
Autorreferat

Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Gesamtsterblichkeit

Eine Metaanalyse

Samitz G, Egger M, Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Hans Marseille Verlag GmbH, München-Wien; Zentrum für Sportwissenschaft der Universität Wien; Department of Social Medicine, University of Bristol; Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 1382–1400.

Obwohl systematische Übersichten und Metaanalysen von Kohortenstudien einen inversen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und kardio- und zerebrovaskulärer Sterblichkeit (1, 2), Krebssterblichkeit (3) und Gesamtsterblichkeit (4, 5) aufzeigen, ist die genaue Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Ausmaß körperlicher Betätigung und der Mortalität nur unzureichend untersucht.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt zum Schutz vor chronischen Krankheiten und der vorzeitigen Sterblichkeit ein Minimum von 150 Minuten Bewegung pro Woche mit mäßiger Intensität oder 75 Minuten pro Woche mit höherer Intensität oder eine äquivalente Kombination aus beidem (6). Körperliche Aktivitäten mit einer Stoffwechselrate von 3–6 metabolischen Einheiten (MET) werden als mäßig intensiv, solche mit >6 MET als höher intensiv eingestuft. 1 MET entspricht dem Energieverbrauch in Ruhe (~3,5 ml O₂/kg KG/Minute oder 1 kcal/kg KG/Stunde).

Wir führten einen systematischen Review und eine Metaanalyse durch, um den Zusammenhang zwischen dem Aktivitäts-

status in den verschiedenen von der WHO definierten Domänen körperlicher Aktivität – Beruf, Alltag, Transport sowie Freizeit – und dem Gesamtsterberisiko zu untersuchen (7). Zudem überprüften wir, in welchem Ausmaß die derzeitige Mindestempfehlung der WHO zur körperlichen Aktivität das Gesamtsterberisiko in der Erwachsenenbevölkerung senkt.

Methode

Wir durchsuchten MEDLINE, Embase und die Cochrane Library (von den Anfängen bis September 2010) nach Kohortenstudien mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 2 Jahren, in denen der Zusammenhang zwischen verschiedenen Domänen und Stufen körperlicher Aktivität und der Gesamtmortalität in generellen Kohorten mit Erwachsenen untersucht worden war. Kohorten, die ausschließlich Patienten mit chronischen Erkrankungen beinhalteten, schlossen wir aus. Unsere breit angelegte Suchstrategie führte zu 6933 Treffern. 101 Studien erfüllten die Einschlusskriterien, darunter waren 21 Mehrfachberichte. 80 Kohortenstudien mit 1338143 Studienteilnehmern konnten in die Analyse der Extremgruppen höchste versus tiefste Aktivität eingeschlossen werden, 33 Kohortenstudien (888026 Teilnehmer) erfüllten die Einschlusskriterien für die Dosis-Wirkungs-Analyse.

Das mediane Durchschnittsalter der Probanden betrug 56,4 Jahre (28,8–85,9 Jahre), die mediane Nachbeobachtungszeit 10,7 Jahre (2,0–55,3 Jahre). Etwas mehr als die Hälfte (52,5%) der Studien war in Europa durchgeführt worden, knapp ein Drittel (32,3%) stammte aus Nordamerika, 15,2% aus Asien und Australien. Für die Einschätzung der Gesamtaktivität (Beruf, Alltag, Transport, Freizeit) standen 21 Studien zur Verfügung, für die Freizeitaktivität 41 Studien. Weniger Studienberichte (jeweils 6) waren für die Analyse der Aktivitäten des täglichen Lebens (Haushaltsarbeit, Gartenarbeit, Treppensteigen, Besorgungen zu Fuß) sowie der transportbezogenen Aktivität (zu Fuß oder per Fahrrad zur Arbeit) verfügbar.

In den meisten Primärstudien waren in den Analysen zumindest die Störvariablen Lebensalter und Zigarettenkonsum berücksichtigt worden, in der Hälfte der Studien zusätzlich der Bodymass-Index und der arterielle Blutdruck. Andere Störvariablen, wie Diabetes mellitus, Lipoproteine, Alkoholkonsum oder Ernährungsgewohnheiten, wurden in weniger als der Hälfte der Studien berücksichtigt, sozioökonomische Faktoren in weniger als einem Drittel.

