-Ratio von $92,5 \pm 8,48$ ($M \pm SD$). Probanden im aktivsten Quartil sind somit im Mittel um 5,2 BMI-Punkte leichter und weisen einen um 3 Punkte geringeren Waist-Hip-Ratio auf, als diejenigen im passivsten Quartil. Bezüglich der beiden Variablen BMI und Waist-Hip-Ratio ist von einem Unterschied in ihrer Verteilung zwischen den Quartilen auszugehen ($p < .001$). Auffallend bezüglich des mittleren BMI ist das Vorliegen einer Präadipositas im 3. und 4. Quartil sowie einer Adipositas 1. Grades im 1. und 2. Quartil und somit eine auffällige Neigung der Studienpopulation (mittlerer BMI 29,7) zu Adipositas.

Zusätzlich zu diesen, dem metabolischen Syndrom entsprechenden, kardiovaskulären Risikofaktoren wurde auch das Rauchen als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor in seiner Verteilung zwischen den Quartilen untersucht. Es zeigt sich diesbezüglich jedoch kein Unterschied des Anteils aktiver Raucher zwischen den Quartilen ($p = .660$). Lediglich im 1. Quartil finden sich prozentuell mit 18,1% etwas häufiger aktive Raucher als in den anderen drei Quartilen (14%).

Rubrik C Tabelle 8 veranschaulicht die Tendenzen bezüglich der untersuchten **kardiovaskulären Komorbiditäten** innerhalb der vier Aktivitätskategorien. Auffällig ist eine für alle untersuchten Komorbiditäten geltende deutlich abnehmende Tendenz der Prävalenz der jeweiligen Komorbidität mit einer Zunahme der täglichen Schrittzahl.

Ergebnisse

Für alle vier untersuchten Komorbiditäten ist festzustellen, dass die bestehenden Unterschiede innerhalb der Aktivitätskategorien signifikant sind (pAVK: $p < .001$; KHK: $p < .001$; Herzinsuffizienz: $p < .001$; Schlaganfall: $p = .047$). Die Häufigkeitsverteilung ist somit bei einer gleichzeitig deutlichen Tendenz nicht zufällig. Im Vergleich zwischen den aktivsten und den passivsten Studienprobanden zeigt sich, dass im passivsten 1. Quartil fünf mal mehr Probanden an einer pAVK litten als im aktivsten 4. Quartil ($p < .001$). Personen im 1. Quartil waren im Vergleich zum 4. Quartil auch zweieinhalb mal häufiger von einer KHK betroffen ($p < .001$), mehr als doppelt so häufig an einem Schlaganfall ($p = .047$) und über dreimal häufiger an einer Herzinsuffizienz ($p < .001$) erkrankt.

Rubrik D Tabelle 8 zeigt den Effekt der Schrittzahl auf ausgewählte **soziale Umgebungsfaktoren**. Die Variable deutsche Abstammung zeigt zwar eine ungleichmäßige Verteilung zwischen den Aktivitätsquartilen, bedeutsam im Sinne der Studie ist jedoch vielmehr, dass aufgrund des deutlichen Überwiegens von Probanden deren vier Großeltern deutscher Nationalität waren (im Mittel 80,6%), eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die gesamtdeutsche Bevölkerung gegeben sein sollte. Bezüglich des Untersuchungsfeldes Erwerbstätigkeit wurde der Effekt der Vollzeitwerbstätigkeit auf die Schrittzahl analysiert. Hierbei zeigte sich mit steigender Schrittzahl ein sehr deutlicher Anstieg der prozentuellen Rate an vollzeiterwerbstätigen Probanden. So waren im 1. Quartil 6,3% der Probanden voll erwerbstätig, wohingegen dies 34,4% der Probanden des 4. Quartils waren. Für die Variable höhere Schulbildung zeigt sich ebenfalls eine deutliche Tendenz. Eine höhere Schulbildung liegt im 4. Quartil mit 21,1% mehr als doppelt so häufig vor wie im 1. Quartil mit einem Prozentanteil von 10,1%. Sowohl bezüglich der Variable "Vollerwerbstätigkeit" als auch der Variable "höhere Schulbildung" zeigt sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der Verteilung zwischen den Quartilen ($p < .001$).

3.4 Korrelationsanalyse der Schrittzahl mit quantitativen Variablen

Für die quantitativen Variablen wurden die unter 3.3 beschriebenen Tendenzen mit einer der Verteilung der Variable entsprechenden Korrelationsanalyse weiter untersucht (vergleiche 2.4). Korreliert wurde jeweils die mittlere tägliche Schrittzahl mit der jeweiligen quantitativen Studienvariable. Das Ergebnis fasst Tabelle 9 zusammen.

Tabelle 9: Korrelation quantitativer Studienvariablen mit der mittleren Schrittzahl

quantitative Variable	Korrelationskoeffizient (<i>r</i>)	<i>p</i> -Wert
HbA1c	-0,21	< .001
Gesamtcholesterin	0,02	.589
LDL-Cholesterin	0,03	.244
Alter	-0,34	< .001
Waist-Hip-Ratio	-0,14	< .001

Diese Korrelationsanalyse ergibt, dass zwischen der Schrittzahl und den Variablen HbA1c, Alter und Waist-Hip-Ratio signifikante Korrelationen bestehen. Den in Tabelle 8 beobachteten Tendenzen bezüglich dieser Variablen können somit entsprechende Korrelationen zugeordnet werden. Den beschriebenen Tendenzen entsprechend zeigt sich eine negative Korrelation dieser Variablen mit der Schrittzahl. Je höher demnach die mittlere Schrittzahl der Probanden ist, desto geringer ist auch die Ausprägung der jeweiligen Variable. Die mittlere Schrittzahl korreliert negativ mit dem gemessenen HbA1c ($r = -.21$, $p < .001$), dem Alter der Probanden ($r = -.34$, $p < .001$) und dem Waist-Hip-Ratio ($r = -.14$, $p < .001$). Die durchgeführte Korrelationsanalyse ergibt zudem, dass sich die Variablen Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin stochastisch unabhängig von der Schrittzahl zeigen, da keine signifikanten Korrelationen zwischen der mittleren Schrittzahl und dem Gesamtcholesterin ($r = .02$, $p = .589$) oder dem LDL-Cholesterin ($r = .03$, $p = .244$) bestehen und der Korrelationskoeffizient nahe Null liegt.

3.5 Schrittzahlanalyse innerhalb qualitativer Studienvariablen

Um den Zusammenhang zwischen der täglichen Schrittzahl und den einzelnen qualitativen Studienvariablen, bestehend aus kardiovaskulären Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren, zu untersuchen, wurden anhand des Vorliegens oder Fehlens dieser Studienvariablen jeweils zwei Gruppen gebildet. Die Verteilung der mittleren Schrittzahl innerhalb dieser Gruppen wurde in Form von Boxplots graphisch dargestellt. Dies ermöglicht einerseits einen Vergleich der Quartile innerhalb dieser Gruppen und andererseits einen Vergleich zwischen den verschiedenen Studienvariablen bezüglich der Schrittzahl. Zwischen den gebildeten Gruppen wurden anschließend die Mittelwerte der jeweils erreichten Schrittzahl durch einen zweiseitigen *t*-Test auf signifikante Unterschiede geprüft.

3.5.1 Schrittzahl in Abhängigkeit kardiovaskulärer Komorbiditäten

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der mittleren Schrittzahl in Form von Boxplots innerhalb der vier untersuchten Komorbiditäten pAVK, KHK, Herzinsuffizienz und Schlaganfall jeweils unterteilt nach dem Vorliegen beziehungsweise Fehlen dieser Komorbidität. Einzelne Probanden konnten an mehreren Komorbiditäten erkrankt sein.

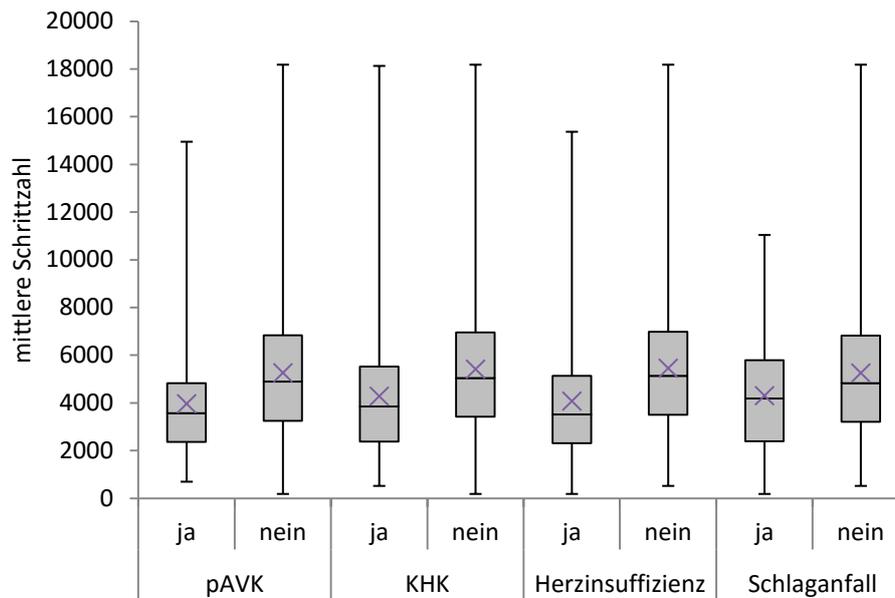


Abbildung 9: Schrittzahl quartile unterteilt nach kardiovaskulären Komorbiditäten

Anmerkung: Dargestellt sind Boxplots für die Variable mittlere Schrittzahl. Durch ein Kreuz (x) wurde innerhalb der Boxen jeweils der Mittelwert markiert. Bezüglich jeder Komorbidität wurden $n = 1153$ Stichproben befragt. Die Anzahl erkrankter Probanden sowie die zugehörigen Häufigkeiten der einzelnen Komorbiditäten innerhalb der Studienpopulation können Abbildung 5 und dem der dortigen Abbildung zugehörigen Textabschnitt entnommen werden.

In Abbildung 9 ist deutlich zu erkennen, dass für alle vier Komorbiditäten bei Vorliegen der jeweiligen Komorbidität eine geringere Schrittzahl zu verzeichnen war. Die mittleren 50% der Stichprobe, entsprechend der Box im Diagramm, weisen also jeweils eine geringere Schrittzahl für die Beobachtung "ja", als für die Beobachtung "nein" auf. Der Median verhält sich ebenfalls entsprechend. Hier kann beobachtet werden, dass der Median für alle Beobachtungen niedriger liegt, als der Mittelwert. Dies spricht zum einen für eine insgesamt höhere Anzahl weniger aktiver Probanden, zum anderen für eine Verlagerung des Mittelwertes in Richtung höherer Schrittzahlen aufgrund der Extremwerte im oberen Bereich. Beobachtet wird auch, dass der Median der Probanden,

Ergebnisse

die eine Komorbidität aufweisen, sich in etwa auf Höhe des 1. Quartils derjenigen Probanden befindet, welche nicht an einer Komorbidität leiden. Das am wenigsten aktive Viertel der nicht von einer Komorbidität betroffener Probanden entspricht demnach in seiner Schrittzahl der passivsten Hälfte erkrankter Probanden. Die nicht von einer Komorbidität betroffenen Probanden zeigen eine relativ konstante Verteilung der mittleren Schrittzahl im Vergleich zwischen den einzelnen Komorbiditäten, dies könnte auf die gesamt gesehen geringere Anzahl erkrankter Probanden zurückgeführt werden. Ein Vergleich zwischen dem jeweiligen Median der einzelnen Komorbiditäten zeigt, dass Probanden mit pAVK oder Herzinsuffizienz stärker beeinträchtigt scheinen als solche mit KHK oder nach einem stattgehabten Schlaganfall.

Da der Mittelwert das Ergebnis der Beobachtung gut wiedergibt, kann durch einen zweiseitigen *t*-Test untersucht werden, ob die beobachteten Differenzen einem signifikanten Unterschied des Schrittmittelwertes innerhalb der einzelnen Komorbiditäten entsprechen. Das Ergebnis dieser Betrachtung ist in Tabelle 10 zusammengefasst. Hierbei konnten hochsignifikante Unterschiede ($p < .001$) für die Variablen pAVK, KHK, Herzinsuffizienz und ein signifikanter Unterschied bezüglich der Variable Schlaganfall ($p = .001$) zwischen den verglichenen Mittelwerten gefunden werden.

Tabelle 10: Vergleich des Mittelwertes der mittleren Schrittzahl in Abhängigkeit des Vorliegens kardiovaskulärer Komorbiditäten

Komorbiditäten	Komorbidität vorhanden (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	Komorbidität nicht vorhanden (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	Differenz Mittelwert	Faktor	<i>p</i> (2-seitig)	<i>t</i> (<i>df</i>)
pAVK	3959 ± 2485	5257 ± 2699	1298	1,33	< .001***	4,27 (1151)
KHK	4276 ± 2548	5409 ± 2695	1133	1,26	< .001***	5,96 (1151)
Herzinsuffizienz	4070 ± 2658	5449 ± 2666	1379	1,34	< .001***	6,67 (1109)
Schlaganfall	4298 ± 2364	5249 ± 2721	953	1,22	.001**	3,45 (1151)

Anmerkungen: Dargestellt ist der Mittelwert der mittleren Schrittzahl. Die Anzahl erkrankter Probanden sowie die zugehörigen Häufigkeiten der einzelnen Komorbiditäten innerhalb der Studienpopulation können Abbildung 5 und dem der dortigen Abbildung zugehörigen Textabschnitt entnommen werden. Vor Ermittlung der Signifikanz wurde der Levene- Test auf Varianzgleichheit durchgeführt und bei Bedarf eine Freiheitsgradkorrektur vorgenommen. Signifikante Beobachtungen wurden hervorgehoben. Es gilt: $p < .05$ (*) signifikant; $p < .01$ (**) sehr signifikant; $p < .001$ (***) hoch signifikant. Mittelwert (*M*), Standardabweichung (*SD*), Freiheitsgrade (*df*), *t*- und *p*-Wert. Insgesamt $n = 1153$ Probanden.

Abbildung 10 veranschaulicht die Ergebnisse aus Tabelle 10 graphisch.

Ergebnisse

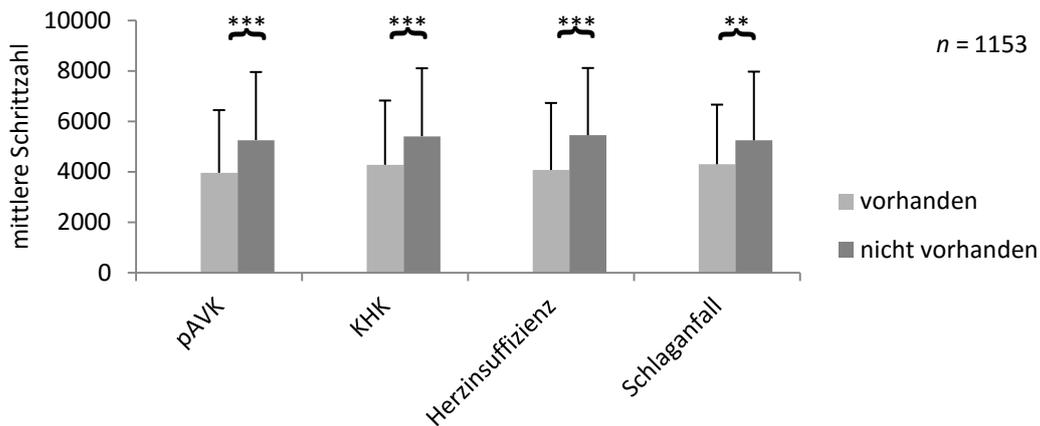


Abbildung 10: Vergleich der mittleren Schrittzahl in Abhängigkeit des Vorliegens kardiovaskulärer Erkrankungen

Anmerkung: Dargestellt wurden die jeweiligen Mittelwerte sowie die Standardabweichungen aus Tabelle 10. Sehr signifikante Unterschiede von $p < .01$ sind mit zwei Sterchen (**); hoch signifikante Unterschiede von $p < .001$ mit drei Sternchen (***) gekennzeichnet.

Für alle vier untersuchten Komorbiditäten zeigt sich, wie durch die vorangehenden Ergebnisse erwartet, dass jeweils in der betroffenen Probandengruppe die mittlere tägliche Schrittzahl hoch signifikant vermindert gegenüber der nicht betroffenen Gruppe ist. Die an einer Komorbidität leidenden Probanden legen täglich somit hoch signifikant weniger Schritte zurück als solche, die nicht an einer Komorbidität erkrankt sind. Probanden mit einer pAVK zeigen mit 3959 ± 2485 ($M \pm SD$) Schritten die allgemein geringste Aktivität innerhalb der an einer Komorbidität erkrankten Probanden. Die am stärksten ausgeprägte Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen Probanden zeigt sich mit 1379 Schritten für die Komorbidität einer Herzinsuffizienz. Diese Probanden sind somit durch ihre Komorbidität am schwersten in ihrer Aktivität beeinträchtigt.

3.5.2 Schrittzahl in Abhängigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren

Im Folgenden wird die Datenlage der mittleren Schrittzahl innerhalb und zwischen den untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren dargestellt. Abbildung 11 entspricht in ihrem Aufbau Abbildung 9 des vorherigen Kapitels.

Ergebnisse

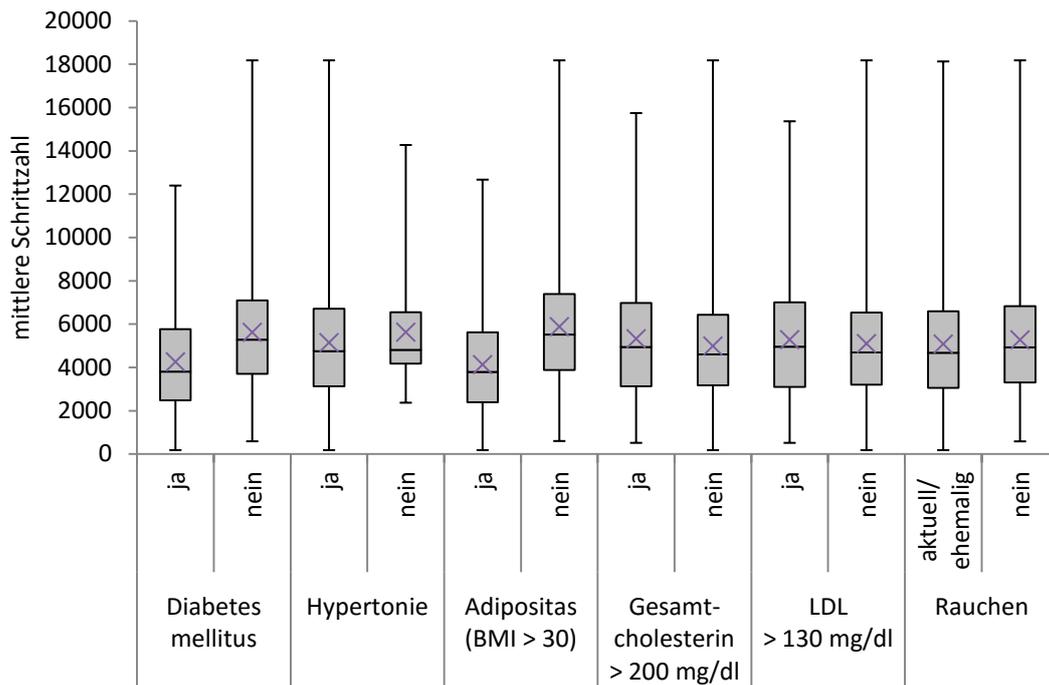


Abbildung 11: Schrittzquartile unterteilt nach kardiovaskulären Risikofaktoren

Anmerkung: Dargestellt sind Boxplots für die Variable mittlere Schrittzahl. Durch ein Kreuz (x) wurde innerhalb der Boxen jeweils der Mittelwert markiert. Bezüglich jedes Risikofaktors wurden $n = 1153$ Stichproben befragt. Die einzelnen Häufigkeiten der Risikofaktoren innerhalb der Population können Tabelle 6 entnommen werden.

Die dargestellten Boxplots zeigen für die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas deutlich, dass Probanden, bei denen diese Risikofaktoren vorliegen, eine geringere Schritttaktivität aufweisen als ihre nicht betroffene Vergleichsgruppe. Auch im Vergleich zwischen den Risikofaktoren ist die Schrittzahl der Diabetiker und der an Adipositas erkrankten Probanden stärker eingeschränkt, als diejenige bezüglich der anderen Risikofaktoren. Eine solch deutliche Verringerung der mittleren Schrittzahl zeigt sich innerhalb der Risikofaktoren Hypertonie und Rauchen nicht, wenngleich auch bei diesen sowohl Median als auch Mittelwert tendenziell innerhalb der betroffenen Probandengruppe niedriger liegen als in der nicht betroffenen Vergleichsgruppe. Auch bezüglich der untersuchten Lipoproteine (LDL und Gesamtcholesterin) zeigen sich keine deutlichen Unterschiede der Schrittzahl zwischen Probanden mit erhöhten und solchen mit normwertigen Messwerten. Hier besteht bemerkenswerterweise jedoch eine Tendenz hin zu einer höheren mittleren Schrittzahl innerhalb derjenigen Probanden die eine Erhöhung dieser Lipoproteine aufweisen.

Ergebnisse

Auch für diese Beobachtungen wurde ein zweiseitiger *t*-Test durchgeführt und die beobachtete Differenz zwischen den Schrittmittelwerten innerhalb der einzelnen Risikofaktoren auf Signifikanz geprüft. Das Ergebnis dieser Betrachtung fasst Tabelle 11 zusammen. Hierbei zeigen sich hoch signifikante Unterschiede ($p < .001$) für die Variablen Diabetes mellitus und Adipositas und ein signifikanter Unterschied bezüglich der Variable Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin) ($p = .035$) zwischen den verglichenen Mittelwerten.