Statistische Methoden

Zunächst kombinierten wir für die verschiedenen Domänen körperlicher Aktivität die minimal und maximal adjustierten Risk Ratios (RR) und 95%-Konfidenzintervalle (CI) der inkludierten Primärstudien und verglichen die höchste mit der niedrigsten (Referenz-)Aktivitätskategorie. Dazu verwendeten wir das »DERSIMONIAN and LAIRD random effects«-Modell, das sowohl die Variation innerhalb einer Studie als auch zwischen den einzelnen Studien berücksichtigt (8).

Für die Dosis-Wirkungs-Analyse verwendeten wir die Methode von GREENLAND und LONGNECKER (9). Diese erlaubt die Abschätzung des Dosis-Wirkungs-Gradienten über beliebig viele Studien hinweg unter gleichzeitiger Berücksichtigung der abhängigen RR innerhalb jeder einzelnen Studie. Die Methode erfordert aber, dass die Anzahl der Ereignisse, die Gesamtzahl der Personenjahre und die Risikoschätzungen sowie ihre Varianz für zumindest 3 quantitative Expositions-kategorien bekannt sind. Im ersten Schritt berechneten wir den Dosis-Wirkungs-Gradienten für jede einzelne der inkludierten Studien. In einem weiteren Schritt kombinierten wir die studienspezifischen Risikoinkrementen der Primärstudien mittels einer Random-effects-Metaanalyse. Für die Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen verwendeten wir uni- und multivariable Metaregressionsmodelle (10). Damit konnten wir den Einfluss bedeutender Studienvariablen, wie z. B. Geschlecht, Lebensalter, Studienregion, Aktivitätsfragebogen, Dauer- und Vollständigkeit der Nachbeobachtung, auf die Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und Mortalität quantifizieren. Zusätzlich überprüften wir noch, ob die Adjustierung der Ergebnisse für Zigarettenkonsum, Bodymass-Index und zahlreiche andere kardiometabolische und psychosoziale Faktoren die Ergebnisse beeinflusst.

Stärke der Assoziation in den unterschiedlichen Domänen

Die stärksten Assoziationen zwischen der körperlichen Aktivität und Gesamtsterblichkeit beim Vergleich der obersten mit der untersten Aktivitätskategorie (maximal adjustierte RR) bestanden für die Gesamtaktivität (RR 0,65; 95%-CI: 0,6–0,71), für Ausdauertraining und Sport (RR 0,66; 95%-CI: 0,61–0,71) und für Alltagsaktivitäten (RR 0,64; 95%-CI: 0,55–0,75). Schwächere Beziehungen fanden wir für die berufsbezogene (RR 0,83; 95%-CI: 0,71–0,97) und transportbezogene körperliche Aktivität (RR 0,88; 95%-CI: 0,79–0,98). Zwischen den Studien bestand zum Teil beträchtliche Heterogenität. Über alle Domänen hinweg war die Reduktion der Gesamtsterblichkeit bei Frauen um etwa 10–14% größer als bei Männern. Eine ebenfalls größere Reduktion der Gesamtsterblichkeit fanden wir für Alltagsaktivitäten in Kohorten mit älteren Personen (≥ 70 Jahren) im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen. Die Mortalitätsreduktion war etwas geringer in Studien, die einen komplexen Aktivitätsfragebogen verwendeten, einen längeren Nachbeobachtungszeitraum (> 11 Jahre) oder ein vollständigeres Follow-up ($> 90\%$) hatten.

Dosis-Wirkungs-Analyse

Die 33 Studien, die die Voraussetzungen für die Dosis-Wirkungs-Analyse erfüllten, zeigten beim Vergleich der Extremgruppen der Personen mit höchster und tiefster körperlicher Aktivität die gleichen Resultate wie die aller 80 Studien (kombinierte RR 0,71; 95%-CI: 0,67–0,75 versus RR 0,71; 95%-CI: 0,68–0,73). In 22 dieser Studien war die Expositions-dosis in Form von Minuten pro Woche erfasst worden. Wir berechneten die RR pro Anstieg der wöchentlichen Aktivitätsdosis um 1 Stunde. Die größte Reduktion der Gesamtsterblichkeit ermittelten wir für höher intensives Ausdauertraining (> 6 MET) und sonstigen Sport, wie z. B. Laufen, Radfahren (> 15 km/h), Tennis, intensive Ballsportarten (kombiniertes RR 0,91; 95%-CI:

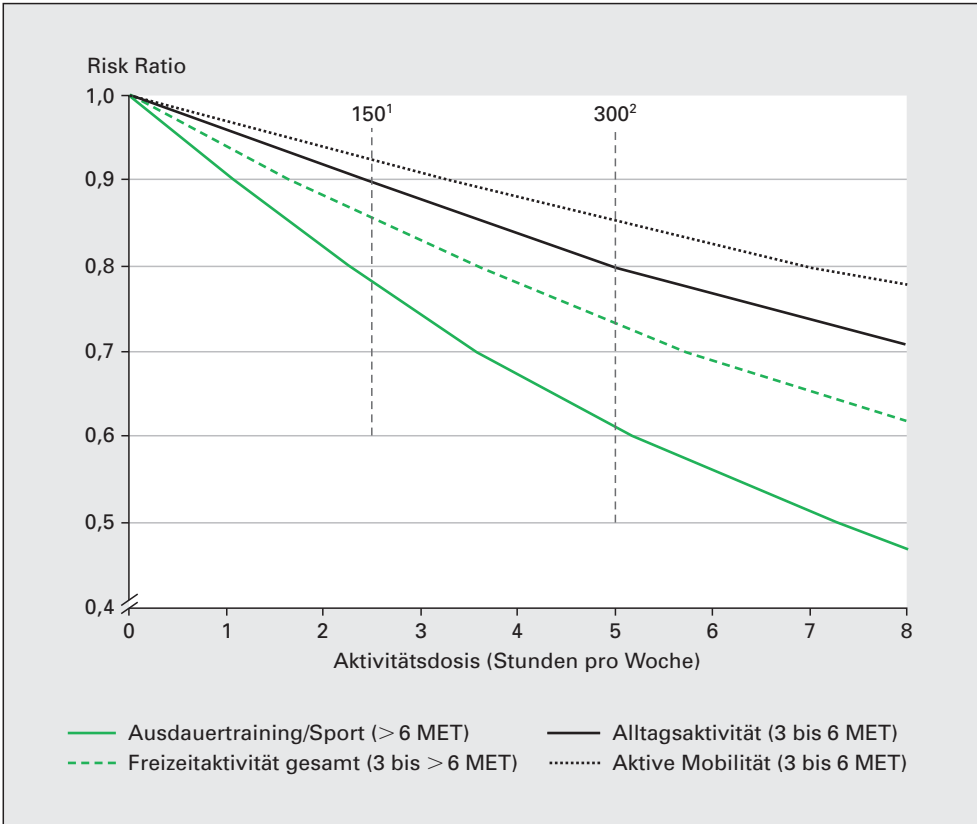


Abb. 1

Beziehung zwischen dem wöchentlichen Aktivitätsumfang in unterschiedlichen Domänen bzw. Typen körperlicher Aktivität und der Gesamtsterblichkeit. Maximal adjustierte kombinierte RR von 22 Kohortenstudien (638 871 Teilnehmer; 50 663 tödliche Ereignisse). Der mediane Aktivitätsumfang der untersten Aktivitätskategorie (Referenz) betrug 11 Minuten pro Woche

- ¹ Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) (6) empfiehlt zumindest 150 Minuten Bewegung pro Woche mit mäßiger Intensität (3–6 MET) oder 75 Minuten Bewegung pro Woche mit höherer Intensität (>6 MET)
- ² Für einen darüber hinausgehenden Gesundheitseffekt empfiehlt die WHO (6) 300 Minuten Bewegung pro Woche mit mäßiger Intensität (3–6 MET) oder 150 Minuten Bewegung pro Woche mit höherer Intensität (>6 MET)

0,87–0,94). Die Risikoreduktion war geringer für mäßig intensive bis intensive körperliche Freizeitaktivitäten, wie z. B. Kräftigungsübungen, Golf, Tanzen, Schwimmen, Radfahren (10–15 km/h), Wandern und Nordic Walking (RR 0,94; 95%-CI: 0,92–0,97) und am geringsten für mäßig intensive (3–6 MET) Alltagsaktivitäten, wie z. B. Haus- und Gartenarbeit, des Weiteren für Gehen allein und für transportbezogene Aktivitäten, z. B. zu Fuß oder per

Fahrrad zur Arbeit bzw. für Besorgungen, mit kombinierten RR von 0,96–0,97. Abb. 1 zeigt die Beziehung zwischen dem wöchentlichen Aktivitätsumfang in unterschiedlichen Domänen bzw. Typen körperlicher Aktivität und der Gesamtsterblichkeit.