Tabelle 11: Vergleich des Mittelwertes der mittleren Schrittzahl in Abhängigkeit des Vorliegens kardiovaskulärer Risikofaktoren

Risikofaktoren	Risikofaktor vorhanden (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	Risikofaktor nicht vorhanden (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	Differenz Mittelwert	Faktor	<i>p</i> (2-seitig)	<i>t</i> (<i>df</i>)
Diabetes mellitus	4256 ± 2317	5619 ± 2770	1363	1,32	< .001***	8,81 (903)
Hypertonie	5142 ± 2708	5625 ± 2603	483	1,09	.217	1,24 (1151)
Adipositas (BMI > 30)	4128 ± 2217	5880 ± 2779	1752	1,42	< .001***	11,86 (1124)
Hypercholesterinämie (Cholesterin > 200 mg/dl)	5323 ± 2777	4986 ± 2616	337	0,94	.035*	2,12 (1137)
Hypercholesterinämie (LDL > 130 mg/dl)	5280 ± 2789	5098 ± 2662	182	0,97	.289	1,06 (757)
Rauchen						
Ehemalige Raucher	5111 ± 2728	5272 ± 2673	161	1,03	.352	0,93 (973)
Aktive Raucher	4988 ± 2739	5272 ± 2673	284	1,06	.234	1,19 (657)
Ehemalige und aktive Raucher	5079 ± 2730	5272 ± 2673	193	1,04	.232	1,20 (1147)

Anmerkungen: Dargestellt wurde der Mittelwert der mittleren Schrittzahl. Bezüglich jedes Risikofaktors wurden $n = 1153$ Stichproben befragt. Die einzelnen Häufigkeiten der Risikofaktoren innerhalb der Population können Tabelle 6 entnommen werden. Vor Ermittlung der Signifikanz wurde der Levene- Test auf Varianzgleichheit durchgeführt und bei Bedarf eine Freiheitsgradkorrektur vorgenommen. Signifikante Beobachtungen wurden hervorgehoben.

Es gilt: $p < .05$ (*) signifikant; $p < .01$ (**) sehr signifikant; $p < .001$ (***) hoch signifikant. Mittelwert (*M*), Standardabweichung (*SD*), Freiheitsgrade (*df*), *t*- und *p*-Wert.

Der Risikofaktor Rauchen wurde für diese Betrachtung weiter unterteilt in ehemalige Raucher, aktive Raucher und eine gemeinsame Gruppe bestehend aus diesen beiden. Als Vergleichsgruppe dient für alle drei Untergruppen die Kohorte der Nichtraucher.

Ergebnisse

Abbildung 12 veranschaulicht die Ergebnisse aus Tabelle 11 graphisch.

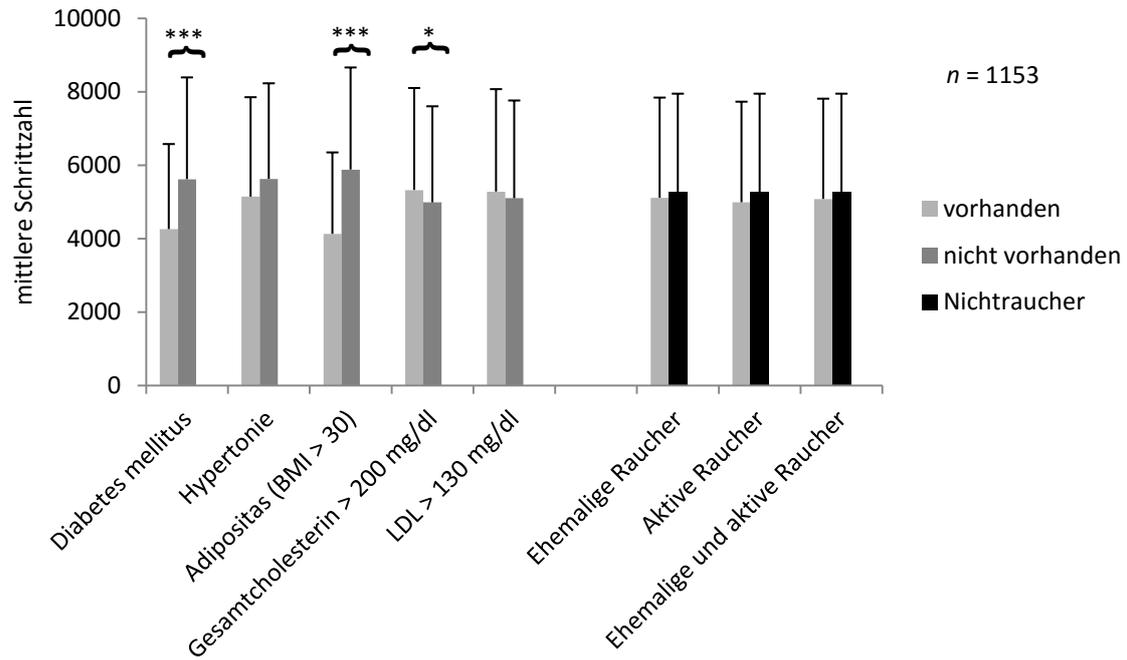


Abbildung 12: Vergleich der mittleren Schrittzahl in Abhängigkeit des Vorliegens kardiovaskulärer Risikofaktoren

Anmerkung: Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte sowie Standardabweichungen aus Tabelle 11. Signifikante Ergebnisse von $p < .05$ sind mit einem (*), sehr signifikante Ergebnisse $p < .01$ mit zwei (**), und hoch signifikante Ergebnisse $p < .001$ mit drei Sternchen (***) über den verglichenen Säulen gekennzeichnet.

Sowohl für die Variable Diabetes mellitus als auch die Variable Adipositas ließ sich, wie aufgrund der vorherigen Ergebnisse vermutet, ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der mittleren Schrittzahl zeigen. Für den Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern ergibt sich $t(903) = 8,81, p < .001$, wobei Diabetiker eine geringere mittlere Schrittzahl erreicht haben. Für die Variable Adipositas ergibt sich $t(1124) = 11,86, p < .001$, wobei adipöse Probanden eine geringere mittlere Schrittzahl erreicht haben. Für den Risikofaktor eines erhöhten Gesamtcholesterins ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($t(1137) = 2,12, p = .035$). Hier ist demnach davon auszugehen, dass Probanden mit einem erhöhten Cholesterinspiegel signifikant mehr Schritte pro Tag zurücklegen, als solche mit einem normwertigen Gesamtcholesterinspiegel. Für die Risikofaktoren Hypertonie und LDL-Cholesterin ließ sich kein signifikanter Unterschied in der mittleren täglichen Schrittzahl Betroffener und Nicht-Betroffener finden ($t(1151) = 1,24, p = .217$) für Hypertonie; ($t(757) = 1,06, p = .289$) für LDL-Cholesterin. Auch die Schrittzahl von Nichtrauchern und allen drei gebildeten Gruppen von Rauchern unterscheidet sich nicht signifikant. Beispielsweise sei hier der Vergleich für die Gruppe aus aktiven und ehemaligen Rauchern mit den Nichtrauchern genannt ($t(1147) = 1,20, p = .232$).

3.6 Analyse schrittzahlbezogener Chancenverhältnisse

Im Folgenden wurden Chancenverhältnisse, sogenannte Odds Ratio (OR), mit Hilfe einer logistischen Regression sowohl für die kardiovaskulären Komorbiditäten als auch für die kardiovaskulären Risikofaktoren im Bezug auf die Schrittquartile berechnet. Das OR gibt dabei das Verhältnis zwischen der Chance, eine Variable in einem Vergleichsquartil aufzuweisen und derjenigen Chance diese Variable in einem Referenzquartil aufzuweisen, an. Als Referenzquartil wurde das aktivste 4. Quartil gewählt. Das Odds Ratio wurde jeweils einmal ohne Adjustierung und einmal adjustiert bezüglich Alter, Geschlecht, Bildungsstatus und Anstellung ermittelt. Diese als Confounder gewerteten Variablen zeigten in der bisherigen Analyse deutliche Tendenzen innerhalb der Schrittquartile sowie auch signifikante Unterschiede zwischen diesen (siehe Tabelle 8) und konnten in der Literatur, wie unter 4.2.2 näher erläutert, bereits als Einflussgrößen auf die Schrittzahl bestimmt werden. Die vorgenommene

Adjustierung ermöglicht eine Betrachtung der Chancenverhältnisse unabhängig vom Einfluss dieser gewählten Confounder.

3.6.1 Schrittzahlbezogene Odds Ratio kardiovaskulärer Komorbiditäten

Tabelle 12 zeigt die berechneten OR für die vier untersuchten kardiovaskulären Komorbiditäten pAVK, KHK, Herzinsuffizienz und Schlaganfall vor einer Adjustierung von Confoundern. Das 95% - Konfidenzintervall wurde gemeinsam mit dem Odds Ratio in Form eines Forest-Plots graphisch veranschaulicht.

Tabelle 12: Odds Ratio kardiovaskulärer Komorbiditäten (ohne Adjustierung)

Endpunkt	Quartile	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
pAVK	1	5.57 (2.43, 12.77)	< .0001***
	2	4.17 (1.79, 9.73)	.0010***
	3	2.21 (0.89, 5.51)	.0879
KHK	1	3.30 (2.16, 5.04)	< .0001***
	2	2.23 (1.44, 3.45)	.0003***
	3	1.40 (0.88, 2.22)	.1568
Herzinsuffizienz	1	4.22 (2.66, 6.67)	< .0001***
	2	1.99 (1.22, 3.26)	.0061**
	3	1.21 (0.71, 2.04)	.4855
Schlaganfall	1	2.29 (1.25, 4.17)	.0071**
	2	1.46 (0.76, 2.77)	.2541
	3	1.72 (0.92, 3.22)	.0885

Anmerkung: Das 4. Quartil wurde als Referenzquartil gewählt. Signifikante Beobachtungen wurden hervorgehoben. Es gilt: $p < .05$ (*) signifikant; $p < .01$ (**) sehr signifikant; $p < .001$ (***) hoch signifikant. Angegeben wurde das 95% Konfidenzintervall (95% CI).

Zu beobachten ist, dass bezüglich aller Komorbiditäten für jedes Quartil im Vergleich zum aktivsten 4. Quartil ein $OR > 1$ vorliegt. Dies bedeutet eine mit einer geringeren Schrittzahl verbundene Chancenzunahme bezüglich aller vier Komorbiditäten. Das 1. Quartil zeigt im Vergleich zum 4. Quartil für alle Beobachtungen das höchste OR. Dies zeigt, dass mit Abnahme der Schrittzahl die Chance auf eine Komorbidität generell erhöht ist. Mit Ausnahme der Komorbidität Schlaganfall zeigt sich auch, dass jeweils das 3. Quartil die geringste Chancensteigerung aufweist und dem 2. Quartil eine Chance zwischen dem 1. und dem 3. Quartil zugeordnet werden kann. Je weniger Schritte ein

Ergebnisse

Proband somit pro Tag zurücklegt, desto höher ist sein Risiko eine Komorbidität aufzuweisen. Für das 3. Quartil ergibt sich im Vergleich zum 4. Quartil zwar bezüglich aller Komorbiditäten eine teilweise deutliche Chancenzunahme, diese ist jedoch für keine der vier untersuchten Komorbidität als signifikant einzuschätzen (3. Quartil jeweils $p > .05$). Bezüglich der sehr deutlichen Chancenzunahme des 1. Quartils im Vergleich mit dem Referenzquartil zeigen sich hingegen alle Beobachtungen als hoch signifikant ($p < .001$) oder sehr signifikant ($p < .01$). Eine hohe Signifikanz liegt mit Ausnahme der Komorbidität Schlaganfall auch für die Chancensteigerungen des 2. Quartils gegenüber dem Referenzquartil vor. Es ergibt sich für die Komorbidität pAVK ($OR\ 4.17, p = .0010$), KHK ($OR\ 2.23, p = .0003$) und Herzinsuffizienz ($OR\ 1.99, p = .0061$).

Zum Vergleich der OR zwischen den Komorbiditäten wurde der Extremwertvergleich, also das OR des 1. Quartils mit dem 4. Quartil als Referenz, genutzt. Es ergibt sich für Probanden im 1. Quartil, dass sie mit einer 5,57-mal so hohen Chance an einer pAVK erkrankt sind wie Probanden im 4. Quartil ($p < .0001$). Für die Komorbidität Herzinsuffizienz ist im Vergleich dazu die Chance im 1. Quartil an dieser erkrankt zu sein mit einer Steigerung um das 4,22-fache etwas geringer ($p < .0001$). Die Chance an einer KHK zu leiden ist für Probanden im 1. Quartil 3,3-mal höher ($p < .0001$) und es besteht eine mit 2,29 mehr als doppelt so hohe Chance bereits einen Schlaganfall erlitten zu haben ($p = .0071$) als für Probanden im 4. Quartil.

Das Schrittzahl bezogene Chancenverhältnis dafür, die Komorbidität pAVK aufzuweisen, ist somit am höchsten gefolgt von demjenigen an einer Herzinsuffizienz zu leiden. Am wenigsten steigt mit Abnahme der Schrittzahl die Chance eines stattgehabten Schlaganfall und etwas größer als diese ist die Chancensteigerung für die Komorbidität einer bestehenden KHK.

Tabelle 13 zeigt die Odds Ratio der gleichen kardiovaskulären Komorbiditäten nach der Adjustierung für Alter, Geschlecht, Bildungsstatus und Anstellung. Für die hier dargestellten OR ist demnach der Einfluss dieser Confounder nicht mehr gegeben.

Ergebnisse

**Tabelle 13: Odds Ratio kardiovaskulärer Komorbiditäten
(adjustiert für Alter, Geschlecht, Bildungsstatus und Anstellung)**

Endpunkt	Quartile	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> -Wert
pAVK	1	5.95 (2.51, 14.08)	< .0001***
	2	4.21 (1.77, 10.02)	.0012**
	3	2.25 (0.90, 5.64)	.0842
KHK	1	2.68 (1.69, 4.23)	< .0001***
	2	1.83 (1.15, 2.91)	.0109*
	3	1.33 (0.82, 2.16)	.2503
Herzinsuffizienz	1	3.16 (1.95, 5.11)	< .0001***
	2	1.64 (0.98, 2.72)	.0585
	3	1.12 (0.65, 1.92)	.6794
Schlaganfall	1	1.56 (0.83, 2.92)	.1654
	2	1.09 (0.56, 2.11)	.8064
	3	1.58 (0.83, 3.02)	.1633

Anmerkung: Das 4. Quartil wurde als Referenzquartil gewählt. Signifikante Beobachtungen wurden hervorgehoben. Es gilt: $p < .05$ (*) signifikant; $p < .01$ (**) sehr signifikant; $p < .001$ (***) hoch signifikant. Angegeben wurde das 95% Konfidenzintervall (95% CI).

Aufgrund der vorgenommenen Adjustierung zeigen sich einige Veränderungen der OR gegenüber Tabelle 12. Daraus ist abzuleiten, dass die gewählten Confounder keinen unerheblichen Einfluss auf die berechneten OR haben. Die in Tabelle 12 beobachteten Tendenzen bleiben allerdings weitestgehend erhalten und sind somit nicht auf die Confounder allein zurückzuführen.

Für die Komorbidität pAVK zeigt sich nach Adjustierung eine Steigerung des OR bezüglich aller Quartile, diese ist umso deutlicher, je inaktiver die Probanden waren. Eine Steigerung des OR durch die vorgenommene Adjustierung zeigt an, dass die adjustierten Confounder in ihrer Grundgesamtheit einen protektiven Effekt bezüglich einer pAVK hatten. Im 1. Quartil stieg das OR von 5,57 auf 5,95, im 2. Quartil von 4,17 auf 4,21 und im 3. Quartil von 2,21 auf 2,25. Für das 3. Quartil zeigt sich weiterhin keine Signifikanz der Risikosteigerung durch die Adjustierung ($p = .0842$). Für das 1. und 2. Quartil ist die Chancensteigerung gegenüber dem 4. Quartil nach der Adjustierung mit einer noch größeren Sicherheit überzufällig. Die Chance an einer pAVK erkrankt zu sein, ist für Probanden im 1. Quartil ungeachtet ihres Alters, Geschlechts, Bildungsstatus und ihrer Anstellung aufgrund ihrer geringeren mittleren Schrittzahl 5,95-fach höher als für Probanden im 4. Quartil ($p < .0001$).

Ergebnisse

Für die Komorbidität KHK wurde das OR durch die vorgenommene Adjustierung geringer. Die gewählten Confounder wiesen somit bezüglich dieser Komorbidität einen risikosteigernden Effekt auf. Durch die Adjustierung sank das OR des 1. Quartils von 3,30 auf 2,68, des 2. Quartils von 2,23 auf 1,83 und des 3. Quartils von 1,40 auf 1,33. Die Risikosteigerung ist auch nach der Adjustierung weiterhin signifikant bezüglich des 1. Quartils ($p < .0001$) und 2. Quartils ($p = .0109$), aber nicht bezüglich des 3. Quartils ($p = .2503$). Die Confounder erklären somit lediglich einen geringen Teil der Chancensteigerung, wobei dieser Anteil mit zunehmender Aktivität geringer wird. Die Chance an einer KHK erkrankt zu sein, ist für Probanden im 1. Quartil ungeachtet ihres Alters, Geschlechts, Bildungsstatus und ihrer Anstellung aufgrund ihrer geringeren mittleren Schrittzahl um das 2,68-fache höher als für Probanden im 4. Quartil.

Auch für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz zeigt sich eine Abnahme des OR bezüglich aller Quartile. Diese Abnahme ist mit einem Sinken des OR von 4,22 auf 3,16 im 1. Quartil für diese Komorbiditäten am deutlichsten ausgeprägt. Die Confounder zeigen somit innerhalb der vier Komorbiditäten den größten risikosteigernden Effekt bezüglich der Komorbidität Herzinsuffizienz. Das OR des 2. Quartils sinkt durch die Adjustierung von 1,99 auf 1,64 und ist im Vergleich zu den nicht adjustierten Berechnungen ($p = .0061$) nun nicht mehr signifikant ($p = .0585$). Die Confounder begründen somit einen ausreichenden Teil der zuvor festgestellten Chancensteigerung des 2. Quartils. Diese Signifikanz bleibt für das 1. Quartil bestehen ($p < .0001$), bezüglich des 3. Quartils ist weiterhin keine Signifikanz gegenüber dem 4. Quartil gegeben ($p = .6794$). Es gilt, je inaktiver die Probanden, desto höher die Chancensteigerung einer Herzinsuffizienz. Hierbei ist das Risiko von Probanden im 1. Quartil ungeachtet der Confounder um den Faktor 3,16 höher und mit hoher Signifikanz ($p < .0001$) gesteigert gegenüber dem für Probanden im 4. Quartil.

Bezüglich der Komorbidität eines erlittenen Schlaganfalls ergibt sich nach der Adjustierung lediglich eine Tendenz aber keine signifikante Chancensteigerung mehr dafür mit einer geringeren Schrittzahl häufiger an einem Schlaganfall erkrankt zu sein. Die vor der Adjustierung beobachtete Chancensteigerung kann somit zu einem hinreichenden Anteil durch die gewählten Confounder begründet werden. Auch eine Kontinuität für eine Chancensteigerung mit der Abnahme der Aktivität ist im Gegensatz zu den anderen Komorbiditäten bezüglich des Schlaganfalls nicht zu erkennen.

Ergebnisse

Das OR zwischen Probanden im 1. Quartil und solchen im 4. Quartil ist auch nach Adjustierung der gewählten Confounder bezüglich der pAVK am größten. Gefolgt vom OR der Herzinsuffizienz und wiederum gefolgt vom OR der KHK und letztlich von dem eines erlittenen Schlaganfalls.

Zusammenfassend ergibt sich somit, dass unabhängig von den adjustierten Faktoren für die Komorbiditäten pAVK, Herzinsuffizienz und KHK eine kontinuierliche und signifikante Chancensteigerung mit der Abnahme der physischen Aktivität verbunden ist. Eine höhere Schrittzahl beugt trotz des Bestehens einer mittelgradigen CKD überzufällig diesen Komorbiditäten vor.

3.6.2 Schrittzahlbezogene Odds Ratio kardiovaskulärer Risikofaktoren

Das OR zwischen den Quartilen wurde auch für die kardiovaskulären Risikofaktoren vor und nach Adjustierung derselben Confounder berechnet. Auch hier wurde das 4. Quartil als Referenzquartil genutzt. Die Darstellungsweise des Ergebnisses entspricht derjenigen für die kardiovaskulären Komorbiditäten und wurde dort bereits erläutert. Das Ergebnis vor einer Adjustierung wird in Tabelle 14 dargestellt und durch einen Forest-Plot graphisch veranschaulicht.

Ergebnisse

Tabelle 14: Odds Ratio kardiovaskulärer Risikofaktoren (ohne Adjustierung)

Endpunkt	Quartil	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
Diabetes mellitus	1	3.56 (2.47, 5.14)	< .0001***
	2	2.16 (1.49, 3.13)	< .0001***
	3	1.55 (1.06, 2.26)	.0255*
Hypertonie	1	1.52 (0.61, 3.77)	.3699
	2	0.69 (0.32, 1.47)	.3383
	3	0.92 (0.41, 2.04)	.8311
Hypercholesterinämie	1	0.83 (0.60, 1.15)	.2597
	2	0.64 (0.46, 0.88)	.0069**
	3	0.83 (0.60, 1.15)	.2597
LDL-Cholesterin	1	0.92 (0.66, 1.29)	.6276
	2	0.62 (0.43, 0.87)	.0067**
	3	0.84 (0.60, 1.18)	.3131
Adipositas	1	5.86 (4.06, 8.45)	< .0001***
	2	2.98 (2.07, 4.27)	< .0001***
	3	1.79 (1.23, 2.58)	.0021**
Rauchen	1	1.29 (0.92, 1.79)	.1372
	2	1.10 (0.79, 1.53)	.5809
	3	1.02 (0.74, 1.42)	.8959

Anmerkung: Diabetes mellitus und Hypertonie wurden entsprechend der Studiendefinition anamnestisch erhoben. Der Grenzwert einer Hypercholesterinämie betrug 200 mg/dl. Das LDL-Cholesterin wurde bei 130 mg/dl als erhöht definiert. Eine Adipositas wurde über einen BMI Grenzwert ≥ 30 kg/m² definiert. Beim Rauchen wurde zwischen Nichtrauchern und einer gemeinsamen Gruppe aus aktiven und ehemaligen Rauchern unterschieden. Das 4. Quartil wurde als Referenzquartil gewählt. Signifikante Beobachtungen wurden hervorgehoben.

Es gilt: $p < .05$ (*) signifikant; $p < .01$ (**) sehr signifikant; $p < .001$ (***) hoch signifikant. Angegeben wurde das 95% Konfidenzintervall (95% CI).

Den OR der Risikofaktoren Diabetes mellitus, Adipositas und Rauchen ist gemein, dass diese kontinuierlich mit sinkender Schrittzahl ansteigen. Da zwischen allen Schrittzahlen dieser drei Risikofaktoren und dem Referenzquartil ein OR > 1 bestimmt wurde, kann festgestellt werden, dass mit abnehmender Schrittzahl die Chance für jeden dieser drei Risikofaktoren kontinuierlich steigt. Dabei ist diese Chancensteigerung für die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas signifikant für jedes Quartil im Bezug auf das aktivste 4. Quartil ($p < .05$). Für den Risikofaktor Rauchen zeigt sich hingegen bei keinem OR eine Signifikanz ($p > .05$). In Zusammenschau mit dem vorherigen Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied

Ergebnisse

zwischen der Schrittzahl der Raucher und Nichtraucher besteht, kann die nicht signifikante Tendenz hin zu weniger Schritten in der Gruppe der Raucher hier also, durch ein $OR > 1$ und damit eine höhere, wenn auch nicht signifikante Chance dafür mit einer geringeren Schrittzahl eher Raucher zu sein, reproduziert werden.

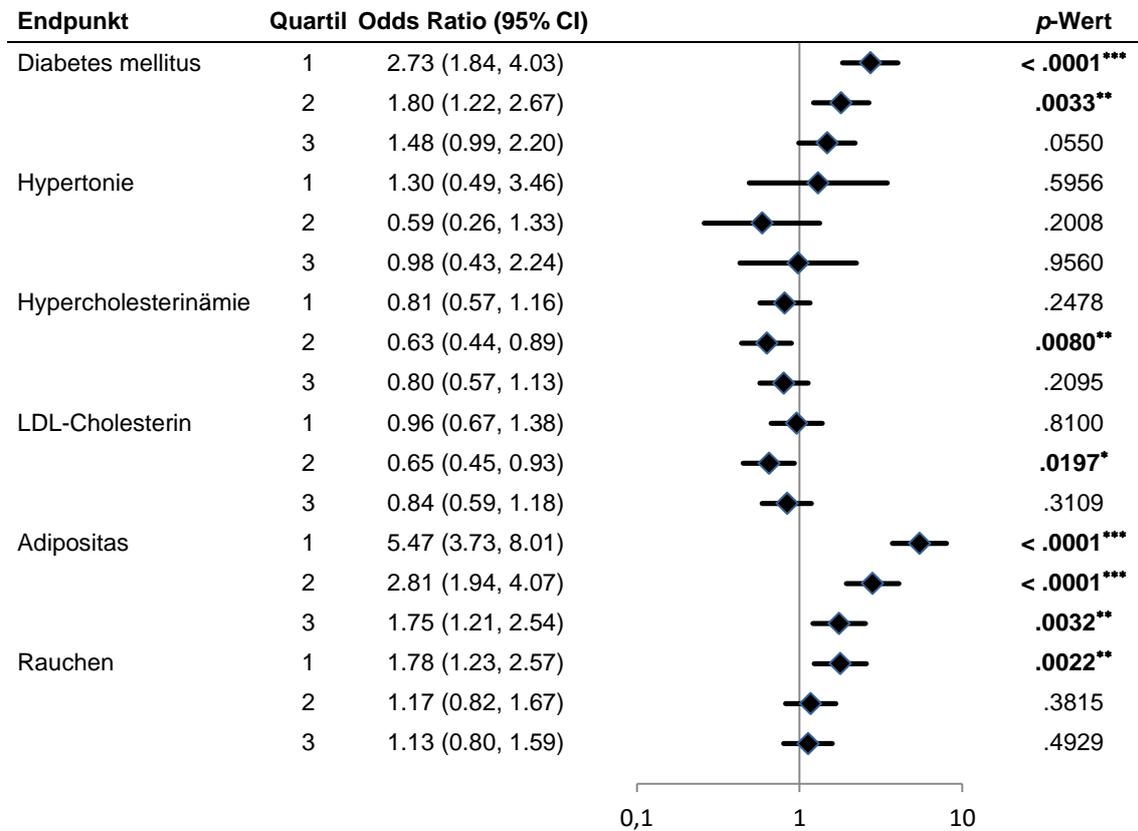
Für die Risikofaktoren eines erhöhten Gesamtcholesterinspiegels sowie eines erhöhten LDL-Cholesterins wurde ein $OR < 1$ für jedes Schrittzartil mit dem Referenzquartil bestimmt. Mit einer geringeren Schrittzahl ist somit die Chance einen dieser Risikofaktoren aufzuweisen geringer als im aktivsten 4. Quartil. Demnach würde es sich bei einer geringeren Schrittzahl also eher um einen präventiven Effekt bezüglich dieser Variablen handeln, wobei für diese Beobachtung keine Kontinuität gegeben ist. Mit Abnahme der Schrittzahl wird also keine kontinuierliche Reduktion des OR beobachtet. Es kann demzufolge nicht geschlossen werden, dass mit einer abnehmenden Schrittzahl eine immer geringere Chance bestehen würde, einen erhöhten Gesamtcholesterinspiegel oder ein erhöhtes LDL-Cholesterin aufzuweisen. Bezüglich dieser Blutfettwerte zeigt sich für das 1. und 3. Quartil eine sehr ähnliche, wenn auch nicht signifikante Reduktion des OR (Hypercholesterinämie: 1. Quartil $p = .2597$, 3. Quartil $p = .2597$; LDL-Cholesterin Erhöhung: 1. Quartil $p = .6276$, 3. Quartil $p = .3131$). Für das 2. Quartil lässt sich hingegen jeweils eine signifikante Reduktion des OR bezüglich dieser Risikofaktoren nachweisen (Hypercholesterinämie: $p = .0069$; LDL-Cholesterin Erhöhung: $p = .0067$).

Bezüglich des Risikofaktors einer arteriellen Hypertonie kann auf Grund uneinheitlicher Ergebnisse keine Aussage darüber getroffen werden, wie sich das OR bei abnehmender Schrittzahl verhält. Hier liegen weder signifikante OR vor, noch kann eine Tendenz festgestellt werden, da die OR sowohl über als auch unter 1 liegen. Dies ergänzt sich mit den bisherigen Beobachtungen bezüglich der Variablen Hypertonie, welche sich unabhängig von der Schrittzahl zeigt.

Das Ergebnis bezüglich der Chancenverhältnisse nach der vorgenommenen Adjustierung der gewählten Confounder zeigt Tabelle 15.

Ergebnisse

**Tabelle 15: Odds Ratio kardiovaskulärer Risikofaktoren
(adjustiert für Alter, Geschlecht, Bildungsstatus und Anstellung)**



Anmerkung: Diabetes mellitus und Hypertonie wurden entsprechend der Studiendefinition anamnestisch erhoben. Der Grenzwert einer Hypercholesterinämie betrug 200 mg/dl. Das LDL-Cholesterin wurde bei 130 mg/dl als erhöht definiert. Eine Adipositas wurde über einen BMI Grenzwert ≥ 30 kg/m² definiert. Beim Rauchen wurde zwischen Nichtrauchern und einer gemeinsamen Gruppe aus aktiven und ehemaligen Rauchern unterschieden. Das 4. Quartil wurde als Referenzquartil gewählt. Signifikante Beobachtungen wurden hervorgehoben.

Es gilt: $p < .05$ (*) signifikant; $p < .01$ (**) sehr signifikant; $p < .001$ (***) hoch signifikant. Angegeben wurde das 95% Konfidenzintervall (95% CI).

Es zeigen sich uneinheitliche Effekte der Adjustierung auf die verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Für den Risikofaktor Diabetes mellitus wird beobachtet, dass durch die Adjustierung das OR aller Quartile sinkt. Diese Reduktion des OR zeigt, dass ein Teil der zuvor beobachteten Risikosteigerung auf die Summe der adjustierten Confounder zurückgeführt werden kann. Die mit einer geringeren Schrittzahl einhergehende kontinuierliche Risikosteigerung dafür Diabetiker zu sein bleibt aber auch nach der Adjustierung erhalten. Für die Quartile 1 und 2 besteht weiterhin eine deutliche Signifikanz, das 3. Quartil zeigt sich nach der Adjustierung nicht mehr signifikant

Ergebnisse

($p = .055$). Der mit einer sinkenden Schrittzahl einhergehende risikosteigernde Effekt bezüglich eines Diabetes mellitus kann somit nicht hinreichend durch die Confounder erklärt werden und bleibt ungeachtet dieser bestehen. Probanden im 1. Quartil sind unabhängig von den Confoundern 2,73-fach häufiger an einem Diabetes mellitus erkrankt als Probanden im 4. Quartil ($p < .0001$).

Der Risikofaktor Hypertonie zeigt uneinheitliche Veränderungen bezüglich der Adjustierung. Für das 1. Quartil zeigt sich eine Verringerung des OR. Die adjustierten Confounder haben hier bei einem $OR > 1$, demnach risikosteigernd gewirkt. Für das 2. Quartil ergibt sich eine Reduktion des OR durch die Adjustierung obwohl dieses < 1 ist. Die selben Confounder wirken hier somit präventiv. Alle berechneten OR des Risikofaktors Hypertonie zeigen sich auch nach Adjustierung nicht signifikant ($p > .05$). Es lässt sich somit, wie in den vorangehenden Analysen, kein einheitlicher Zusammenhang zwischen der mittleren Schrittzahl und dem Risikofaktor Hypertonie ableiten.

Bezüglich eines erhöhten Gesamtcholesterins und eines erhöhten LDL-Cholesterin ergeben sich jeweils ähnliche Beobachtungen. Auf das OR beider Risikofaktoren nimmt die Adjustierung kaum Einfluss. Hieraus folgt, dass die Confounder in ihrer Gesamtheit keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ausprägung dieser Risikofaktoren bezüglich der Schrittquartile haben. Die nicht kontinuierliche, statistisch signifikante Beobachtung einer im 2. Quartil gegebenen signifikanten Reduktion (Hypercholesterinämie: $p = .008$; LDL-Cholesterin Erhöhung: $p = .0197$) dieser Risikofaktoren mit Abnahme der Schrittzahl kann nicht durch die gewählten Confounder erklärt werden.

Durch die Adjustierung ergab sich für den Risikofaktor Adipositas eine geringfügige Reduktion der weiterhin hoch signifikanten Risikozunahme. Mit Abnahme der mittleren täglichen Schrittzahl weisen die Probanden ein zunehmend gesteigertes Risiko auf, an einer Adipositas zu leiden. Probanden im 1. Quartil sind unabhängig von den gewählten Confoundern 5,47-fach häufiger von einer Adipositas betroffen als Probanden im 4. Quartil ($p < .0001$).

Das OR des Risikofaktors Rauchen wurde durch die Adjustierung gesteigert. Die Confounder hatten demnach einen protektiven Effekt. Es zeigt sich nun mit Signifikanz von $p = .0022$, dass die Wahrscheinlichkeit, Raucher zu sein, im 1. Quartil um 78%

Ergebnisse

gesteigert ist im Vergleich zum 4. Quartil. Für das 1. und 2. Quartil zeigt sich weiterhin keine Signifikanz der kontinuierlichen Risikosteigerung ($p > .05$).

Zusammenfassend ergibt die Analyse der Chancenverhältnisse bezüglich der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren, dass innerhalb der Studienpopulation unabhängig von Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Anstellung bezüglich der Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas deutlich von einer mit Abnahme der Schrittzahl einhergehenden überzufälligen Chancensteigerung auszugehen ist. Aktivere Studienprobanden weisen demnach ein gemindertes Risiko bezüglich dieser Risikofaktoren auf. Demgegenüber zeigt sich für das Auftreten einer Hypertonie bei Bestehen einer mittelgradigen CKD kein Einfluss der Schrittzahl auf das Chancenverhältnis. Dass die Chance Raucher zu sein mit einer Abnahme der Schrittzahl zunimmt, zeigt sich nach der vorgenommenen Adjustierung mit überzufälliger Wahrscheinlichkeit. Ein gesünderer Lebensstil, gemessen an der Schrittzahl, geht folglich überzufällig mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Nikotinkonsums einher. Hinsichtlich einer Fettstoffwechselstörung, erhoben anhand der Risikofaktoren einer Hypercholesterinämie sowie einer LDL-Cholesterin-Erhöhung, ergibt sich im Extremwertvergleich des ersten und vierten Quartils kein signifikanter Effekt des Chancenverhältnisses mit der Abnahme der Schrittzahl. Auch eine Kontinuität mit der Abnahme der Schrittzahl ist diesbezüglich nicht gegeben.

4 DISKUSSION

Im folgenden Diskussionsteil findet sich eine Zusammenführung der Studienhypothese und ihrer Unterhypothesen mit den diesbezüglich durchgeführten Untersuchungen und deren Ergebnissen. Diese Ergebnisse werden kritisch vor dem Hintergrund methodischer Limitationen diskutiert und auf Grundlage des aktuellen Forschungsstandes einer Interpretation zugeführt. Im letzten Abschnitt wird die klinische Bedeutung der Studienergebnisse herausgearbeitet und ein Ausblick gegeben.

4.1 Diskussion der Studienmethodik

Im Folgenden werden die sich aus der Studienmethodik ergebenden Einflüsse und Limitationen bezüglich des Studienergebnisses zusammengefasst und kritisch diskutiert, sowie das Vorgehen im Rahmen der Pedometerstudie begründet.

Vorteile und Limitationen des Studiendesigns:

Die Auswahl der untersuchten Studienpopulation sowie der gewählte Stichprobenumfang begründen sich wie folgt. Da die Pedometerstudie multifaktoriell bedingte Parameter der CVD bei CKD untersucht, wurde ein ausreichend großer Stichprobenumfang benötigt, um auch geringausgeprägte Effekte physischer Aktivität untersuchen zu können. Zudem gilt die objektive Messung physischer Aktivität als zeitaufwändig, daher finden sich in der bisherigen Literatur oft nur geringe Stichprobengrößen, meist ist $n < 50$.⁸⁵ Diese Limitation bisheriger Studien galt es folglich zu vermeiden. Zur Rekrutierung einer möglichst großen Stichprobe von Probanden mit milder CKD bot es sich daher an, die Pedometerstudie als Substudie der GCKD-Studie zu konzipieren.

Mit diesem Studiendesign gingen folgende Vorteile einher: Eine nationale Erhebung der Daten mit resultierender Generalisierbarkeit der Studienergebnisse; eine Erhebung der Daten in einem standardisierten Verfahren im Rahmen eines großen multiprofessionellen Teams; eine externe Überprüfung der erhobenen Daten sowie ein kontrollierter Probandeneinschluss im Rahmen der GCKD-Studie und eine Erhebung der Laborparameter in nur einem Labor zur Vermeidung laborspezifischer Unterschiede zur Gewährleistung einer guten Vergleichbarkeit. Zudem wurde die klinische Relevanz

Diskussion

der Pedometerstudie durch das Einbringen der Studienergebnisse in den großen Datenpool der GCKD-Studie bedeutsam gestärkt. Die Studienpopulation der GCKD-Studie ist für die Fragestellung der Pedometerstudie besonders geeignet, da es sich um Studienprobanden mit milder CKD handelt (Siehe 2.1 Tabelle 2). In den untersuchten CKD-Stadien konnte der deutlichste kardiovaskuläre Krankheitsprogress festgestellt werden.^{38,39} In diesem sehr heterogenen Stadium der CKD, mit zugleich hoher Prävalenz und daraus folgender klinischer Relevanz, sollte sich der präventive Einfluss physischer Aktivität auf kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie Komorbiditäten also besonders gut untersuchen lassen.^{5,13,113} Durch die gute Akzeptanz der Pedometerstudie bei den GCKD-Probanden ist es gelungen eine Stichprobengröße von 1153 Probanden zu erreichen. Lediglich 133 (7,8%) der befragten 1700 Studienteilnehmer mit vorhandenen Einschlusskriterien lehnten eine Studienteilnahme ab und zusätzlich betrug die Dropoutrate nur 26,4% (414 der 1567 eingeschlossenen Probanden). Mit dieser Stichprobengröße handelt es sich bei der Pedometerstudie um die größte objektive Messung physischer Aktivität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Dieser Stichprobenumfang besitzt eine große statistische Power und ermöglicht auch bei geringen Effektausprägungen den Erhalt aussagekräftiger Ergebnisse.

Aufgrund dieses Studiendesigns ergaben sich jedoch auch Limitationen. Da die Teilnahme an der Pedometerstudie auch bei Vorliegen der Einschlusskriterien für die Probanden der GCKD-Studie nicht obligatorisch war, könnte es dahingehend zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse gekommen sein, dass potentielle Probanden, welche ihren eigenen Aktivitätsgrad als gering einschätzten, seltener zur Teilnahme an der Pedometerstudie bereit waren als solche, die ihre Leistungsfähigkeit nicht eingeschränkt sahen. Die eventuelle Beeinflussung durch diesen Selektionsbias ist jedoch vor dem Hintergrund zu sehen, dass lediglich 133 (7,8%) der befragten 1700 potenziellen Studienteilnehmer der Teilnahme an der Pedometerstudie nicht zustimmten und die Gründe hierfür nicht objektiv zu erheben waren. Beispielsweise kam es auch aus Gründen manueller Einschränkungen oder aufgrund des Kleidungsstils (z.B. Röcke) zur Ablehnung einer Studienteilnahme. Aufgrund des Studiendesigns mussten auch die durch die GCKD-Studie vorgegebenen Definitionen bezüglich der kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren übernommen werden. Diese Definitionen sind

Kapitel 2.3.2 Tabelle 4 zu entnehmen. Es ist festzustellen, dass bei den Komorbiditäten vornehmlich fortgeschrittene Krankheitsstadien erfasst wurden. Dies könnte im Rahmen der Pedometerstudie zu einer systematischen Unterschätzung der Prävalenz dieser Komorbiditäten geführt haben. Trotz dieser anzunehmenden Unterschätzung konnte jedoch, wie in der Ergebnisdiskussion dargestellt, eine deutlich gesteigerte Komorbiditätsprävalenz gegenüber der Normalbevölkerung festgestellt werden. Diese Beobachtung veranschaulicht die deutliche Ausprägung der bestehenden Komorbiditäten innerhalb der Studienpopulation. Inwieweit die festgestellten Ergebnisse auch für weniger fortgeschrittene Erkrankungsstadien zutreffend sind bleibt jedoch ungewiss.

Diskussion des Studiendesigns:

In der Literatur werden die Effekte physischer Aktivität bei CKD meist anhand von Interventionsstudien beurteilt.⁸³ Oft handelt es sich bei der gewählten Intervention um eine mehr oder weniger kurzzeitige Aktivitätssteigerung.^{83,85} Dies bietet einerseits die Möglichkeit einer zweizeitigen vergleichenden Analyse der einzelnen Probanden, andererseits gilt es jedoch zu bedenken, dass kurzzeitig erreichte Effekte nicht zwingend auch langfristig vorliegen müssen und dass diese Effekte zudem sehr stark abhängig von der gewählten Interventionsform sind.^{83,87} Da es sich bei den in der Pedometerstudie untersuchten Variablen jedoch um Langzeitfaktoren mit hoher Konstanz handelt, ist nicht eindeutig zu klären welche Intensität, Dauer und Häufigkeit eine Intervention aufweisen müsste, um einen langfristigen und messbaren Effekt auf diese Variablen zu erreichen. Es bietet sich daher für die Ziele der Pedometerstudie anstelle einer Intervention vielmehr an, das allgemeine alltägliche Aktivitätsniveau der Probanden zu erfassen, um so die Langzeiteffekte allgemeiner alltäglicher physischer Aktivität beurteilen zu können und eine eventuelle generelle Minderung dieser zu erkennen. Das Aktivitätsniveau wurde daher zu einem Zeitpunkt und über einen repräsentativen Zeitraum bestimmt. Kang et al. (2009) ermittelten, dass bereits eine Erhebung über 5 aufeinanderfolgende Tage die mittlere jährliche Aktivität sehr gut widerspiegelt.¹⁰⁵ Einwöchige Aktivitätserhebungen im Alltag wurden bereits erfolgreich im Rahmen anderer Erkrankungen durchgeführt.¹⁰⁶ Erhebungen über 2 Wochen zeigten eine signifikante Abnahme der Schrittzahl während der zweiten Woche

sowie eine als Reaktivität auf die Messung festgestellte Überschätzung der Aktivität innerhalb der ersten drei Beobachtungstage.¹⁰⁷ Auf Grundlage dieser Daten wurde eine Beobachtungszeit von 13 aufeinanderfolgenden Tagen gewählt, wobei jedoch lediglich die letzten 10 Studientage zur Bildung des Mittelwerts der Schrittzahl im Rahmen der Auswertung berücksichtigt wurden. Dieses Vorgehen vermeidet eine Überschätzung des Aktivitätsniveaus und wurde den Probanden zuvor nicht mitgeteilt. Dass dieses Vorgehen trotz der Verblendung des Pedometerdisplays auch im Rahmen der Pedometerstudie berechtigt ist, zeigt folgende Analyse der Reaktivität der Studienprobanden. Bei $n = 1121$ Probanden wurden die Schrittwerte der ersten drei Studientage komplett miterfasst. Im Mittelwertvergleich der ersten drei Studientage mit den im Rahmen der Studie verwendeten folgenden 10 Studientage ergibt sich in einem Zweistichproben- t -Test für gepaarte Stichproben wie erwartet ein signifikanter Unterschied ($t [1120] = 5.81; p < .001$) bei einer Korrelation von ($r (1119) = 0.79, p < .001$). Im Mittel wurden in den ersten drei Tagen 340 Schritte mehr zurückgelegt als im gewählten Studienzeitraum. Eine Berücksichtigung der Reaktivität erwies sich somit als berechtigt.

Diskussion der Datenerhebung:

Um möglichst viele vollständige Datensätze zu erhalten, wurde darauf Wert gelegt, dem Probanden persönlich den Ablauf der Studie zu erläutern, ihm schriftliche Hilfestellungen an die Hand zu geben und über eine mehrfache Dokumentation essenzieller Daten eine eindeutige Rekonstruktion von Datensätzen im Rahmen des Datenclearings zu ermöglichen.

Der Erhebungszeitraum umfasst insgesamt 30 Monate, entsprechend dem Zeitraum von September 2010 bis März 2013 und schließt somit mehrfach den Wechsel aller Jahreszeiten ein. Da während dieser Zeitspanne kontinuierlich Probanden in die Pedometerstudie eingeschlossen wurden, konnte auf eine sonst notwendige^{100,118} Berücksichtigung der jahreszeitlichen Schwankung des Parameters "physische Aktivität" verzichtet werden.

Um möglichst exakte und repräsentative Daten zu erhalten, sollte eine fehlerhafte Datenerfassung nach Möglichkeit vermieden werden. Hierzu wurde eine Mindestzahl von 50 erfassten Schritten an jedem der 10 ausgewerteten Studientage definiert. In 16

Fällen wurde diese tägliche Mindestschrittzahl nicht erreicht, dies führte zum Ausschluss dieser Messungen von der Analyse.

Bei 49 von 1153 Stichproben war festzustellen, dass die Verblendung des Displays zum Zeitpunkt der Auswertung im Studienzentrum nicht mehr vollständig gegeben war. Eine Untersuchung dieser Probanden auf einen signifikanten Unterschied der Schrittmittelwerte im Vergleich zu den weiterhin verblendeten Stichproben mittels *t*-Test für unabhängige Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($t [1151] = 0.58; p = .56$). Somit konnten auch die Probanden ohne eine vollständig erhaltene Verblendung in die Auswertung eingeschlossen werden.

Das Pedometer:

Wie in Kapitel 1.4 dargestellt existieren viele Gründe für die Verwendung eines Pedometers als Messinstrument zur Erhebung der alltäglichen physischen Aktivität. Besonders wichtig im Rahmen der Pedometerstudie ist hierbei die Beobachtung, dass in der Literatur objektive Messwerte eine andere Korrelation mit den Effekten physischer Aktivität zeigen als nicht objektiv erhobene (Fragebogen gestützte) Werte⁹⁹ und daher eine objektive Erhebung physischer Aktivität wissenschaftlich dringend zur korrekteren Beurteilungen dieser Effekte benötigt wird.⁹⁸ Pedometer sind dabei zur Erfassung alltäglicher Aktivität besonders geeignet.⁹⁸

Das verwendete Pedometer (Silva™ ex3 connect) zeichnet sich insbesondere durch die automatische Speicherung der Schrittdaten über einen Zeitraum von 30 Tagen sowie eine 10 Sekunden dauernde Filterphase aus. Diese Filterphase dient der Vermeidung der ungewollten Erfassung sehr kurzer Bewegungsphasen und trägt somit zur Steigerung der Qualität der erfassten Schrittaktivität bei.¹¹⁹ Da auch während der Filterphase die Schritte erfasst und im Falle einer länger als 10 Sekunden andauernden Aktivität hinzuaddiert wurden, kam es durch diese Filterphase zu keinem Verlust von Schritten, die zu einer Aktivitätsphase gehören und somit zu keiner Zunahme der Messungengenauigkeit. Als nachteilig erwies sich der hohe Energieverbrauch der gewählten Pedometer, der einen Batteriewechsel erforderlich machte, jedoch im Einzelfall durch eine Wiederholung der Schrittzahlmessung zu keinem Datenverlust führte. Die automatische Überschreibung der Messdaten nach 30 Tagen hingegen wurde zwar so gut als möglich durch eine häufige Datensicherung vermieden, begründet

jedoch einen Teil des Dropouts (vergleiche 2.2.2). Obwohl Pedometer in der Literatur generell als exakte und probate Messinstrumente für den Parameter "physische Aktivität" gelten¹⁰⁰, konnte auch gezeigt werden, dass insbesondere günstige Pedometer zu fehlerhaften Messungen neigen. Am Beispiel des Silva™ Modells 56012 konnte gezeigt werden, dass dieses insbesondere bei Übergewicht und Adipositas zu erheblichen Messfehlern neigt.¹²⁰ Obwohl das in der Pedometerstudie verwendete Silva™ ex3 connect von der gleichen Firma zu einem ähnlichen Verkaufspreis produziert wurde, handelt es sich jedoch um ein moderneres Modell, weswegen die Studie von Clemes et al. (2010) nicht generalisiert werden sollte. Studien belegen zudem, dass modernere Pedometer durchaus exakte Schrittzahlen insbesondere auch bei Adipositas und Übergewicht ermitteln können.¹²¹ Für das verwendete Silva™ ex3 connect selbst liegen hierzu jedoch keine Studien vor.

Dass die Faktoren Alter, Geschlecht und Jahreszeit nachweislich die mittels Pedometern gemessene Schrittzahl beeinflussen¹⁰⁰, wurde im Rahmen der Pedometerstudie berücksichtigt, indem für alle diese Faktoren eine Adjustierung vorgenommen wurde. Bezüglich der Jahreszeiten ergibt sich diese Adjustierung wie oben beschrieben aus dem Studienzeitraum, für die Faktoren Alter und Geschlecht wurde eine Adjustierung bei der Berechnung der Chancenverhältnisse berücksichtigt.

Diskussion der statistischen Methodik:

Die physische Aktivität wurde im Rahmen der Pedometerstudie in Form von Quartilen eingeteilt (siehe 2.3.1). Dieses Vorgehen bot sich an, da die sonst wissenschaftlich allgemein anerkannte Einteilung der Schrittzahl nach Tudor-Locke et al. (2004) im Rahmen der Pedometerstudie lediglich ergeben hätte, dass 82,6% der Studienprobanden einen wenig aktiven oder *Sedentary*-Lifestyle aufweisen.¹⁰⁴ Demgegenüber wären 12,7% der Probanden als mittelgradig aktiv, 3,3% als aktiv und 1,4% als hoch aktiv eingestuft worden.¹⁰⁴ Bei Zugrundelegen dieser Einteilung wäre die Bildung vergleichbarer Gruppen durch die Heterogenität und deutliche Größendifferenz der Probandengruppen erschwert worden. Die per Definition jeweils 25% der Probanden umfassenden Aktivitätsquartile auf Grundlage der mittleren Schrittzahl lassen sich hingegen sehr gut untereinander vergleichen. Aktivitätsquartile stellen somit ein

probates statistisches Vorgehen zur genaueren Unterteilung innerhalb dieser wenig aktiven Studienpopulation dar.

Durch die Verwendung univariater Varianzanalysen wurden die Studienergebnisse hinsichtlich einer unterschiedlichen Ausprägung der Studienvariablen innerhalb der Schrittquartile untersucht. Bei dieser Analyse stand die Feststellung oder der Ausschluss eines generellen Unterschieds zwischen den Schrittquartilen bezüglich der Variablen und eine deskriptive Darstellung ihrer Verteilung innerhalb der Schrittquartile im Vordergrund. Eine genaue Lokalisation bestehender Ausprägungsdifferenzen zwischen den Quartilen wurde nicht angestrebt. Auf die Durchführung von Post-Hoc-Tests konnte daher verzichtet werden.

Wirtschaftliche Unabhängigkeit der Studie:

Da die Substudie "Pedometerstudie" komplett durch Forschungsmittel des Studienzentrums in Würzburg unter Leitung von Herrn Professor Wanner finanziert werden konnte, kam es zu keiner Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund wirtschaftlicher Interessen. Es bestand kein Kontakt der Investigatoren zu externen Geldgebern und die Studienergebnisse wurden nicht extern beeinflusst.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die durchgeführten Untersuchungen mit den jeweiligen Studienhypothesen zusammengeführt und beurteilt. Die Ergebnisse werden kritisch vor dem Hintergrund methodischer Limitationen diskutiert sowie auf Grundlage des aktuellen Forschungsstandes einer Interpretation zugeführt.

4.2.1 Hypothesenbezogene Eignung der Pedometerstudie

Der Faktor physische Aktivität weist wie heute bekannt eine Vielzahl präventiver Effekte auf. Ein präventiver Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gilt bereits gemeinhin als gesichert.⁶¹ Sehr umfassend konnte belegt werden, dass die Lebenserwartung von Patienten mit CKD insbesondere aufgrund kardiovaskulärer Komorbiditäten stark eingeschränkt ist.^{9,31} Aufgrund zahlreicher Studien ist anzunehmen, dass bei Vorliegen einer CKD die physische Aktivität geringer ausgeprägt ist als bei Nierengesunden (siehe 1.3).^{72,76,81} Aus der Zusammenführung dieser Beobachtungen ergibt sich die angenommene Hypothese dieser Dissertation.

Physische Aktivität weist auch bei Vorliegen einer milden bis moderaten CKD einen protektiven Effekt bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten auf.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde eine objektive Messung des physischen Aktivitätsniveaus bei Studienprobanden mit einer vergleichbaren Nierenfunktionseinschränkung benötigt. Eine solche Messung wurde durch die Pedometerstudie realisiert. Zur objektiven Feststellung des Aktivitätsniveaus wurde dabei die bereits etablierte objektive Methode der Schrittzahlerfassung durch Pedometer verwendet. Die dieser Dissertation zugrundeliegende Pedometerstudie stellt mit 1153 Studienprobanden die erste objektiv erhobene Datensammlung physischer Aktivität dieser Größe bei Patienten mit einer CKD dar.

Zur Überprüfung der Hypothese gilt es zuerst zu klären, ob in der untersuchten Studienpopulation die oben dargestellten vorauszusetzenden Bedingungen gegeben sind. Es ist also zu prüfen, ob die Nierenfunktion vergleichbar eingeschränkt ist, ob vermehrt kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren vorliegen und ob eine Beeinträchtigung der physischen Aktivität nachvollziehbar ist.

Wie die Beschreibung der Studienpopulation in Tabelle 6 zeigt, liegt in der untersuchten Studienpopulation, wie im Studiendesign vorgesehen und über die in Tabelle 2 dargestellten Einschlusskriterien der GCKD-Studie vorgegeben, eine milde bis moderate CKD (eGFR 30-60 ml/min) vor. Diese entspricht den Stadien G3a/b nach KDIGO (siehe Abbildung 1). Mit einer eGFR von $46,8 \pm 17,1$ ml/min ($M \pm SD$) und einem Median von 44 ml/min entspricht die Nierenfunktion der Studienpopulation somit ideal den gewünschten Studienbedingungen. Von einer untereinander vergleichbaren Einschränkung der Nierenfunktion ist demnach auszugehen.

Die Beschreibung der Studienpopulation in Tabelle 6 zeigt die Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten und Risikofaktoren innerhalb der Studienpopulation. Auch wenn ein Vergleich dieser Daten mit der Normalpopulation in Deutschland aufgrund divergenter Erhebungsdefinitionen stark erschwert ist, wird dennoch die bei zugrundeliegender CKD angenommene Prävalenzsteigerung deutlich. Um möglichst vergleichbare Daten bezüglich der Normalpopulation darzustellen, wurden im Folgenden die Prävalenzangaben einer bundesweiten Studie aus dem Jahr 2013, mit

Diskussion

Ausnahme der dort nicht erhobenen pAVK und Herzinsuffizienz, verwendet (siehe Quellen im Text). Die im Rahmen der Pedometerstudie verwendeten Definitionen finden sich in Tabelle 4. Bezüglich der untersuchten Komorbiditäten gilt, dass diese Definitionen nur sehr ausgeprägte Krankheitsstadien als Erkrankung definieren. Dies führt demnach eher zu einer Unterschätzung der Prävalenz im Rahmen der Studienpopulation. Aufgrund des Studiendesigns waren die Erkrankungsdefinitionen der Pedometerstudie jedoch obligatorisch durch die GCKD-Studie vorgegeben. Obwohl beispielsweise lediglich das Vorliegen eines operativen therapeutischen Eingriffs oder einer Amputation zur Definition einer pAVK ausreichte, beträgt die Prävalenz einer pAVK in der Studienpopulation 7,3%. Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind jedoch lediglich etwa 4% der Bevölkerung an einer pAVK erkrankt.¹²² Auch für die Komorbidität einer KHK ergibt sich trotz einer Definition als bestehender Herzinfarkt, Bypass oder einem durchgeführten Herzkatheter eine Prävalenz von 21,8% und für diejenige eines Schlaganfalls von 9,1% innerhalb der Studienpopulation, wohingegen laut DEGS1 2013 in Deutschland eine Lebenszeitprävalenz von 9,3% bezüglich einer festzustellenden KHK und 2,9% bezüglich eines Schlaganfalls vorliegt.^{123,124} Sehr deutlich gesteigert zeigt sich über dies hinaus mit 17,6% auch die Prävalenz einer bestehenden Herzinsuffizienz bei der Studienpopulation im Vergleich zu einer 4,2% Prävalenz im Rahmen der deutschen Bevölkerung.¹²⁵ Bei den untersuchten Risikofaktoren dieser Komorbiditäten zeigt sich ebenfalls ein deutliches Bild. So liegt eine Hypertonie bei 95,7%, ein Diabetes mellitus bei 33,5% und eine Adipositas bei 40,7% der Studienprobanden vor. Die bundesweite Prävalenz dieser kardiovaskulären Risikofaktoren liegt jedoch bei 15,4% für Hypertonie, 7,2% für Diabetes mellitus und 23,3% (Männer) und 23,9% (Frauen) bezüglich einer Adipositas.¹²⁶⁻¹²⁸ Interessanterweise zeigt sich die Prävalenz einer Gesamtcholesterinerhöhung mit 53,6% bei der Studienpopulation verglichen mit 58,5% in Deutschland als nur geringfügig abweichend.¹²⁹ Bei der Prävalenz aktiver Raucher zeigt sich sogar, dass diese mit 15,1% im Rahmen der Pedometerstudie lediglich halb so hoch ist. Denn in Deutschland rauchen 29,7% der 18 - 79-Jährigen täglich oder gelegentlich.¹³⁰ Hieraus könnte gefolgert werden, dass die Studienprobanden soweit beeinflussbar eher einen gesünderen Lebensstil pflegen und in der Studienpopulation ein Bemühen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos besteht. Dies könnte sich auch

positiv auf das Verhalten der Studienpopulation im Bezug auf den Faktor physische Aktivität auswirken. Zusammenfassend konnte die Pedometerstudie somit auch die für CKD-Patienten bekannte (unter Kapitel 1.2 dargestellte) deutliche Steigerung des kardiovaskulären Risikos bestätigen. Die Studienpopulation entspricht demnach in diesem Punkt wie gewünscht einer typischen CKD-Population. Auch von einer gesteigerten Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten und Risikofaktoren kann folglich bei der Klärung der Fragestellung ausgegangen werden.

Die unter 3.2 dargestellten Ergebnisse der Schrittzählerhebung zeigen, dass bereits bei Vorliegen einer wie oben beschrieben milden bis moderaten CKD das physische Aktivitätsniveau deutlich eingeschränkt ist. Mit einer mittleren täglichen Schrittzahl von 5162 ± 2704 (5006 - 5319) ($M \pm SD$ (95% CI)) Schritten pro Tag (siehe Tabelle 7) liegt entsprechend der in Tabelle 3 dargestellten Klassifikation nach Tudor-Locke et al. (2004) ein wenig aktiver Lebensstil bei der gewählten Studienpopulation vor. Der bestimmte Median von 4756 Schritten liegt dieser Klassifikation entsprechend sogar im Bereich eines *Sedentary-Lifestyle*, jeweils verglichen mit einer nicht vorselektierten Population.¹⁰⁴ Abbildung 8 zeigt die Schrittzahl innerhalb der Quartile, die etwas größere Standardabweichung im 4.Quartil kann dabei durch die in Abbildung 7 veranschaulichten oberen Extremwerte erklärt werden. Zusammenfassend kann die Pedometerstudie somit eine erwartungsgemäß deutliche Beeinträchtigung der physischen Aktivität bei den an CKD leidenden Studienprobanden belegen. Die Beeinträchtigung der physischen Aktivität konnte, wie bereits aufgrund nicht objektiver Messungen erwartet⁷², durch die Pedometerstudie objektiv und somit auf einer neuen wissenschaftlichen Ebene nachvollzogen werden.⁹⁸

Die Pedometerstudie erfüllt folglich alle drei oben dargestellten Voraussetzungen zur Prüfung der Studienhypothese. Die Hypothese kann demnach anhand der Pedometerstudie untersucht werden.

4.2.2 Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Studienhypothesen

Zur besseren Bearbeitung der obenstehenden Hypothese wurden vier Unterhypothesen formuliert und diese anhand passender Analysen untersucht. Im Folgenden wird den jeweiligen Unterhypothesen jeweils die zu ihrer Beantwortung durchgeführte Analyse

Diskussion

des Ergebnisteils zugeordnet und das jeweilige Ergebnis kurz zusammenfassend dargestellt und diskutiert.

Die erste Unterhypothese lautet:

a. Je geringer die objektiv gemessene Aktivität ist, desto häufiger und ausgeprägter liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten vor.

Zur Untersuchung dieser Hypothese wurde die Studienpopulation wie unter 3.2 erläutert anhand der mittleren gemessenen täglichen Schrittzahl in Aktivitätsquartile unterteilt. Innerhalb der so gebildeten Aktivitätskategorien wurde anschließend die Prävalenz der untersuchten kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren sowie deren mittlere Ausprägung bestimmt. So konnte der Einfluss der gemessenen physische Aktivität auf diese Prävalenz und Ausprägung dargestellt werden und festgestellt werden ob die erwarteten Tendenzen nachvollzogen werden können. Zur Detektion bestehender Unterschiede zwischen den Aktivitätsquartilen wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) genutzt. Konnten keine solchen Unterschiede gefunden werden so waren demnach auch die gesuchten Tendenzen auszuschließen. Das Ergebnis wurde in Tabelle 8 dargestellt und in Kapitel 3.3 ausgeführt.

Bezüglich der Prävalenz aller untersuchten kardiovaskulären Komorbiditäten ergibt sich eine deutliche Tendenz, denn je geringer sich die physische Aktivität zeigte, desto höher lag die Prävalenz der kardiovaskulären Komorbiditäten pAVK, KHK, Herzinsuffizienz und Schlaganfall. Die Hypothese konnte somit bezüglich der untersuchten Komorbiditäten bestätigt werden.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden sowohl bezüglich ihrer Prävalenz als auch ihrer Ausprägung untersucht. Für die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas konnten dabei sehr deutliche Tendenzen festgestellt werden. Die Prävalenz beider Risikofaktoren stieg mit Abnahme der physischen Aktivität deutlich an. Auch die Ausprägung des vorliegenden Diabetes mellitus gemessen anhand des HbA1c zeigt diese Tendenz, denn mit der Abnahme der physischen Aktivität ging eine deutliche Steigerung des HbA1c-Wertes einher. Ebenso zeigt sich mit Abnahme der Aktivität eine deutlich ansteigende Tendenz des BMI und des Waist-Hip-Ratio. Somit kann die

Diskussion

Hypothese auch bezüglich der Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas klar bestätigt werden. Die Prävalenz des Risikofaktors Hypertonie zeigt hingegen keine Tendenz. Sie ist in allen Aktivitätskategorien extrem ausgeprägt und unterscheidet sich nicht zwischen den einzelnen Aktivitätskategorien wie das Ergebnis der Varianzanalyse zeigt. Ebenfalls liegt der Varianzanalyse entsprechend für den systolischen Blutdruck kein Ausprägungsunterschied zwischen den Aktivitätskategorien vor. Der diastolische Blutdruck zeigt zwar einen solchen Unterschied, sinkt jedoch entgegen der Hypothese mit Abnahme der physischen Aktivität ab. Für den Ruhepuls kann lediglich im aktivsten Quartil eine Abnahme, jedoch keine Tendenz beobachtet werden. Zusammenfassend ist die Hypothese somit bezüglich des Risikofaktors Hypertonie zu verwerfen. Für den Risikofaktor Rauchen ist zwar eine höhere Prävalenz im inaktivsten Quartil erkennbar, jedoch ergibt die Varianzanalyse, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Aktivitätsquartilen bezüglich der Raucherprävalenz besteht. Auch für diesen Risikofaktor muss die Hypothese somit verworfen werden. Die gemessenen Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werte unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Aktivitätsquartilen. Bezüglich der Prävalenz eines erhöhten LDL-Cholesterins ist im Gegensatz zur Prävalenz eines erhöhten Gesamtcholesterins zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den Aktivitätskategorien festzustellen, es zeigt sich hier jedoch lediglich ein Unterschied, jedoch keine deutliche Tendenz im Sinne der Hypothese. Die Hypothese ist somit auch bezüglich der Fettstoffwechselfparameter zu verwerfen.

Die zweite Unterhypothese lautet:

b. Die untersuchten quantitativen kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren negativ mit der mittleren täglichen Schrittzahl.

Zur Untersuchung dieser Hypothese wurden die erhobenen quantitativen kardiovaskulären Risikofaktoren einer Korrelationsanalyse unterzogen. Korreliert wurden diese entsprechend mit der mittleren täglichen Schrittzahl der Studienprobanden. Das Ergebnis wurde unter 3.4 dargestellt.

Es ergibt sich eine signifikante negative Korrelation für die Variablen Alter, HbA1c und Waist-Hip-Ratio. Für diese Variablen konnte die Hypothese somit bestätigt werden. Für

Diskussion

die Variablen einer Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Erhöpfung war hingegen festzustellen, dass sich diese stochastisch unabhängig von der Schrittzahl zeigen, da der Korrelationskoeffizient nahe Null liegt. Die Hypothese ist somit bezüglich dieser Variablen sehr deutlich zu verwerfen.

Die dritte Unterhypothese lautet:

c. Patienten mit vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten weisen eine signifikant geringere mittlere tägliche Schrittzahl auf als diejenigen ohne diese Faktoren.

Um diese Hypothese untersuchen zu können wurde die Studienpopulation bezüglich aller untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten in zwei Kategorien, dem Vorliegen und Nicht-Vorliegen des jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktors oder der jeweiligen kardiovaskulären Komorbidität, unterteilt. Unter Zuhilfenahme eines zweiseitigen *t*-Tests wurde anschließend der Mittelwert der jeweils erreichten Schrittzahl zwischen den beiden gebildeten Gruppen auf signifikante Unterschiede geprüft. Das Ergebnis dieser Untersuchung bezüglich der kardiovaskulären Komorbiditäten wurde unter 3.5.1 und bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren unter 3.5.2 dargestellt.

Für die kardiovaskulären Komorbiditäten pAVK, KHK, Herzinsuffizienz und Schlaganfall ergibt sich demnach, dass bezüglich dieser Komorbiditäten eine hoch signifikant geringere Schrittzahl bei denjenigen Studienprobanden vorliegt, welche an der jeweiligen Komorbidität erkrankt sind, als bei denjenigen welche nicht an dieser Komorbidität leiden. Dieses Ergebnis stimmt bezüglich aller untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren mit der untersuchten Hypothese überein. In diesem Punkt wurde die Hypothese somit bestätigt.

Für die kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hypertonie, Adipositas, Erhöhung des Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin sowie Rauchen ergibt sich demnach folgendes: Bezüglich der Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas ist eine hoch signifikant geringere Schrittzahl bei denjenigen Studienprobanden festzustellen, welche diese Risikofaktoren aufweisen als bei denjenigen, welche diese

nicht aufweisen. Für die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas konnte die Hypothese somit bestätigt werden. Für den Risikofaktor eines erhöhten Gesamtcholesterins ergibt sich hingegen, dass die Schrittzahl derjenigen Studienprobanden signifikant höher ist, die diesen Risikofaktor ausweisen. Dies widerspricht der Hypothese, die folglich im Bezug auf den Risikofaktor einer Gesamtcholesterinerhöhung verworfen werden muss. Für die weiteren untersuchten Risikofaktoren Hypertonie, Erhöhung des LDL-Cholesterins und Rauchen konnten keine signifikanten Unterschiede der mittleren Schrittzahl zwischen denjenigen Studienprobanden mit und denjenigen ohne diese Risikofaktoren festgestellt werden. Auch bezüglich dieser kardiovaskulären Risikofaktoren ist die Hypothese somit zu verwerfen.

Die vierte Unterhypothese lautet:

d. Je geringer die objektiv gemessene Aktivität ist, desto größer ist die Chance an kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten zu leiden. Die mit einer höheren physischen Aktivität einhergehende kardiovaskuläre Risikoreduktion ist unabhängig von den Faktoren Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Anstellung.

Zur Untersuchung dieser Hypothese wurden erneut die zuvor anhand der gemessenen Schrittzahl gebildeten Aktivitätsquartile genutzt (siehe 3.2). Durch eine logistische Regressionsanalyse wurden die Chancenverhältnisse zwischen diesen Aktivitätsquartilen bezüglich des Vorliegens der ausgewählten kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten errechnet. Auf Grundlage dieser Chancenverhältnissen konnte im Folgenden beurteilt werden, ob mit einer höheren physischen Aktivität eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos einhergeht. Zudem wurde diese logistische Regression für die Confounder Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Anstellung adjustiert. Die Ergebnisse wurden unter 3.6 ausgeführt.

Die vorgenommene Adjustierung begründet sich daraus, dass bisherige Studien zum Parameter physische Aktivität unter Verwendung von Pedometern ergaben, dass die Variable Schrittzahl stark abhängig von den Variablen Alter, Geschlecht und Jahreszeit ist.¹⁰⁰ Zudem konnte für jüngere Personen und Männer bereits eine gesteigerte

Diskussion

physische Aktivität festgestellt werden.^{62,100} Da bezüglich der Variablen Alter und Geschlecht signifikante Unterschiede zwischen den Schrittquartilen bestanden (siehe Tabelle 8) und zudem eine signifikante negative Korrelation des Alters mit der Schrittzahl nachzuweisen war (Tabelle 9), wurde im Rahmen der Berechnung des Chancenverhältnisses eine Adjustierung für diese Variablen vorgenommen. Diese Adjustierung bezüglich des Alters und Geschlechts diente der Vermeidung einer systematischen Verzerrung aufgrund der ungleichen Geschlechts- und Altersverteilung zwischen den Quartilen. Eine Berücksichtigung der jahreszeitlichen Schwankungen war aufgrund der mehrjährigen Studienzeit bei anhaltendem Probandeneinschluss wie unter 4.1 erläutert nicht notwendig. Wie in Tabelle 8 dargestellt, wurde im Rahmen der Pedometerstudie auch für die Variablen Vollzeitberufstätigkeit und höhere Schulbildung festgestellt, dass eine höhere Schrittzahl mit einer höheren Schulbildung sowie einer höheren Rate an vollzeitberufstätigen Probanden einhergeht und sich signifikante Unterschiede bezüglich dieser Variablen zwischen den Quartilen ergeben. Daher wurde auch für die erhobenen sozialen Umgebungsfaktoren Bildungsstatus und Anstellung im Rahmen der Chancenanalyse eine Adjustierung vorgenommen. Die Relevanz dieser Adjustierung ergibt sich aus der bestehenden Evidenz, dass Personen mit einer höheren Schulbildung zu mehr Krankheitseinsicht und zu einem allgemein gesünderen und aktiveren Lebensstil neigen⁶² und daraus, dass mit der aktiven Ausübung einer Berufstätigkeit eine Steigerung der alltäglichen Schrittzahl verbunden ist. Letzteres ergibt sich aus einer Studie, die an Wochentagen und Arbeitstagen eine höhere Schrittzahl als an arbeitsfreien Tagen messen konnte.¹¹⁸

Bezüglich der kardiovaskulären Komorbiditäten ergibt die logistische Regression auch nach der vorgenommenen Adjustierung, dass für das Bestehen von pAVK, KHK und Herzinsuffizienz eine signifikante Risikosteigerung mit einer Abnahme der physischen Aktivität verbunden ist. Die Hypothese konnte somit für diese Komorbiditäten bestätigt werden. Eine solche Risikosteigerung bei Aktivitätsabnahme zeigte sich vor der Adjustierung auch für die Komorbidität Schlaganfall in signifikantem Bereich, im Rahmen der Adjustierung zeigte sich diesbezüglich nur noch eine Tendenz. Somit ist bezüglich der Komorbidität Schlaganfall der zu beobachtende Effekt teilweise durch die Adjustierungsfaktoren begründbar und muss aufgrund des gewählten Signifikanzniveaus als potenziell zufällig betrachtet werden. Die Hypothese ist somit

Diskussion

bezüglich der Komorbidität Schlaganfall zu verwerfen. Hier wird deutlich, dass zur Interpretation die adjustierten, bezüglich der Confounder bereinigten, Ergebnisse zu verwenden sind.

Für die kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, Adipositas und Rauchen ergab sich nach der Adjustierung, dass eine signifikante Risikosteigerung dafür diese Risikofaktoren aufzuweisen mit einer Abnahme der physischen Aktivität verbunden ist. Diese Beobachtung zeigte sich besonders deutlich für die Faktoren Adipositas und Diabetes mellitus, da hier gleich für mehrere Quartile eine signifikante Risikosteigerung gegenüber dem aktivsten vierten Quartil festzustellen war. Die Hypothese konnte somit für die Faktoren Diabetes mellitus, Adipositas und Rauchen bestätigt werden. Bezüglich des Risikofaktors einer bestehenden Hypertonie ist festzustellen, dass in der an CKD erkrankten Studienpopulation anhand der vorgenommenen logistischen Regression kein Zusammenhang zwischen dem Faktor Hypertonie und der Untersuchungsvariablen physische Aktivität ableitbar ist. Für den kardiovaskulären Risikofaktor Hypertonie ist die Hypothese somit abzulehnen. Für die Fettstoffwechsel bezogenen Risikofaktoren Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin gilt, dass auch für diese die Hypothese ganz deutlich abzulehnen ist. Dem ist so, da sich entgegen der Hypothese eine Minderung des Risikos eines Vorliegens dieser Fettstoffwechselentgleisungen für weniger aktive Quartile gegenüber dem aktivsten vierten Quartil feststellen lässt. Dieser Effekt lässt sich unabhängig von der vorgenommenen Adjustierung bezüglich aller Quartile beobachten und zeigt sich bezüglich des zweiten Quartils gegenüber dem vierten Quartil sogar als signifikant. Da sich diese Signifikanz jedoch bezüglich des ersten Quartils nicht ergibt, ist diese Beobachtung nicht vornehmlich auf einen Effekt der physischen Aktivität auf diese Parameter zu begründen. Eine mögliche Begründung könnte sich dadurch ergeben, dass eine Vielzahl potenzieller weiterer Einflussfaktoren auf die beiden untersuchten Variablen existiert, die im Rahmen dieser Dissertation nicht erhoben wurden. Somit zeigt sich hier, was auch für die im nächsten Abschnitt folgende Interpretation der Studienergebnisse bezüglich des Faktors physische Aktivität gilt, dass die Beurteilung eines Effekts der Variablen physischer Aktivität aufgrund einer Vielzahl von sich teilweise gegenseitig beeinflussenden Veränderungen sehr komplex ist und es praktisch kaum möglich ist alle potenziellen Einflüsse zu berücksichtigen.

Für die Beurteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren gilt diesbezüglich, dass diese ebenfalls gegenseitig aufeinander Einfluss nehmen. So konnte gezeigt werden, dass die Modifikation eines kardiovaskulären Risikofaktors sowohl positive, als auch negative Effekte auf andere dieser Risikofaktoren hat, wobei zudem der Netto-Einfluss der Veränderungen auf das kardiovaskuläre Risiko unterschiedlich ist.¹³¹ In Bezug auf die physische Aktivität selbst gilt bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren generell, dass diese entweder keinen Effekt auf die Risikofaktoren zeigt oder aber Risikofaktor mindernd auf diese einwirkt.¹³¹ Im Allgemeinen wird der messbare, direkte Einfluss von Aktivität auf einen bestimmten kardiovaskulären Risikofaktor meist von Confoundern mit beeinflusst, die selbst wiederum durch den Faktor Aktivität beeinflusst werden.¹³¹

4.2.3 Ergebniszusammenführung und wissenschaftliche Einordnung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Pedometerstudie zusammengeführt und in den bisher bekannten wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

Hierbei ist generell zu beachten, dass ungeachtet der zahlreichen Übereinstimmungen mit den Hypothesen aufgrund des deskriptiven Studiendesigns, der Variablenenerhebung ohne Intervention zu einem Zeitpunkt, keine kausalen Schlussfolgerungen möglich sind und daher nur von einem zu beobachtenden Zusammenhang und dessen Richtung auszugehen ist. So gesehen muss demnach unklar bleiben ob ein kardiovaskulärer Risikofaktor oder eine Komorbidität die physische Aktivität negativ beeinflusst oder ob eine geminderte physische Aktivität eine höhere Prävalenz beziehungsweise stärkere Ausprägung der jeweilige Studienvariable bedingt.

Der Interpretation der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

Kardiovaskuläre Komorbiditäten:

Die vorliegende Dissertation untersucht Assoziationen zwischen der Ausprägung der physischen Aktivität und dem Vorliegen kardiovaskulärer Komorbiditäten bei zugrundeliegender CKD im Rahmen der Pedometerstudie. Dies geschieht vor dem Hintergrund eines allgemein gesteigerten CVD-Risikos bei CKD²⁹⁻³¹, welches in Kapitel 1.2 umfassend dargestellt wurde, sowie vor dem Hintergrund einer deutlichen Assoziation zwischen Aktivitätsmangel und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.^{63,132}

Diskussion

Aufgrund eines in der Literatur bekannten gesteigerten Vorliegens arteriosklerotischer Veränderungen bei CKD³⁰ wurden zur Untersuchung der Studienhypothese Komorbiditäten aus dem koronaren (KHK, Herzinsuffizienz), zerebralen (Schlaganfall) und peripher arteriellen System (pAVK) ausgewählt. Für diese arteriosklerotisch bedingten CVD konnte die Nierenfunktion bereits als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden.³⁹

Vor diesem Hintergrund wurde bezüglich aller untersuchten kardiovaskulären Komorbiditäten wie erwartet festgestellt, dass deskriptiv mit einem geringeren physischen Aktivitätsniveau eine gesteigerte Morbidität einhergeht (Tabelle 8). Zusätzlich zu diesem deutlichen inversen Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass mit dem Vorliegen einer Komorbidität jeweils eine hoch signifikant geringere Schrittzahl festzustellen ist und dass die Chance eine pAVK, KHK oder Herzinsuffizienz aufzuweisen auch nach Adjustierung bedeutender Einflussfaktoren signifikant mit der Abnahme der Aktivität ansteigt.

Wie oben beschrieben kann aus diesen Ergebnissen nicht kausal gefolgert werden, ob das Vorliegen einer Komorbidität zur Einschränkung der Aktivität führt oder ob die Komorbidität aufgrund der eingeschränkten Aktivität besteht. Unabhängig davon kann jedoch aus den Ergebnissen abgeleitet werden, dass die Schrittzahl einen guten Marker bezüglich der kardiovaskulären Komorbidität bei CKD-Patienten darstellt. Aus der gezeigten Assoziation zwischen Schrittzahl und kardiovaskulärer Komorbidität resultiert, dass aktivere Studienprobanden insgesamt kardiovaskulär gesünder sind. Hieraus kann wiederum in Anbetracht des theoretischen Hintergrunds geschlossen werden, dass eine Steigerung des Aktivitätsniveaus auch bei CKD-Patienten trotz ihrer zahlreichen weiteren krankheitsbedingten Risikofaktoren²⁹ einen positiven Einfluss auf die Prävention kardiovaskulärer Komorbiditäten zeigt. Passend zu den Ergebnissen dieser Dissertation konnte bereits gezeigt werden, dass durch Laufen als beliebteste Form der physischen Aktivität bei CKD im Stadium 3-5 eine signifikante Risikoreduktion bezüglich der Mortalität sowie des notwendig Werdens einer Nierenersatztherapie möglich ist.⁸² Auch die Beobachtung, dass eine Aktivitätsförderung im Rahmen einer kardiologischen Rehabilitation bei CKD-Patienten mortalitätsmindernd wirkt und das Risiko eines kardialen Todes um 36% senkt unterstützt die vorliegenden Ergebnisse.⁸⁶ Übereinstimmend mit anderen

Diskussion

Studien zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit somit, welche positiven Auswirkungen körperliche Aktivität auch bei Bestehen einer CKD auf kardiovaskuläre Komorbiditäten haben kann.

Alle vier untersuchten Komorbiditäten pAVK, KHK, HI und Schlaganfall gehen mit einer geringeren körperlichen Belastbarkeit einher. Mit Ausnahme des Schlaganfalls geht diese geringere Belastbarkeit auch in die klinische Diagnostik und Stadieneinteilung dieser Komorbiditäten ein. Diese Untersuchung konnte ergänzend feststellen, dass wie in Tabelle 10 und Abbildung 10 dargestellt auch im Rahmen einer bestehenden CKD, obwohl bei dieser bereits allgemein von einer geminderten Leistungsfähigkeit auszugehen ist ⁷², bei Vorliegen dieser Komorbiditäten eine hoch signifikant geringere Schrittzahl festzustellen ist im Vergleich zu Probanden ohne diese Komorbiditäten.

Aus den Regressionsanalysen ergibt sich für das untersuchte Probandenkollektiv ein deutlicher präventiver Charakter des Parameters physische Aktivität bezüglich der untersuchten Komorbiditäten. Dies kann daran ausgemacht werden, dass alle im Vergleich mit dem aktivsten Quartil als Referenzquartil erhobenen Odds Ratio einen Wert größer eins aufweisen. Aktivität wirkt sich demnach auch bei bestehender CKD präventiv darauf aus, nicht an den untersuchten Komorbiditäten erkrankt zu sein. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Aktivität bei bereits bestehender Komorbidität erhoben wurde. Für die Komorbiditäten pAVK, KHK und HI konnte sowohl ohne eine Adjustierung, als auch unter Berücksichtigung einer Adjustierung der Faktoren Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Anstellung eine mit sinkender Aktivität signifikant gesteigerte Chance eine dieser Komorbiditäten aufzuweisen gezeigt werden. Dabei lässt eine kontinuierliche Chancensteigerung in Richtung der weniger aktiven Quartile vermuten, dass dieser präventive Charakter, ungeachtet der zahlreichen nicht berücksichtigbaren Einflussfaktoren, tatsächlich vom Grad der Aktivitätsausprägung abhängig ist. Für die Komorbidität eines stattgehabten Schlaganfalls hingegen konnte diese kontinuierliche Chancensteigerung nicht gezeigt werden. Im Rahmen der Adjustierung verlor der zuvor beobachtete Effekt zudem seine Signifikanz. Demzufolge ist zwar ein der Hypothese entsprechender Effekt zu beobachten, der Zusammenhang dieses Effektes mit der Studienvariable physische Aktivität zeigt sich jedoch weniger deutlich ausgeprägt als bei den anderen untersuchten Komorbiditäten. Dies könnte

eventuell darauf zurückgeführt werden, dass es sich bei den erhobenen Komorbiditäten um bereits vorhandene Erkrankungen handelt und sich ein Schlaganfall, obgleich dieser oft einen physisch eingeschränkten Residualzustand bedingt, im Vergleich zu den anderen untersuchten Komorbiditäten weniger gezielt in einem Verlust physischer Aktivität äußert. Zudem ist wie in Tabelle 4 erläutert zu bedenken, dass neben einem stattgehabten Schlaganfall auch operative Eingriffe an den Carotiden als Schlaganfall gewertet wurden. In wie weit diese Limitationen jedoch Auswirkungen auf die Regressionsanalyse haben muss letztlich offen bleiben.

Festzuhalten bleibt jedoch ein eindeutig positiver Effekt des Parameters physische Aktivität auf die Ausprägung kardiovaskulärer Komorbiditäten bei Vorliegen einer chronischen Nierenkrankheit.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Die untersuchten Risikofaktoren Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie liegen häufig gemeinsam vor und werden dann unter dem Begriff des metabolischen Syndroms zusammengefasst. Die Entwicklung eines metabolischen Syndroms resultiert aus einer Kombination aus der Aufnahme hyperkalorischer Nahrung mit einem hierfür inadäquat geringen Aktivitätslevel. Das metabolische Syndrom fasst gemeinsam mit dem Rauchen nach bisherigem Kenntnisstand die häufigsten und wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren zusammen.^{133,134} Der Einfluss physischer Aktivität auf das kardiovaskuläre Risiko sollte sich demnach besonders durch eine Reduktion dieser Risikofaktoren auszeichnen, weshalb diese Risikofaktoren im Rahmen der Pedometerstudie als besonders geeignet zum Nachweis dieses Effektes angenommen werden können.

Für den Risikofaktor **Diabetes mellitus** konnten alle im Rahmen der Pedometerstudie untersuchten Hypothesen bestätigt werden. Deskriptiv zeigte sich für die Prävalenz und den HbA1c-Wert ein inverser Zusammenhang mit der physischen Aktivität. Bestätigend konnte eine hoch signifikant negative Korrelation zwischen der Schrittzahl und dem HbA1c-Wert bestimmt werden. Ergänzend war festzustellen, dass Diabetiker eine signifikant geringere Schrittzahl aufweisen als Nicht-Diabetiker und die Chance einen Diabetes mellitus aufzuweisen kontinuierlich mit Abnahme der Aktivität ansteigt. Eine

Diskussion

höhere physische Aktivität zeigt somit auch bei Studienprobanden mit CKD einen protektiven Einfluss auf diesen Risikofaktor, denn mit einer höheren Schrittzahl geht somit ein signifikant geringeres Risiko für Diabetes mellitus einher.

Dieses Ergebnis lässt sich sehr gut mit den bisherigen Erkenntnissen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Aktivität und Diabetes mellitus in der Normalbevölkerung zusammenfügen. Prospektive Studien zeigen, dass aktive Personen ein 33-50 % geringeres Risiko haben Diabetes mellitus zu entwickeln als wenig aktive.⁹¹ Insbesondere bei Personen mit hohem Erkrankungsrisiko hat moderate Aktivität einen protektiven Effekt bezüglich eines Diabetes mellitus.¹³⁵ Aktivität kann die Entwicklung eines Diabetes mellitus verhindern oder zumindest hinauszögern⁹² und senkt bei manifestem Diabetes mellitus den Glukosespiegel, weshalb sie essenzieller Bestandteil der Therapie bei Diabetes ist.⁹³ Präventive Effekte physischer Aktivität konnten in mehreren großen Studien übereinstimmend gezeigt werden, diese ergaben eine relative Reduktion der Diabetesinzidenz von 58%, ein Anstieg der Lebenserwartung von Diabetikern durch physische Aktivität je nach deren Intensität um 2,3 - 4 Jahre sowie eine Verlängerung der krankheitsfreien Lebenszeit um bis zu 4 Jahre.⁹³ Zu einem Teil lassen sich diese positiven Effekte auf einen Insulin-unabhängigen kontraktionsstimulierten Stoffwechselweg und eine resultierende bei Aktivität höhere Expression und verstärkte Translokation von GLUT-4 Transportern an das Sarkolem der Muskelzellen zurückführen.^{136,137} Grundlegend scheint somit eine gute Funktion und Stärkung der Muskulatur. Bei CKD-Patienten konnte jedoch eine krankheitsbedingte Schwächung der Muskulatur gezeigt werden⁷¹⁻⁷³, weshalb bei diesen Patienten dem Faktor Aktivität eine besondere Bedeutung zukommen sollte. Aktivität wirkt einer funktionellen Beeinträchtigung bei CKD entgegen⁷⁴, woraus sich folgerichtig auch der im Rahmen der Pedometerstudie festgestellte positive Effekt bezüglich des Risikofaktors Diabetes mellitus ergeben könnte. Es ist demnach nicht verwunderlich, dass in dieser Studienpopulation eine geringere Schrittzahl mit einer höheren Chance einhergeht einen Diabetes mellitus aufzuweisen. Wird dabei bedacht, dass die diabetische Nephropathie den häufigsten Grund für die Entwicklung einer CKD darstellt⁴, so wird die Bedeutung einer möglichen Prävention eines entstehenden Diabetes mellitus auf Grundlage einer höheren physischen Aktivität deutlich.

Diskussion

Das CVD-Risiko von Diabetikern ist stark erhöht, sodass diese Patienten dasselbe Infarktrisiko aufweisen wie Nicht-Diabetiker, welche bereits einen Infarkt durchlebt haben.¹³⁸ Kardiovaskuläre Komplikationen stellen heute die Hauptgründe der Diabetes-assoziierten Morbidität und Mortalität dar.¹³⁹ Studien konnten zeigen, dass ein aktiver Lebensstil eine sinnvolle Ergänzung zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit, des Stoffwechsels, zur Senkung des kardiovaskulären Risikos sowie zur Senkung der CVD-bedingten Mortalität bei jedem Diabetiker darstellt.¹⁴⁰ Eine Risikoreduktion bezüglich des Faktors Diabetes mellitus ist den Ergebnissen dieser Dissertation entsprechend auch bei CKD-Patienten durch physische Aktivität möglich. Die dargestellte Evidenz legt nahe, dass durch den festgestellten positiven Einfluss einer höheren Schrittzahl auf den Faktor Diabetes mellitus auch ein Teil der festgestellten positiven Effekte bezüglich der kardiovaskulären Komorbiditäten erklärt werden könnte.

Auch für den Risikofaktor **Adipositas** waren alle im Rahmen der Pedometerstudie angenommenen Hypothesen zu bestätigen. Deskriptiv zeigte sich für die Prävalenz von Adipositas, den BMI und den Waist-Hip-Ratio (WHR) ein inverser Zusammenhang mit der physischen Aktivität. Da Metaanalysen zeigen konnten, dass der WHR dem BMI bezüglich der Prädiktion des kardiovaskulären Risikos überlegen ist^{141,142}, wurde dieser bezüglich einer Korrelation mit der Schrittzahl weiter untersucht. Hierbei zeigte sich erwartungsgemäß eine hoch signifikante negative Korrelation zwischen der Schrittzahl und dem WHR. Ergänzend war eine signifikant geringere Schrittzahl adipöser Studienprobanden gegenüber nicht adipösen Studienprobanden festzustellen. Auch die Chance eine Adipositas aufzuweisen stieg kontinuierlich mit Abnahme der Aktivität an. Eine höhere physische Aktivität zeigt somit auch bei Studienprobanden mit CKD einen protektiven Einfluss auf diesen Risikofaktor, denn mit einer höheren Schrittzahl geht somit ein signifikant geringeres Risiko für Adipositas einher.

Die im Rahmen der Pedometerstudie gemachten Beobachtungen waren anzunehmen, da die Entwicklung einer Adipositas auf die Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch zurückzuführen ist. Studien zeigen Evidenz dafür, dass bei der Entwicklung einer Adipositas dem Faktor einer geminderten physischen Aktivität eine bedeutend entscheidendere Rolle zukommt als der gesteigerten

Diskussion

Kalorienzufuhr, sodass die Minderung der Aktivität als Hauptfaktor für die Entwicklung einer Adipositas gilt.¹⁴³ Präventiv beugt physische Aktivität eher einer Gewichtszunahme vor, als das eine Gewichtsreduktion erzielt wird.¹⁴⁴ Durch physische Aktivität lässt sich auch bei bestehender Adipositas die Morbidität und CVD-bedingte Mortalität senken. So konnte gezeigt werden, dass physisch aktive adipöse Patienten eine geringere Frühsterblichkeit aufweisen als Normalgewichtige inaktive Personen.¹⁴⁵

In Ergänzung zu den Ergebnissen der Pedometerstudie konnte bereits zuvor durch die Nutzung von Pedometern ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schrittzahl und dem BMI gezeigt werden.¹⁴⁶ Zudem tritt Adipositas bei Personen die mindestens 10.000 Schritte am Tag liefen um 52% seltener auf als bei Personen die weniger als 5000 Schritte am Tag zurücklegten.¹⁴⁶ Auch eine Abhängigkeit der Schrittzahl von Körpergewicht wurde bereits beschrieben.¹⁰⁰ Bravata et al. (2007) stellten ergänzend fest, dass die von Pedometern induzierte Aktivitätssteigerung sich positiv auf den BMI auswirkt, wobei vor allem in Verbindung mit einem motivierenden Ziel eine Aktivitätssteigerung beobachtet werden konnte.⁸⁵ Die Ergebnisse der Pedometerstudie erweitern somit die bestehende Evidenz auch im Hinblick auf CKD-Patienten.

Der sich aus den dargelegten Evidenzen ergebende schützende Effekt physischer Aktivität vor der Entwicklung einer Adipositas als kardiovaskulärem Risikofaktor konnte auch im Rahmen der Pedometerstudie nachvollzogen werden. Eine Risikoreduktion bezüglich des Faktors Adipositas ist der Pedometerstudie zufolge auch bei CKD-Patienten durch physische Aktivität möglich. Durch den festgestellten positiven Einfluss einer höheren Schrittzahl auf den Risikofaktor Adipositas könnte demnach auch ein Teil der festgestellten präventiven Effekte physischer Aktivität bezüglich der kardiovaskulären Komorbiditäten erklärt werden.

Eine Adipositas stellt darüber hinaus einen wichtigen Initiations- und Progressionsfaktor der CKD dar, denn sowohl ein hoher BMI als auch ein ungünstiger WHR sind mit einem Abfall der eGFR assoziiert.¹⁴⁷ Da eine höhere Schrittzahl im Rahmen der Pedometerstudie mit einem geringeren Risiko für Adipositas sowie mit einem geringeren BMI und WHR assoziiert war, könnte diese somit auch dem Abfall der eGFR entgegenwirken. In diesem Zusammenhang kommt der gemachten Beobachtung einer Adipositas-Prävalenz von 40,7% bei einem mittleren BMI von 29,7 kg/m² besondere Bedeutung zu.

Bezüglich des kardiovaskulären Risikofaktors einer **arteriellen Hypertonie** ist festzustellen, dass sich keine der angenommenen Hypothesen bestätigt hat. Die Hypertonie zeigt sich im Rahmen der an CKD leidenden Studienpopulation unabhängig vom Ausprägungsgrad physischer Aktivität. So war weder ein Unterscheid bezüglich der Schrittzahl zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern (Tabelle 11) noch eine gerichtete Beeinflussung des aktivitätsbezogenen Chancenverhältnisses bezüglich einer Hypertonie (Tabelle 15) festzustellen. Die deskriptive Untersuchung des diastolischen Blutdrucks (Tabelle 8) hingegen ergab einen der Hypothese entgegengesetzten Anstieg dieses Parameters mit zunehmender Aktivität.

Im Rahmen der Pedometerstudie war von einer geringeren Ausprägung des Risikofaktors Hypertonie mit steigender physischer Aktivität auszugehen, da im Rahmen zahlreicher anderer Studien und Metaanalysen bereits derartige präventive Einflüsse physischer Aktivität beobachtet wurden. So war beispielsweise zu zeigen, dass durch Aktivitätssteigerung sowohl bei Normo- als auch bei Hypertension eine mittlere Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 6 - 9 mmHg erzielt werden kann.¹³¹ Eine im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Studie zeigt, dass diese Effekte auch bei schwerster Hypertonie zu erzielen sind und zudem auch die Größe des linken Ventrikels durch physische Aktivität reduziert werden kann.¹⁴⁸ Ergänzend zeigen mehrere Metaanalysen ebenfalls eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch physische Aktivität. So ergab eine Metaanalyse aus sieben randomisierten interventionellen klinischen Studien eine Senkung des systolischen Blutdrucks um -10,09 mmHg (95% CI: -18,76 bis -1,43 mmHg) und des diastolischen Blutdrucks um -7,47 mmHg (95% CI: -11,30 bis -3,63 mmHg).¹⁴⁹ Auch eine Metaanalyse aus 54 kontrollierten randomisierten Studien zum Effekt aeroben Trainings auf den Blutdruck ergab eine Reduktion des Blutdrucks um systolisch -3,84 mmHg (95% CI: -4,97 bis -2,72 mmHg) und diastolisch -2,58 mmHg (95% CI: -3,35 bis -1,81 mmHg).¹⁵⁰ Diese Effekte schlagen sich auch in der Leitlinie zur Behandlung der Hypertonie nieder. Diese Leitlinie empfiehlt mindestens 30-45 Minuten physische Aktivität an 3-4 Tagen pro Woche und bezieht sich dabei darauf, dass dieses Niveau physischer Aktivität den systolischen Blutdruck bereits um 4-8 mmHg senken kann und die Auswirkungen dieser Blutdrucksenkung bereits sehr

Diskussion

positive Folgen für den Betroffenen haben können.¹⁵¹ Zudem konnte bereits gezeigt werden, dass sich Pedometer gut eignen um über die Steigerung physischer Aktivität den Blutdruck zu senken. Es konnte eine mittlere Reduktion des systolischen Blutdrucks um 3,8 mmHg festgestellt werden, wobei die Höhe der Blutdrucksenkung hierbei vor allem vom Ausgangsniveau des systolischen Blutdrucks und der Steigerungsrate der physischen Aktivität abhängig war.⁸⁵

Es ist jedoch nicht verwunderlich, dass im Rahmen der Pedometerstudie der beschriebene Zusammenhang zwischen Hypertonie und physischer Aktivität nicht bestätigt werden konnte, denn auch andere Studien an Patienten mit CKD haben ähnliche Ergebnisse gezeigt. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Untersuchung ergab eine Vielzahl anderer Studien ebenfalls keinen Einfluss einer gesteigerten Aktivität auf den Blutdruck bei CKD-Patienten.^{87,88,90,97} Eine Studie stellte hingegen einen Blutdruck senkenden Effekt einer Aktivitätssteigerung fest, deren Effekt jedoch nicht lange über die Aktivitätssteigerung hinaus anhielt.⁸⁹ Eine Erklärung dafür, dass bei Studienprobanden mit CKD physische Aktivität keinen Einfluss mehr auf eine Hypertonie zu nehmen vermag, könnte die unter 1.1 dargestellte Pathogenese der CKD liefern. Zahlreiche Mechanismen der CKD begünstigen eine Hypertonie und steigern somit deren Prävalenz.⁵³ Auch im Rahmen der Pedometerstudie weisen 95,7% der Probanden (Tabelle 6) eine Hypertonie auf. Da die Hypertonie selbst Ursache und Folge der CKD ist⁵⁴ könnte der Einfluss der physischen Aktivität auf diesen Faktor im Rahmen einer CKD ausüben kann klinisch eventuell zu gering sein. Es bleibt festzuhalten, dass im Rahmen einer CKD (eGFR30 - 60 ml/min) kein präventiver Einfluss physischer Aktivität bezüglich des Risikofaktors einer arteriellen Hypertonie festgestellt werden konnte und daher auch für Patienten mit einem hohen Aktivitätsniveau keine Reduktion der Chance bezüglich eines Hypertonus festzustellen ist. Umgekehrt steigt jedoch mit dem Vorliegen einer geringeren Aktivität das ohnehin außerordentlich hohe Risiko an Hypertonie erkrankt zu sein nicht. Hier besteht somit ein deutlicher Unterschied zwischen der Normalpopulation und einer Population mit CKD, wobei weiterhin noch zu zeigen wäre, ab welchem Krankheitsstadium dieser präventive Einfluss physischer Aktivität nicht mehr gegeben ist.

Im Rahmen dieser Dissertation ergeben sich bezüglich der Beurteilbarkeit des Risikofaktors Hypertonie wie zuvor bereits beschrieben Limitationen. Aufgrund des

Studiendesigns und der damit verbundenen Übernahme der Kriterien zur Definition einer Hypertonie wurden sowohl die unter einer leitliniengerechten antihypertensiven Medikation gemessenen Blutdruckwerte als auch diese Medikation an sich zur Definition einer Hypertonie herangezogen. Diese Definition könnte das Studienergebnis verfälschen. Allerdings gilt selbiges auch für den Risikofaktor Diabetes mellitus, der ebenfalls durch eine bestehende Therapie beziehungsweise unter einer solchen erhoben wurde. Im Gegensatz zum Hypertonus konnte allerdings für den Risikofaktor Diabetes mellitus, wie bereits diskutiert, ein der Studienhypothese entsprechendes Ergebnis festgestellt werden. Dies führt zur Annahme, dass die nicht der Hypothese entsprechenden Ergebnisse bezüglich des Risikofaktors Hypertonie nicht unbedingt auf diese Limitation zurückzuführen sind. Ein wichtiger Unterschied bezüglich des Risikofaktors Hypertonie zu allen anderen untersuchten Risikofaktoren besteht jedoch darin, dass die Grundkrankheit der Studienprobanden, eine bestehende CKD, zu einem gewissen Teil ursächlich für den Risikofaktor Hypertonie ist. Diese Ursächlichkeit könnte dazu führen, dass der vermutlich vorhandene präventive Effekt physischer Aktivität auf den Risikofaktor Hypertonie im untersuchten Probandenkollektiv vergleichsweise gering ist und unter dem Einfluss der Grundkrankheit CKD daher nicht mehr nachvollzogen werden kann.

Bezüglich des **Nikotinkonsums** wurde erwartet, dass Nichtraucher ein höheres Aktivitätsniveau im Sinne eines gesünderen Lebensstils im Vergleich zu Rauchern aufweisen.

Es ist festzustellen, dass die Prävalenz des Rauchens mit 15,1% im Rahmen der Pedometerstudie lediglich halb so hoch ist wie im Bundesdurchschnitt.¹³⁰ Ein Unterschied dieser Prävalenz zwischen den Aktivitätsquartilen zeigte sich im Rahmen der deskriptiven Analyse nicht (Tabelle 8). Zudem konnte ergänzend kein signifikanter Unterschied der Schrittzahl zwischen Rauchern und Nichtrauchern nachgewiesen werden (Tabelle 11). Nach Adjustierung von Confoundern war jedoch zu zeigen, dass mit Abnahme der Aktivität eine signifikant höhere Chance besteht Raucher zu sein. Ein gesünderer Lebensstil gemessen an der Schrittzahl geht folglich überzufällig häufig mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Nikotinkonsums einher.

Bekanntermaßen stellt das Rauchen einen der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren neben dem Metabolischen Syndrom dar.¹³³ Dass der Nikotinkonsum einen unabhängigen Risikofaktor für die Abnahme der Nierenfunktion darstellt gilt ebenfalls als belegt.¹⁵² Bei Personen die an einer CKD leiden kann folgerichtig in der Literatur eine besondere Sensibilisierung dafür nicht zu rauchen festgestellt werden.¹⁵³ Dies spiegelt sich bei den Ergebnissen der Pedometerstudie in einer deutlich geminderten Prävalenz des Risikofaktors Nikotinkonsum wider und war somit nachzuvollziehen. Dieses präventive Verhalten bedeutet jedoch nicht, dass auch andere präventive Verhaltensweisen, wie beispielsweise eine Steigerung der physischen Aktivität, bei Probanden mit CKD häufiger zu beobachten sind.¹⁵³

Einen direkten Einfluss physischer Aktivität auf den Risikofaktor Nikotinkonsum, zum Beispiel im Sinne eines Rauchverzichts, erscheint als unwahrscheinlich.¹³¹ Da jedoch die physische Leistungsfähigkeit von Rauchern gemindert ist¹⁵⁴ und Rauchern allgemein ein weniger gesunder Lebensstil zu eigen ist¹⁵⁵, konnte dennoch erwartet werden, dass Raucher eine geringere Schrittzahl aufweisen könnten. Diese Hypothese unterstützend liegt Evidenz dafür vor, dass eine signifikante negative Korrelation zwischen der Schrittzahl und der Zahl konsumierter Zigaretten beziehungsweise der Packyears besteht.¹⁵⁶ Im Rahmen der Pedometerstudie konnte ein direkter Zusammenhang der Schrittzahl mit dem Rauchen nicht gefunden werden, denn die Schrittzahl von Rauchern und Nichtrauchern zeigte keine signifikanten Unterschiede. Jedoch war nach Adjustierung von Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Anstellung die Chance niemals geraucht zu haben im inaktivsten Quartil signifikant geringer als im aktivsten. Im Sinne eines gesunden Lebensstils kann hieraus gefolgert werden, dass Personen die aktiver sind mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit rauchen. In diesem Sinne scheint das Laufen einen schützenden Einfluss vor dem Rauchen als Risikofaktor zu haben.

Bezüglich des Risikofaktors einer **Lipidstoffwechselstörung** wurden die Variablen Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin bestimmt. Hier wurde entsprechend der Hypothese erwartet, dass aktivere Probanden weniger häufig zu einer Entgleisung des Fettstoffwechsels neigen als inaktivere Probanden.

Diskussion

In der deskriptiven Analyse (Tabelle 8) konnte keine der Hypothese entsprechende Entwicklung dieser Risikofaktoren mit dem Aktivitätsniveau festgestellt werden. Ergänzend ergab die Korrelationsanalyse, dass sich die Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Werte unabhängig von der Schrittzahl zeigen (Tabelle 9). Im Vergleich der mittleren Schrittzahl zwischen Probanden mit und ohne Erhöhung dieser Cholesterinwerte (Tabelle 11) ergab sich, entgegen der Erwartung, tendenziell eine geringere Schrittzahl bei normwertigen Cholesterinwerten. Diese Beobachtung zeigte sich bezüglich des Gesamtcholesterinwertes als signifikant (Abbildung 12). Auch die berechneten Chancenverhältnisse zeigen, dass aktivere Probanden tendenziell eher an einer Fettstoffwechselstörung erkrankt sind. Da diese Beobachtung sich bezüglich des zweiten Quartils, nicht jedoch bezüglich des ersten Quartils, gegenüber dem aktivsten vierten Quartil als signifikant zeigt, ist der beobachtete Effekt nicht auf die Ausprägung der physischen Aktivität zurückzuführen. Die Pedometerstudie zeigt in Zusammenschau somit nicht den erwarteten schützenden Effekt physischer Aktivität bezüglich der untersuchten Fettstoffwechselstörungen.

Im Rahmen von Studien an nierengesunden Personen war zu zeigen, dass physische Aktivität zur Verbesserung des Lipidprofils beiträgt. So ist bekannt, dass bei höherer physischer Aktivität mehr HDL2 und weniger kleine, dichte LDL-Partikel vorliegen.¹⁵⁷ Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien kam zu dem Schluss, dass physische Aktivität im Durchschnitt das HDL von Frauen um 3% steigert und eine Minderung des Gesamtcholesterins um 2%, des LDL um 3% und der Triglyceride um 5% bewirkt.¹⁵⁸ Ein Zutreffen der Hypothese wäre demnach zu erwarten gewesen, wurde jedoch in der vorliegenden Studie nicht bestätigt.

Bezüglich der Wirkung physischer Aktivität bei Personen mit Hypercholesterinämie konnte ergänzend in einer Studie gezeigt werden, dass in einer aktiven Population signifikant niedrigere Werte für Triglyceride (TG), Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol (VLDL) und höhere Spiegel von High-Density Lipoprotein Cholesterol 2 (HDL2) vorliegen.¹⁵⁹ Die Anzahl der LDL-Partikel unterscheidet sich hingegen in ihrer Summe zwischen der aktiven und inaktiven Population mit Hypercholesterinämie nicht signifikant. Die LDL-Partikel wiesen jedoch in ihrer Zusammensetzung, Größe und Dichte Unterschiede auf. Insgesamt zeigte das LDL der aktiven Population weniger artherogene Eigenschaften.¹⁵⁹ Diese Beobachtung zeigt,

Diskussion

dass die positive Wirkung physische Aktivität nicht nur durch die Reduktion der Menge, sondern auch durch den Einfluss auf die Zusammensetzung der Lipoproteinfraktion hervorgerufen wird und unterstreicht, dass Aktivität zur Risikoreduktion beiträgt.

Aus den oben beschriebenen Studien leiten sich bereits zwei mögliche Erklärungen bezüglich des Studienergebnisses ab. Einerseits wurde im Rahmen der Pedometerstudie lediglich die Höhe des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins gemessen und nicht die Zusammensetzung dieser Lipoproteine beurteilt, sodass ein Teil der Effekte keine Berücksichtigung fand. Andererseits wurden die gemessenen Werte auf Grundlage eines Grenzwertes beurteilt, sodass kleinere Effektstärken, wie sie auf Grundlage von Kelley et al. 2004 anzunehmen sind, eventuell nicht erfasst wurden. Die Beobachtung, dass die Chance an einer Fettstoffwechselstörung erkrankt zu sein im aktivsten Quartil teilweise signifikant gesteigert ist kann ebenso wenig wie die Beobachtung einer signifikant höheren Schrittzahl betroffener auf Grundlage dieser Studien begründen werden. Eine mögliche Erklärung ergibt sich im Rahmen der Pedometerstudie jedoch durch das Studiendesign der GCKD-Studie. Alle Studienprobanden befinden sich unter optimaler fachärztlicher nephrologischer Therapie. Hieraus könnte gefolgert werden, dass Studienprobanden, die unter einer Fettstoffwechselstörung leiden, im Rahmen dieser Therapie eher einer Verhaltensänderung hin zu mehr Aktivität zugeführt werden. Aktivere Studienprobanden könnten demnach im Sinne einer therapeutischen Verschiebung aktiver sein, da ihnen aufgrund der fachärztlichen Edukation ihre Fettstoffwechselerkrankung und deren Bezug zur physischen Aktivität bewusster ist.

Bei Patienten mit CKD können zudem krankheitsspezifische Veränderungen im Lipidmetabolismus und in der Lipidzusammensetzung beobachtet werden, hierbei spielt eine Defizienz und Dysfunktion des HDL, eine Dysregulation des Metabolismus der Triglyceride sowie eine oxidative Modifikation von Lipoproteinen eine entscheidende Rolle.¹⁶⁰ Diese Veränderungen können einen Teil des gesteigerten kardiovaskulären Risikos bei CKD erklären und tragen zudem zur Krankheitsprogression der CKD bei.^{160,161} Es verwundert demnach wenig, dass bezüglich des Zusammenhangs zwischen der physischer Aktivität und dem Lipidstoffwechsel bei CKD in der Literatur kontroverse Daten vorliegen. In manchen Studien an Probanden mit milder bis

moderater Niereninsuffizienz konnte ein positiver Effekt physischer Aktivität bezüglich des Lipidstoffwechsels gefunden werden, ein signifikanter Anstieg des HDL auf Normwerte sowie eine signifikante Regredienz der LDL- und TGL-Werte in den jeweiligen Normbereich,⁹⁷ wohingegen sich ein solcher Effekt in anderen Studien bei vergleichbarer Nierenschädigung nicht nachweisen lies.⁸⁷ Die Pedometerstudie erhärtet hier also den Verdacht, dass die Studienergebnisse nierengesunder Personen in diesem Punkt nicht unbedingt auch auf die CKD-Population übertragbar sind und ergänzt in dieser Hinsicht die bestehende Datenlage.

4.2.4 Fazit

Die Pedometerstudie zeigt, dass Pedometer in einer großen ambulanten Schrittzahlmessung auch bei CKD-Patienten erfolgreich eingesetzt werden können. Aus der Summe der Studienergebnisse kann ein Modell zur Wirkung physischer Aktivität bei CKD abgeleitet werden.

Die Schrittzahl als objektives Maß der physischen Aktivität zeigte sich bei den untersuchten CKD-Patienten insgesamt deutlich eingeschränkt. Für diese Einschränkung des Aktivitätsniveaus konnte ein deutlicher inverser Zusammenhang mit der Belastung an kardiovaskulären Komorbiditäten gezeigt werden. So ging mit der Abnahme des physischen Aktivitätsniveaus eine stetige signifikante Steigerung des Risikos bezüglich einer Koronaren Herzkrankheit, einer Herzinsuffizienz sowie einer pAVK einher. Die Schrittzahl erweist sich somit als gutes Maß bezüglich dieser kardiovaskulären Morbidität bei CKD. Die dargestellte Studienlage lässt zudem einen kausalen Zusammenhang vermuten. Demzufolge sollte durch eine Steigerung der physischen Aktivität eine Verbesserung der gesamtgesundheitlichen und kardiovaskulären Gesundheitssituation bei CKD-Patienten erreichbar sein. Die Wirkung einer solchen Aktivitätssteigerung könnte unter anderem auf eine positive Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren zurückgeführt werden. Bei Zugrundeliegen einer CKD bestehen diverse krankheitsspezifische Einflüsse bezüglich der Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren.¹⁶² Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Assoziation physischer Aktivität mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Es zeigte sich ein deutlicher inverser Zusammenhang der physischen Aktivität mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas und Diabetes mellitus. Insbesondere Patienten mit CKD, die zudem an einer Adipositas und oder

einem Diabetes mellitus leiden, sollte somit zu physischer Aktivität geraten werden. Zudem besteht mit einem höheren Aktivitätsniveau ein signifikant gemindertes Risiko dafür Nikotin zu konsumieren. Im Gegensatz zu nierengesunden Personen zeigt sich bei den Probanden der Pedometerstudie kein präventiver Zusammenhang zwischen dem Faktor physische Aktivität und den Risikofaktoren Hypertonie, Hypercholesterinämie und einem erhöhten LDL-Cholesterin.

Bei bestehender CKD könnte eine Steigerung der physischen Aktivität den Ergebnissen entsprechend präventiv der Entstehung von KHK, pAVK und Herzinsuffizienz vorbeugen, wobei sich die Risikofaktoren Adipositas und Diabetes mellitus als deutlich assoziiert mit der Schrittzahl zeigen. Die krankheitsbedingt deutlich beeinflussten Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Dyslipidämie scheinen bei CKD-Patienten hingegen anders als in einer nierengesunden Population nicht mit dem Faktor physische Aktivität assoziiert zu sein.

4.3 Die klinische Bedeutung von Fragestellung und Ergebnis

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist gesundheitspolitisch und im klinischen Alltag eines der bedeutendsten Gesundheitsprobleme unserer Zeit.⁴⁻⁹ Sie stellt sowohl für den Betroffenen und sein Umfeld, als auch für das Gesundheits- und Wirtschaftssystem eine große Belastung dar. Neue präventive Ansätze zur Linderung der Folgen einer CKD werden dringend benötigt. Dazu leistet die Fragestellung der vorliegende Arbeit einen bedeutenden Beitrag.

Patienten mit CKD leiden deutlich häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) als Personen mit einer regelrechten Nierenfunktion.²⁹ Ihre Lebenserwartung ist erheblich reduziert, wobei die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität am häufigsten zum Tod dieser Patienten führt.^{9,31} Darum ist es lohnenswert zu untersuchen, welche der bisher bekannten präventiven Maßnahmen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen auch bei dieser Patientengruppe erfolgreich angewendet werden können und auf welche Weise diese Maßnahmen praktisch in die Therapie dieser Patienten integriert werden können.

Es sind bereits viele positive Effekte physischer Aktivität auf die Reduktion des kardiovaskulären Risikos in der Normalbevölkerung bekannt.^{62,63} Durch Aktivität gelingt eine Reduktion von Risikofaktoren was wiederum dem Entstehen einer CVD entgegen wirkt. Dass dieser präventive aktive Lebensstil bei Patienten mit CKD häufig

Diskussion

nicht vorliegt, konnte in einigen Studien bereits gezeigt werden.⁶⁷⁻⁶⁹ Auch im Rahmen der Pedometerstudie konnte dies objektiv bestätigt werden.

Die klinische Relevanz der untersuchten Fragestellung ist vor allem darin zu sehen, dass diese einen präventiven Effekt physischer Aktivität bezüglich der Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten auch bei milder bis moderater CKD aufzeigen konnte. Neben den kardiovaskulären Komorbiditäten zeigten dabei vor allem die Risikofaktoren Adipositas und Diabetes mellitus eine enge Assoziation mit der physischen Aktivität. Es konnte ferner gezeigt werden, dass Pedometer auch bei Patienten mit CKD erfolgreich zur ambulanten Messung physischer Leistungsfähigkeit genutzt werden können. Die im Rahmen der Pedometerstudie vorgenommene Schrittzahlmessung mittels Pedometern kann vor dem Hintergrund einer unter 2.2.2 dargestellten Dropoutrate von 26,4% als gelungen angesehen werden. Die wie unter 1.4 bereits dargestellt als bewährt geltende Verwendung von Pedometern zur Erfassung der Schrittzahl konnte somit auch im Rahmen der chronischen Nierenerkrankung erfolgreich eingesetzt werden. Die erfolgreiche Anwendung des Pedometers bei dieser Studienpopulation bestärkt dessen Rolle auch im Rahmen großer ambulanter Schrittzahlmessungen. Daher wäre es zukünftig beispielsweise vorstellbar, Pedometer in der Telemedizin im Rahmen eines verordneten häuslichen Trainings einzusetzen. Die Rolle der physischen Aktivität als einfach anzuwendende, günstige und vielversprechende Präventionsform im Rahmen der CKD, sowie die Funktion des Pedometers als Messinstrument der physischen Aktivität, konnte mit dieser Arbeit bestärkt werden. Der im Rahmen der Pedometerstudie objektiv gemessenen Einschränkung der physischen Aktivität bei CKD könnte demnach durch Pedometer entgegengewirkt werden. Auch mit anderen Monitoringverfahren wie beispielsweise den immer häufiger verwendeten Smartphone-Apps zur Erfassung von Aktivität könnte ein solcher Effekt erzielbar sein. Im Gegensatz zu diesen konnte das Monitoring der täglichen physischen Aktivität mittels Pedometern jedoch bereits als effektive Methode zur Steigerung der physischen Aktivität in ausgewählten Patientengruppen genutzt werden.¹⁰⁰ Auf Grundlage der Pedometerstudie sollte in Zukunft auch die milde bis moderate CKD eine solche ausgewählte Patientengruppe darstellen, sodass den Empfehlungen des amerikanischen Gesundheitsministeriums entsprechend¹¹⁰ Pedometer zukünftig auch bei diesen Patienten eingesetzt werden sollten um einen

gesunden Lebensstil zu fördern und so zur Verbesserung der gesellschaftlichen Gesundheit beizutragen.¹⁶³ Auch die immensen Folgekosten der chronischen Nierenkrankheit und ihrer Komorbiditäten und die damit verbundene Belastung des öffentlichen Gesundheitswesens könnten Pedometer demnach potentiell abmildern. Die Steigerung der physischen Aktivität könnte einen beträchtlichen Beitrag zur Erhaltung des Gesundheitszustandes bei CKD liefern und somit einen erheblichen Gemeinnutzen erbringen.

4.4 Ausblick

Die Daten der Pedometerstudie wurden im Rahmen dieser Dissertation schwerpunktmäßig dahingehend ausgewertet, die Assoziation der Schrittzahl mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten zu untersuchen und daraus ein Modell zur Wirkung von physischer Aktivität bei CKD abzuleiten. Zukünftig könnten die erhobenen Daten durch die Analyse von Subgruppen einen über die Fragestellung dieser Arbeit hinausgehenden Einblick in die Zusammenhänge zwischen CVD und CKD ermöglichen. So wäre beispielweise noch zu untersuchen welchen Einfluss geschlechtsspezifische Unterschiede auf die ermittelten Studienergebnisse haben oder in welchem Zusammenhang der Nikotinkonsum mit den bestimmten Komorbiditäten steht. Des Weiteren könnten durch eine erneute Erhebungen der Schrittzahl sowie auch der weiteren Studienvariablen dieser Studienprobanden in den Follow-up-Visiten der GCKD-Studie intraindividuelle Langzeiteffekte bezüglich der Krankheits- und Aktivitätsentwicklung beurteilt werden. Aus einer solchen longitudinalen Betrachtung könnten Kausalitäten abgeleitet werden. Auch eine Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Nierenfunktion und Schrittzahl ist möglich. Eine weitere Dissertation zu diesem Thema ist bereits in Arbeit und ergänzt die vorliegenden Ergebnisse zu einem noch umfassenderen Bild. Eine gemeinsame Publikation der Teilergebnisse ist geplant. Letztlich ist ausblickend noch zu nennen, dass die Ergebnisse der Schrittzahlerhebung im Rahmen der GCKD-Studie Verwendung finden werden und auf diese Weise an der Verbesserung des Krankheitsverständnisses, der Prävention und Behandlung der CKD teilhaben werden. Die Ergebnisse der Pedometerstudie sollten zudem noch im Rahmen zukünftiger vergleichbarer Studien kontrovers evaluiert werden. Wünschenswert wäre eine langfristige randomisierte kontrollierte Studie an CKD-Patienten unter ambulanter therapeutischer Aktivitätsintervention mit begleitender Schrittzahlerhebung.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel: Die vorliegende Dissertation untersucht den Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Faktors physische Aktivität und der Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD). Das Ziel dieses Forschungsvorhabens besteht darin, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten zu identifizieren, die mithilfe physischer Aktivität auch bei diesem Patientenkollektiv positiv beeinflusst werden können.

Grundlagen: In vielen Studien wurde eine deutlich gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie auch Gesamtmortalität für Patienten mit CKD beobachtet. Diese versterben häufig bereits aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bevor sie das Stadium eines ESRD erreichen. In der Literatur wurde gezeigt, dass besonders den "traditionellen" kardiovaskulären Risikofaktoren, deren Prävalenz bei CKD deutlich gesteigert ist, im Zusammenhang zwischen CKD und CVD eine bedeutende Rolle zukommt. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden unter den "traditionellen" Risikofaktoren diejenigen zusammengefasst, deren Gesamtheit das metabolische Syndrom definiert. Es gilt heute allgemein als belegt, dass physische Aktivität bei gesunden Personen einen präventiven Einfluss auf diese "traditionellen" Risikofaktoren einer CVD besitzt. In wieweit dies auf CKD-Patienten mit ihrer vielfältigen weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren übertragen werden darf und welchen Einfluss physische Aktivität hier haben kann ist noch ungewiss. Es besteht aber Evidenz für eine deutliche Reduktion der physischer Aktivität bei Vorliegen einer milden bis moderaten CKD. Aufbauend auf diesen Grundlagen wurden folgende Hypothese formuliert.

Hypothese:

Physische Aktivität weist auch bei Vorliegen einer milden bis moderaten CKD einen protektiven Effekt bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten auf.

Methodik: Die prospektive klinisch-experimentelle Pedometerstudie stellt die erste objektiv erhobene Datensammlungen physischer Aktivität dieser Größe von Patienten mit CKD dar. Die 1153 eingeschlossenen Probanden wurden bundesweit aus der multizentrischen GCKD-Studie rekrutiert. In der Pedometerstudie wurde objektiv mittels einer bereits etablierten Methode, der Schrittzahlerfassung durch ein Pedometer,

Zusammenfassung

eine Aktivitätsbestimmung über einen Zeitraum von 13 Tagen durchgeführt. Unter Berücksichtigung standardisiert erhobener Laborwerte und Fragebögen wurde statistisch die Assoziation physischer Aktivität mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten ermittelt.

Ergebnisse: Die physische Aktivität der chronisch nierenerkrankten Studienpopulation erweist sich objektiv gemessen als deutlich eingeschränkt. Mit sinkendem Aktivitätsniveau geht eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität einher. Für die Faktoren HbA1c, Alter und WHR ist eine inverse Korrelation zur Schrittzahl gegeben. Es konnte gezeigt werden, dass die mittlere Schrittzahl von Probanden, die an den kardiovaskulären Komorbiditäten pAVK, KHK, Herzinsuffizienz und Schlaganfall leiden oder die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas aufweisen, hochsignifikant geringer ist als diejenige Schrittzahl von Probanden, die diese Faktoren nicht aufweisen. Darüber hinaus zeigt die durchgeführte Regressionsanalyse, dass auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Bildungsstatus und Anstellung mit einer höheren Schrittzahl ein signifikant gemindertetes Risiko bezüglich des Vorliegens der Variablen pAVK, KHK, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Adipositas und Rauchen gegeben ist als in einer weniger aktiven Vergleichsgruppe mit der gleichen Nierenfunktionseinschränkung. Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren ist somit festzustellen, dass vor allem die Risikofaktoren Adipositas und Diabetes mellitus eine Beeinflussbarkeit aufgrund des Faktors physische Aktivität zeigen.

Fazit: Eine reduzierte physische Aktivität ist auch bei Patienten mit CKD mit einem höheren kardiovaskulären Risiko verbunden. Bei Patienten mit CKD können durch physische Aktivität vor allem die kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas und Diabetes mellitus positiv beeinflusst werden. Die krankheitsbedingt deutlich beeinflussten Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Dyslipidämie unterliegen bei dieser Studienpopulation hingegen keinem messbaren positiven Effekt der physischen Aktivität. Daher sollte insbesondere Patienten mit chronischem Nierenleiden, die zudem an einer Adipositas und oder einem Diabetes mellitus leiden, zu physischer Aktivität geraten werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. WHO. WHO global report; Preventing chronic diseases: a vital investment. Order no. 11500638. Page 200 (2005).
2. WEF. The Working Towards Wellness initiative of the World Economic Forum: The Business Rationale. Page 8 of 28 (2008).
3. Eckardt, K.U., *et al.* The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **27**, 1454-1460 (2012).
4. Frei, U.S.-H., H.-J. . Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. In: Jahresbericht QUASI NIERE, <http://www.quasi-niere.de>, 1-64 (2008).
5. Coresh, J., *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **298**, 2038-2047 (2007).
6. Meguid El Nahas, A. & Bello, A.K. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* **365**, 331-340 (2005).
7. Lancet, T. The global issue of kidney disease. *Lancet* **382**, 101 (2013).
8. Eckardt, K.U., *et al.* Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* **382**, 158-169 (2013).
9. USRDS. United States Renal Data System, 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014. . (2014).
10. Herold, G. Innere Medizin eine vorlesungsorientierte Darstellung. *Eigenverlag in Köln*, 617-625 (2011).
11. NKF-KDOQI. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **39**, S1-266 (2002).
12. Inker, L.A., *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **63**, 713-735 (2014).
13. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* **3**, 1-150 (2013).

14. DGfN. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Verfügbar unter: <http://www.dgfn.eu/aerzte/meldungen/meldung-epi-ckd.html>. Vol. 2014 (2014).
15. Matsushita, K., *et al.* Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **60**, 241-249 (2012).
16. Levey, A.S., *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* **150**, 604-612 (2009).
17. M. Dietel, N.S., M. Zeitz. *Harrisons Innere Medizin , deutsche Ausgabe*, (2009).
18. Dr. Christine K. Keller & Geberth, D.S.K. *Praxis der Nephrologie. 3. Auflage*, 200 (2010).
19. Risdon, R.A., Sloper, J.C. & De Wardener, H.E. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* **2**, 363-366 (1968).
20. Diamond, J.R. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney international. Supplement* **31**, S29-34 (1991).
21. Ong, A.C. & Fine, L.G. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: cause or effect? *Kidney international* **45**, 345-351 (1994).
22. Schainuck, L.I., Striker, G.E., Cutler, R.E. & Benditt, E.P. Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations. *Human pathology* **1**, 631-641 (1970).
23. Bohle, A., Kressel, G., Muller, C.A. & Muller, G.A. The pathogenesis of chronic renal failure. *Pathology, research and practice* **185**, 421-440 (1989).
24. Wavamunno, M.D. & Harris, D.C. The need for early nephrology referral. *Kidney international. Supplement*, S128-132 (2005).
25. Smart, N.A., Dieberg, G., Ladhani, M. & Titus, T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews* **6**, CD007333 (2014).
26. Harris, D.C. & Rangan, G.K. Retardation of kidney failure -- applying principles to practice. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* **34**, 16-23 (2005).
27. Sarnak, M.J. & Levey, A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **35**, S117-131 (2000).
28. Lindner, A., Charra, B., Sherrard, D.J. & Scribner, B.H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *The New England journal of medicine* **290**, 697-701 (1974).

29. Coresh, J., Astor, B. & Sarnak, M.J. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension* **13**, 73-81 (2004).
30. Sarnak, M.J., *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* **42**, 1050-1065 (2003).
31. Sarnak, M.J. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **41**, 11-17 (2003).
32. Foley, R.N., Parfrey, P.S. & Sarnak, M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **32**, S112-119 (1998).
33. Mann, J.F., Gerstein, H.C., Pogue, J., Bosch, J. & Yusuf, S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Annals of internal medicine* **134**, 629-636 (2001).
34. Fried, L.F., *et al.* Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *Journal of the American College of Cardiology* **41**, 1364-1372 (2003).
35. Herzog, C.A., Ma, J.Z. & Collins, A.J. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *The New England journal of medicine* **339**, 799-805 (1998).
36. Pinkau, T., Hilgers, K.F., Veelken, R. & Mann, J.F. How does minor renal dysfunction influence cardiovascular risk and the management of cardiovascular disease? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **15**, 517-523 (2004).
37. Go, A.S., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, C.E. & Hsu, C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* **351**, 1296-1305 (2004).
38. Manjunath, G., *et al.* Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney international* **63**, 1121-1129 (2003).
39. Manjunath, G., *et al.* Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *Journal of the American College of Cardiology* **41**, 47-55 (2003).
40. Weiner, D.E., *et al.* Kidney disease, Framingham risk scores, and cardiac and mortality outcomes. *The American journal of medicine* **120**, 552 e551-558 (2007).

41. Muntner, P., He, J., Hamm, L., Loria, C. & Whelton, P.K. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **13**, 745-753 (2002).
42. Chronic Kidney Disease Prognosis, C., *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* **375**, 2073-2081 (2010).
43. van der Velde, M., *et al.* Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international* **79**, 1341-1352 (2011).
44. Tonelli, M., *et al.* Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* **380**, 807-814 (2012).
45. Kaysen, G.A. & Eiserich, J.P. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **15**, 538-548 (2004).
46. Clase, C.M., *et al.* Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk: a cohort study. *Annals of internal medicine* **154**, 310-318 (2011).
47. Ganesh, S.K., Stack, A.G., Levin, N.W., Hulbert-Shearon, T. & Port, F.K. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **12**, 2131-2138 (2001).
48. Ducloux, D., Motte, G., Challier, B., Gibey, R. & Chalopin, J.M. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **11**, 134-137 (2000).
49. Wheeler, D.C., Townend, J.N. & Landray, M.J. Cardiovascular risk factors in predialysis patients: baseline data from the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) study. *Kidney international. Supplement*, S201-203 (2003).
50. Shlipak, M.G., *et al.* Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* **107**, 87-92 (2003).
51. Yeun, J.Y., Levine, R.A., Mantadilok, V. & Kaysen, G.A. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **35**, 469-476 (2000).

52. Shlipak, M.G., *et al.* Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **293**, 1737-1745 (2005).
53. Buckalew, V.M., Jr., *et al.* Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **28**, 811-821 (1996).
54. Shulman, N.B., *et al.* Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* **13**, 180-93 (1989).
55. Cheung, A.K., *et al.* Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney international* **58**, 353-362 (2000).
56. O'Neal, D., Lee, P., Murphy, B. & Best, J. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **27**, 84-91 (1996).
57. Chen, J., *et al.* The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Annals of internal medicine* **140**, 167-174 (2004).
58. Chen, J., *et al.* Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **22**, 1100-1106 (2007).
59. Mao, H., Katz, N., Kim, J.C., Day, S. & Ronco, C. Implantable left ventricular assist devices and the kidney. *Blood purification* **37**, 57-66 (2014).
60. Kujala, U.M., Sarna, S., Kaprio, J. & Koskenvuo, M. Hospital care in later life among former world-class Finnish athletes. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **276**, 216-220 (1996).
61. Davey Smith, G., Shipley, M.J., Batty, G.D., Morris, J.N. & Marmot, M. Physical activity and cause-specific mortality in the Whitehall study. *Public health* **114**, 308-315 (2000).
62. RKI. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. Seite 116 und Seite 119 - 122 (2012).
63. WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ISBN 978 92 4 156387 1 (NLM classification: WA 105)*(2009).
64. Fox, K.R. The influence of physical activity on mental well-being. *Public health nutrition* **2**, 411-418 (1999).
65. Aoyagi, Y. & Shephard, R.J. Steps per day: the road to senior health? *Sports Med* **39**, 423-438 (2009).

66. EUFIC. Physical activity and health. *EUFICREVIEW (Reference Paper of The European Food Information Council)* (06/2006).
67. Johansen, K.L., *et al.* Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney international* **57**, 2564-2570 (2000).
68. Kurella Tamura, M., *et al.* Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *The New England journal of medicine* **361**, 1539-1547 (2009).
69. O'Hare, A.M., Tawney, K., Bacchetti, P. & Johansen, K.L. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **41**, 447-454 (2003).
70. Knight, E.L., Ofsthun, N., Teng, M., Lazarus, J.M. & Curhan, G.C. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney international* **63**, 1843-1851 (2003).
71. Anand, S., *et al.* Association of self-reported physical activity with laboratory markers of nutrition and inflammation: the Comprehensive Dialysis Study. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* **21**, 429-437 (2011).
72. Johansen, K.L. & Painter, P. Exercise in individuals with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **59**, 126-134 (2012).
73. Johansen, K.L., *et al.* Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney international* **63**, 291-297 (2003).
74. Cheema, B.S., Smith, B.C. & Singh, M.A. A rationale for intradialytic exercise training as standard clinical practice in ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **45**, 912-916 (2005).
75. Konstantinidou, E., Koukouvou, G., Kouidi, E., Deligiannis, A. & Tourkantonis, A. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* **34**, 40-45 (2002).
76. Clyne, N., Jogestrand, T., Lins, L.E. & Pehrsson, S.K. Progressive decline in renal function induces a gradual decrease in total hemoglobin and exercise capacity. *Nephron* **67**, 322-326 (1994).
77. Brodin, E., Ljungman, S. & Sunnerhagen, K.S. Rising from a chair: a simple screening test for physical function in predialysis patients. *Scandinavian journal of urology and nephrology* **42**, 293-300 (2008).
78. Padilla, J., *et al.* Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *Journal of nephrology* **21**, 550-559 (2008).

79. Clyne, N. The importance of exercise training in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clinical nephrology* **61 Suppl 1**, S10-13 (2004).
80. Castaneda, C., *et al.* Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* **135**, 965-976 (2001).
81. Robinson-Cohen, C., *et al.* Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **25**, 399-406 (2014).
82. Chen, I.R., *et al.* Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3-5. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **9**, 1183-1189 (2014).
83. Howden, E.J., Fassett, R.G., Isbel, N.M. & Coombes, J.S. Exercise training in chronic kidney disease patients. *Sports Med* **42**, 473-488 (2012).
84. Nelson ME, R.W., Blair SN, *et al.* . ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* **106**, 1883-1892 (2002).
85. Bravata, D.M., *et al.* Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **298**, 2296-2304 (2007).
86. Kutner, N.G., Zhang, R., Huang, Y. & Herzog, C.A. Cardiac rehabilitation and survival of dialysis patients after coronary bypass. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **17**, 1175-1180 (2006).
87. Howden, E.J., *et al.* Effects of Exercise and Lifestyle Intervention on Cardiovascular Function in CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* (2013).
88. Mustata, S., *et al.* Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *International urology and nephrology* **43**, 1133-1141 (2011).
89. Boyce, M.L., *et al.* Exercise training by individuals with predialysis renal failure: cardiorespiratory endurance, hypertension, and renal function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **30**, 180-192 (1997).
90. Clyne, N., Ekholm, J., Jogestrand, T., Lins, L.E. & Pehrsson, S.K. Effects of exercise training in predialytic uremic patients. *Nephron* **59**, 84-89 (1991).
91. Manson, J.E., *et al.* Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* **338**, 774-778 (1991).
92. Pan, X.R., *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care* **20**, 537-544 (1997).

93. Martin Halle, F.-W.K., Michael Stumvoll, Ulrike Thurm, Peter Zimmer Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Oktober 2008).
94. Castaneda, C., *et al.* Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **43**, 607-616 (2004).
95. Pechter, U., *et al.* Beneficial effects of water-based exercise in patients with chronic kidney disease. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift für Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation* **26**, 153-156 (2003).
96. Locatelli, F., *et al.* Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **18**, 1272-1280 (2003).
97. Toyama, K., Sugiyama, S., Oka, H., Sumida, H. & Ogawa, H. Exercise therapy correlates with improving renal function through modifying lipid metabolism in patients with cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Journal of cardiology* **56**, 142-146 (2010).
98. Janz, K.F. Physical activity in epidemiology: moving from questionnaire to objective measurement. *British journal of sports medicine* **40**, 191-192 (2006).
99. Panter, J., Griffin, S. & Ogilvie, D. Correlates of reported and recorded time spent in physical activity in working adults: results from the commuting and health in Cambridge study. *PloS one* **7**, e42202 (2012).
100. ten Hacken, N.H. & de Greef, M.H. [Pedometers for monitoring and improvement of the level of physical activity]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* **152**, 193-197 (2008).
101. Tudor-Locke, C., Williams, J.E., Reis, J.P. & Pluto, D. Utility of pedometers for assessing physical activity: convergent validity. *Sports Med* **32**, 795-808 (2002).
102. Tudor-Locke, C., Hart, T.L. & Washington, T.L. Expected values for pedometer-determined physical activity in older populations. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity* **6**, 59 (2009).
103. Harris, T.J., *et al.* A comparison of questionnaire, accelerometer, and pedometer: measures in older people. *Medicine and science in sports and exercise* **41**, 1392-1402 (2009).
104. Tudor-Locke, C. & Bassett, D.R., Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med* **34**, 1-8 (2004).

105. Kang, M., *et al.* How many days are enough? A study of 365 days of pedometer monitoring. *Research quarterly for exercise and sport* **80**, 445-453 (2009).
106. Jehn, M., *et al.* Daily walking performance as an independent predictor of advanced heart failure: Prediction of exercise capacity in chronic heart failure. *American heart journal* **157**, 292-298 (2009).
107. Clemes, S.A. & Deans, N.K. Presence and duration of reactivity to pedometers in adults. *Medicine and science in sports and exercise* **44**, 1097-1101 (2012).
108. Clemes, S.A., Matchett, N. & Wane, S.L. Reactivity: an issue for short-term pedometer studies? *British journal of sports medicine* **42**, 68-70 (2008).
109. Marshall, A.L. Should all steps count when using a pedometer as a measure of physical activity in older adults? *Journal of physical activity & health* **4**, 305-314 (2007).
110. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. *Department of Health and Human Services 2008 Washington D.C.*, Seite 58 von 76 (2008).
111. Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutrition reviews* **67**, 114-120 (2009).
112. S. Al Najem. Von Frankfurt nach Amsterdam Schrittwettbewerb in der deutschen Herzstiftung. *Herz Heute* **4/2012**(2012).
113. Hallan, S.I., *et al.* International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **17**, 2275-2284 (2006).
114. Kronenberg, F. Mild to Moderate Kidney Disease Study (MMKD). *GENEPI Innsbruck* (http://www3.i-med.ac.at/genepi/images/stories/pdf/p_mmkd.pdf), Page 1-3 (2010).
115. Lash, J.P., *et al.* Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **4**, 1302-1311 (2009).
116. Imai, E., *et al.* Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study: design and methods. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* **31**, 1101-1107 (2008).
117. Clemes, S.A. & Parker, R.A. Increasing our understanding of reactivity to pedometers in adults. *Medicine and science in sports and exercise* **41**, 674-680 (2009).
118. Tudor-Locke, C., *et al.* A preliminary study of one year of pedometer self-monitoring. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* **28**, 158-162 (2004).

119. Barreira, T.V., Brouillette, R.M., Foil, H.C., Keller, J.N. & Tudor-Locke, C. Comparison of older adults' steps per day using NL-1000 pedometer and two GT3X+ accelerometer filters. *Journal of aging and physical activity* **21**, 402-416 (2013).
120. Clemes, S.A., O'Connell, S., Rogan, L.M. & Griffiths, P.L. Evaluation of a commercially available pedometer used to promote physical activity as part of a national programme. *British journal of sports medicine* **44**, 1178-1183 (2010).
121. Swartz, A.M., Bassett, D.R., Jr., Moore, J.B., Thompson, D.L. & Strath, S.J. Effects of body mass index on the accuracy of an electronic pedometer. *International journal of sports medicine* **24**, 588-592 (2003).
122. Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998 Titel: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Kapitel 5. 4 abgerufen am 30.03.2016 auf <http://www.gbe-bund.de> Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS
123. Gosswald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. & Busch, M.A. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56**, 650-655 (2013).
124. Busch, M.A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. & Gosswald, A. [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56**, 656-660 (2013).
125. RKI: Telefonischer Gesundheitssurvey (GSTel03) 2002/2003, Tabelle Lebenszeitprävalenz von Herz-Kreislaufkrankungen in Prozent nach Alter, Geschlecht und sozialer Schicht, 2002/2003 abgerufen am 30.03.2016 auf <http://www.gbe-bund.de>
126. Neuhauser, H., Thamm, M. & Ellert, U. [Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56**, 795-801 (2013).
127. Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56**, 668-677 (2013).
128. Mensink, G.B., *et al.* [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56**, 786-794 (2013).

129. Scheidt-Nave, C., *et al.* [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56**, 661-667 (2013).
130. Lampert, T., von der Lippe, E. & Muters, S. [Prevalence of smoking in the adult population of Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* **56**, 802-808 (2013).
131. Miller, T.D., Balady, G.J. & Fletcher, G.F. Exercise and its role in the prevention and rehabilitation of cardiovascular disease. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* **19**, 220-229 (1997).
132. van der Ploeg, H.P., Chey, T., Korda, R.J., Banks, E. & Bauman, A. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Archives of internal medicine* **172**, 494-500 (2012).
133. Patel, S.A., Winkel, M., Ali, M.K., Narayan, K.M. & Mehta, N.K. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Annals of internal medicine* **163**, 245-253 (2015).
134. Lakka, H.M., *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **288**, 2709-2716 (2002).
135. Lynch, J., *et al.* Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Archives of internal medicine* **156**, 1307-1314 (1996).
136. O'Gorman, D.J., *et al.* Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* **49**, 2983-2992 (2006).
137. Sigal, R.J., Kenny, G.P., Wasserman, D.H. & Castaneda-Sceppa, C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes care* **27**, 2518-2539 (2004).
138. Haffner, S.M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K. & Laakso, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine* **339**, 229-234 (1998).
139. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation* **100**, 1132-1133 (1999).
140. Hu, G., *et al.* Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes care* **28**, 799-805 (2005).

141. Lee, C.M., Huxley, R.R., Wildman, R.P. & Woodward, M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology* **61**, 646-653 (2008).
142. Ashwell, M., Gunn, P. & Gibson, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* **13**, 275-286 (2012).
143. Prentice, A.M. & Jebb, S.A. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* **311**, 437-439 (1995).
144. DiPietro, L. Physical activity in the prevention of obesity: current evidence and research issues. *Medicine and science in sports and exercise* **31**, S542-S546 (1999).
145. Blair, S.N. & Brodney, S. Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Medicine and science in sports and exercise* **31**, S646-662 (1999).
146. Cook, I., Alberts, M. & Lambert, E.V. Relationship between adiposity and pedometer-assessed ambulatory activity in adult, rural African women. *Int J Obes (Lond)* **32**, 1327-1330 (2008).
147. de Boer, I.H., *et al.* Obesity and change in estimated GFR among older adults. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **54**, 1043-1051 (2009).
148. Kokkinos, P.F., *et al.* Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *The New England journal of medicine* **333**, 1462-1467 (1995).
149. Bento, V.F., *et al.* Impact of physical activity interventions on blood pressure in Brazilian populations. *Arquivos brasileiros de cardiologia* **105**, 301-308 (2015).
150. Whelton, S.P., Chin, A., Xin, X. & He, J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine* **136**, 493-503 (2002).
151. DHG. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie *Deutsche Hypertonie Gesellschaft (Registernummer 046/001) stand 1.06.2008*, Seite 10 und 26 (2008).
152. Regalado, M., Yang, S. & Wesson, D.E. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **35**, 687-694 (2000).
153. Tuot, D.S., *et al.* Healthy behaviors, risk factor control and awareness of chronic kidney disease. *American journal of nephrology* **37**, 135-143 (2013).
154. Conway, T.L. & Cronan, T.A. Smoking, exercise, and physical fitness. *Preventive medicine* **21**, 723-734 (1992).

155. Dallongeville, J., Marecaux, N., Fruchart, J.C. & Amouyel, P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *The Journal of nutrition* **128**, 1450-1457 (1998).
156. Kovelis, D., *et al.* Short-term effects of using pedometers to increase daily physical activity in smokers: a randomized trial. *Respiratory care* **57**, 1089-1097 (2012).
157. Halle, M., Berg, A., Baumstark, M.W. & Keul, J. Association of physical fitness with LDL and HDL subfractions in young healthy men. *International journal of sports medicine* **20**, 464-469 (1999).
158. Kelley, G.A., Kelley, K.S. & Tran, Z.V. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)* **13**, 1148-1164 (2004).
159. Halle, M., Berg, A., Konig, D., Keul, J. & Baumstark, M.W. Differences in the concentration and composition of low-density lipoprotein subfraction particles between sedentary and trained hypercholesterolemic men. *Metabolism: clinical and experimental* **46**, 186-191 (1997).
160. Vaziri, N.D. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Seminars in dialysis* **22**, 644-651 (2009).
161. Cases, A. & Coll, E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney international. Supplement*, S87-93 (2005).
162. Uhlig, K., Levey, A.S. & Sarnak, M.J. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Seminars in dialysis* **16**, 118-127 (2003).
163. Loughlan, C.M., N. An evaluation of the effectiveness of three interventions in promoting physical activity in a sedentary population. *Health education journal* **56**, 154-165 (1997).
164. WHO. Global recommendations on physical activity for health. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ISBN 978 92 4 159 997 9 (NLM classification: QT 255)* (2010).

7 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der chronischen Nierenkrankheit (CKD).....	- 2 -
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der GCKD-Studie.....	- 23 -
Tabelle 3: Allgemeine schrittzahlbezogene Einteilung physischer Aktivität.....	- 33 -
Tabelle 4: Übersicht Definitionen und Kategorisierungen der Studienvariablen.....	- 34 -
Tabelle 5: Laborparameter aus Probandenblut.....	- 38 -
Tabelle 6: Übersichtstabelle Studienpopulation.....	- 40 -
Tabelle 7: Mittlere Schrittaktivität.....	- 44 -
Tabelle 8: Verteilung von Studienvariablen innerhalb der Aktivitätskategorien.....	- 46 -
Tabelle 9: Korrelation quantitativer Studienvariablen mit der mittleren Schrittzahl.....	- 51 -
Tabelle 10: Vergleich des Mittelwertes der mittleren Schrittzahl in Abhängigkeit des Vorliegens kardiovaskulärer Komorbiditäten.....	- 53 -
Tabelle 11: Vergleich des Mittelwertes der mittleren Schrittzahl in Abhängigkeit des Vorliegens kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	- 56 -
Tabelle 12: Odds Ratio kardiovaskulärer Komorbiditäten (ohne Adjustierung).....	- 59 -
Tabelle 13: Odds Ratio kardiovaskulärer Komorbiditäten.....	- 61 -
Tabelle 14: Odds Ratio kardiovaskulärer Risikofaktoren (ohne Adjustierung).....	- 64 -
Tabelle 15: Odds Ratio kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	- 66 -
Tabelle 16: Erhobene sozialen Umgebungsfaktoren.....	- Anhang -
Tabelle 17: An der GCKD-Studie partizipierende Studiengruppen.....	- Anhang -
Tabelle 18: Finanziers und Unterstützer der GCKD-Studie.....	- Anhang -
Tabelle 19: Empfehlungen der WHO zur Gesundheitsförderung durch physische Aktivität.....	- Anhang -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der CKD in Risikogruppen	- 3 -
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung ätiologischer Faktoren im Jahresvergleich zum Zeitpunkt des Dialysebeginns.....	- 4 -
Abbildung 3: Rekrutierung von Studienteilnehmern.....	- 27 -
Abbildung 4: Dropout von Studienteilnehmern	- 27 -
Abbildung 5: Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen der Studienpopulation	- 42 -
Abbildung 6: Übersicht über die erhobenen sozialen Umgebungsfaktoren	- 43 -
Abbildung 7: Boxplot der mittleren Schrittaktivität.....	- 44 -
Abbildung 8: Aktivitätsverteilung innerhalb der Quartile.....	- 45 -
Abbildung 9: Schrittquartile unterteilt nach kardiovaskulären Komorbiditäten	- 52 -
Abbildung 10: Vergleich der mittleren Schrittzahl in Abhängigkeit des Vorliegens kardiovaskulärer Erkrankungen.....	- 54 -
Abbildung 11: Schrittquartile unterteilt nach kardiovaskulären Risikofaktoren.....	- 55 -
Abbildung 12: Vergleich der mittleren Schrittzahl in Abhängigkeit des Vorliegens kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	- 57 -

Anhang

Tabelle 16: Erhobene sozialen Umgebungsfaktoren

Merkmal (Einheit)	Anzahl	Häufigkeit in %	<i>n</i> = 1153
Migrationshintergrund			
Deutsch	929	80,6	
Ausländisch oder teilweise ausländisch	165	14,3	
Unbekannt	59	5,1	
Anstellung			
Voll erwerbstätig	234	20,3	
Teilzeit	77	6,7	
Hausarbeit	37	3,2	
Rente	756	65,6	
Arbeitssuchend	32	2,8	
Ausbildung	7	0,6	
Sonstige Angaben	9	0,8	
Bildungsstatus			
Höhere Schulbildung	190	16,5	
Mittlere Schulbildung	349	30,3	
Geringere Schulbildung	594	51,5	
Andere Schulbildung	20	1,7	

Anmerkungen: Die Variablen wurden wie in der Methodik beschrieben anamnestisch in Form eines Fragebogens erhoben. Zu einer Stichprobe (entsprechend 0,09%) wurde die Variable Anstellung leider nicht erhoben. Die Prozentangaben verstehen sich auf *n* = 1153.

Tabelle 17: An der GCKD-Studie partizipierende Studiengruppen

Koordinierendes Studien und Daten Zentrum

Universität Erlangen-Nürnberg	Kai-Uwe Eckardt, MD (PI) Stephanie Titze, MD Nina Hauck, MSc Susanne A. Seuchter, BSc Birgit Hausknecht Marion Rittmeier Anke Weigel Hans-Ulrich Prokosch, PhD Barbara Bärthlein, BSc Andreas Beck, MSc Thomas Ganslandt, MD Stefanie Stefan, MSc Sabine Knispel, PhD Thomas Dressel, MSc Olaf Gefeller, PhD Matthias Schmid, PhD Martina Malzer, BSc
-------------------------------	---

Analyse Zentren

Universität Erlangen-Nürnberg Humangenetisches Institut	André Reis, MD Arif B. Ekici, PhD
Medizinische Universität zu Innsbruck Abteilung für genetische Epidemiologie	Florian Kronenberg, MD Barbara Kollerits, PhD Hansi Weißensteiner, MSc Lukas Forer, MSc
Universität Regensburg Institut für funktionelle Genomik	Peter Oefner, PhD

Regionale Studienzentren

Technische Universität Aachen	Frank Eitner, MD Katharina Kehl, MD MPH Elfriede Ahrweiler, MPH Sabine Ernst Mario Unger, RN Jürgen Floege, MD
Charité, Humboldt-Universität Berlin	Elke Schaeffner, MD, MSc Seema Baid-Agrawal, MD Kerstin Petzold, RN Ralf Schindler, MD
Universität Erlangen-Nürnberg	Karl F. Hilgers, MD Silvia Hübner, MD Susanne Avendano, RN Dinah Becker-Grosspietsch, RN
Universität Freiburg	Anna Köttgen, MD, MPH Ulla Schultheiß, MD Simone Meder, RN Erna Mitsch, RN Gerd Walz, MD
Medizinische Hochschule Hannover	Jan T. Kielstein, MD Petra Otto, RN Hermann Haller, MD
Universität Heidelberg	Claudia Sommerer, MD Claudia Föllinger, RN Tanja Löschner, RN Martin Zeier, MD
Universität Jena	Martin Busch, MD Katharina Paul, MSc Lisett Dittrich Gunter Wolf, MD, MHBA
Ludwig-Maximilians Universität München	Thomas Sitter, MD Robert Hilge, MD Claudia Blank
Universität Würzburg	Vera Krane, MD Daniel Schmiedeke, MD Sebastian Toncar, MD Daniela Cavitt, RN Christoph Wanner, MD

Eine Liste der aktuell mit der GCKD-Study zusammenarbeitenden Nephrologen ist unter dem Link www.gckd.org verfügbar (zuletzt abgerufen am 20.01.2015).

Quelle: Nach Eckardt 2012 ³

Tabelle 18: Finanziere und Unterstützer der GCKD-Studie

Deutsches Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	Die GCKD-Studie wird durch Zuschüsse des BMBF ermöglicht (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/2101.php ; grant number 01ER0804)
KfH Stiftung Präventivmedizin	http://www.kfhstiftung-praeventivmedizin.de/stiftung.html
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	Die GCKD-Studie wird durchgeführt unter der Schirmherrschaft der DGfN (http://www.dgfn.eu)
Dr. Harv Feldman und weitere Mitglieder des CRIC Study Steering Committee (USA)	Unterstützung bei der Erstellung des GCKD-Studie Protokolls und den weiteren Studiendokumenten und Abläufen
Drs Gerjan Navis (NL) and Marc Froissart (F)	Sie stellten ihre Hilfe und Expertise beim Aufbau der Biobank für die GCKD-Studie zur Verfügung

Quelle: Nach Eckardt 2012³

Tabelle 19: Empfehlungen der WHO zur Gesundheitsförderung durch physische Aktivität

Altersgruppe	Empfehlung
5 - 17 Jahre	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestens 60 Minuten moderate bis energische Aktivität täglich. Mehr Aktivität birgt zusätzliche Vorteile. 2. Der Großteil dieser Aktivität sollte aus Ausdaueraktivität bestehen, wobei anstrengendere Aktivitäten eingebaut werden sollten. 3. Dreimal die Woche sollten anstrengende Übungen zur Stärkung der Muskulatur und des Skelettsystem eingebracht werden.
18 - 64 Jahre	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestens 150 Minuten pro Woche Ausdaueraktivität moderater Intensität, oder 75 Minuten pro Woche Ausdaueraktivität energischer Intensität, oder eine äquivalente Kombination von Zeit und Intensität. Wobei diese Aktivität in Einheiten von etwa 10 Minuten Länge erbracht werden sollte. 2. Für zusätzliche gesundheitliche Vorteile sollte die vorgesehene Übungszeit für Ausdaueraktivität langsam gesteigert und letztlich verdoppelt werden, so dass 300 Minuten pro Woche bei moderaten oder 150 Minuten pro Woche bei energischer Intensität oder dem äquivalent trainiert wird. 3. Training zur Stärkung der Muskulatur sollte an zwei oder mehr Tagen die Woche durchgeführt werden, wobei möglichst viele Hauptmuskelgruppen angesprochen werden sollten.
≥ 65 Jahre	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hier gelten die selben Empfehlungen wie für die 18-64 Jährigen im Bezug auf Ausdaueraktivität und Muskelkräftigung. 2. Personen mit eingeschränkter Mobilität sollten wenigstens an drei oder mehr Tagen pro Woche physisch Aktiv sein um ihre Balance zu trainieren und so Stürze zu vermeiden. 3. Wenn aus gesundheitlichen Gründen die empfohlenen Werte physischer Aktivität nicht erreicht werden können. So sollten diese Personen so physisch Aktiv sein, wie es ihnen den Bedingungen entsprechend möglich ist.

Anmerkung: Moderate Aktivität wird definiert als 3-6 MET (Metabolische Äquivalente), energische Aktivität > 6 MET.

Quelle: WHO Global recommendations on physical activity for health. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ISBN 978 92 4 159 997 9 (NLM classification: QT 255)* (2010).¹⁶⁴

Danksagung

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei allen Freiwilligen, die sich unentgeltlich zur Teilnahme an der Pedometerstudie bereit erklärt haben. Ohne sie hätte diese Dissertation nicht stattfinden können.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Wanner, Leiter des Instituts für Nephrologie der Universität Würzburg, der mich zu dieser Arbeit ermutigt hat und mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Frau PD Dr. Drechsler für ihre freundliche Unterstützung im Rahmen der statistischen Auswertung und ihre engagierten Vorschläge.

Meinem Betreuer Herrn Schmiedeke, der mich zum selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten erzogen hat und mir mit Rat zur Seite stand.

Dem nephrologischen Sekretariat Professor Wanner für die freundliche Unterstützung. Besonderen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe für die vielen wertvollen Anregungen und ihre stete Hilfsbereitschaft.

Den vielen beteiligten Mitarbeitern der GCKD-Studie danke ich dafür, dass sie diese Dissertation durch ihre Arbeit ermöglicht haben.

Meinem Korreferenten möchte ich für die freundliche Übernahme des Korreferats und die damit verbundene Zeit und Mühe herzlich danken.

Den meisten Dank schulde ich denen, die mir im Leben zu jeder Zeit zur Seite standen: Meinen Eltern und Großeltern Hildegard und Ludwig Staender, die mir durch ihre Erziehung und Zuwendung dieses Studium und diese Arbeit möglich gemacht haben.

Sophia Wietschorke, für ihre stete Unterstützung und ihr großes naturwissenschaftliches Verständnis.

Ewald und Alexandra Wietschorke für ihre uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums.

Mein besonderer Dank geht an Katharina Wietschorke, die mir immer zur Seite stand und ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Vielen Dank!

Curriculum Vitae

Angaben zur Person:

Name: Andreas Diekhöfer genannt Luthe
Geburtsort: Neuss (NRW)
Wohnort: 97080 Würzburg, Steinheilstraße 9

Schulische Ausbildung:

09/1998 - 06/2007 Johanna-Sebus-Gymnasium Kleve
07/2007 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

10/2007 - 03/2008 Studiengang Früheinstieg in das Maschinenbaustudium (FIM) an
der technischen Universität Kaiserslautern
04/2008 - 07/2015 Studium der Humanmedizin an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2010 1. Staatsexamen
04/2014 2. Staatsexamen
05/2015 3. Staatsexamen
07/2015 Approbation als Arzt

Praktisches Jahr:

05/2014 - 06/2014 Tertian Chirurgie| University of California San Diego School of
Medicine
07/2014 - 08/2014 Tertian Chirurgie| Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
09/2014 - 12/2014 Tertian Innere Medizin| Universitätsspital Basel
01/2015 - 04/2015 Tertian Pädiatrie| Klinikum Aschaffenburg-Alzenau

Würzburg, den 12. Juni 2016

Andreas Diekhöfer genannt Luthe