Die von der WHO empfohlene minimale Aktivitätsdosis von 150 Minuten Bewegung pro Woche mit mäßiger Intensität oder

75 Minuten Bewegung pro Woche mit höherer Intensität war mit einer Reduktion der Gesamtsterblichkeit von 10% (95%-CI: 4–16) bzw. 11% (95%-CI: 7–15) assoziiert und die für einen weiterreichenden Gesundheitsnutzen empfohlene Dosis von 300 Minuten pro Woche mit mäßiger Intensität bzw. 150 Minuten pro Woche mit höherer Intensität mit einer Risikoreduktion von 19% (95%-CI: 8–29) bzw. 22% (95%-CI: 12–28) verbunden.

In 8 Kohortenstudien, die Freizeit- bzw. Freizeit- und Alltagsaktivitäten erfasst hatten, wurde die wöchentliche Aktivitätsdosis in Form des motorischen Energieumsatzes (kcal/Woche) berichtet. Ein Anstieg des Bewegungsumfanges um 500 kcal pro Woche war mit einer Reduktion der Gesamtsterblichkeit von 6% assoziiert (RR 0,94; 95%-CI: 0,92–0,96) (Tab. 1). Der in US-amerikanischen Richtlinien (11) für Frauen und Männer empfohlene Mindestumsatz von 1000 kcal pro Woche war mit einer Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 11% (RR 0,89; 95%-CI: 0,85–0,93) verbunden. Die Risikoreduktion war bei den Frauen deutlich größer (RR 0,85; 95%-CI: 0,81–0,89) als bei den Männern (RR 0,93; 95%-CI: 0,91–0,96) (Metaregression $p=0,009$). Ähnlich verhielt sich das RR auch beim Vergleich der Studienkohorten mit einem medianen Alter von ≥ 70 Jahren versus Kohorten mit jüngeren Altersgruppen.

Schließlich kombinierten wir noch die Ergebnisse von 6 Kohortenstudien, in denen die Gesamtaktivität (Arbeit, Alltag, Transport, Freizeit) in Form von MET-Stunden pro Tag erfasst worden war. Eine Steigerung der Gesamtaktivität um 2 MET-Stunden pro Tag (~ 1 Stunde leicht-intensive Aktivität oder 30 Minuten mäßig intensive Aktivität) war mit einer um 5% verminderten Gesamtsterblichkeit verbunden (RR 0,95; 95%-CI: 0,93–0,96). 7 MET-Stunden pro Tag, dieses Gesamtaktivitätsvolumen wurde in der Eurobarometer-Studie (12) als für die Gesundheit ausreichend erachtet, war bei Männern mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 17% und bei den Frauen mit einer Risikominderung um 21% assoziiert.

Diskussion

In unserer Metaanalyse fanden wir für alle Domänen körperlicher Aktivität eine inverse Beziehung zwischen Aktivitätsdosis und Gesamtsterblichkeit. Die Assoziation war für Frauen deutlich stärker als für Männer und für die Gesamtaktivität, für Ausdauertraining und sonstigen Sport sowie für Alltagsaktivitäten ausgeprägter als für berufsbezogene und transportbezogene Aktivitäten. Die Reduktion des Gesamtsterberisikos pro Zeitinkrement war für Ausdauertraining und Sport mit höherer Intensität und Freizeitaktivitäten mittlerer bis höherer Intensität größer als für mäßig intensive Alltagsaktivitäten, transportbezogene Aktivitäten und Gehen.

Diese Studie ist die erste Metaanalyse, in der die Reduktion der Gesamtsterblichkeit für definierte Anstiege der Gesamtaktivität, der domänenspezifischen Aktivität und des motorischen Energieverbrauchs quantifiziert wurde. In unserer Analyse fanden wir pro Anstieg der Aktivitätsdosis um 1 Stunde pro Woche eine größere Reduktion der Gesamtsterblichkeit für intensive körperliche Aktivitäten und eine entsprechend kleinere Reduktion des Sterberisikos für moderat intensive Aktivitäten des täglichen Lebens, wie z. B. Haushaltsaktivitäten, Gartenarbeit und Besorgungen zu Fuß oder per Fahrrad. Es ist nicht geklärt, ob diese Differenz in der Risikoreduktion nur auf den Unterschied im Energieverbrauch oder auch auf die Intensität per se zurückzuführen ist.

Die besondere Stärke unserer Studie ist, dass wir die Beziehung zwischen der körperlichen Aktivität und Gesamtmortalität sowohl für die Gesamtaktivität als auch für alle Subdomänen gesondert analysiert haben. Die Aktivitäten innerhalb der verschiedenen Domänen unterscheiden sich zwischen Männern und Frauen und zwischen den verschiedenen Altersbereichen. Frauen und Personen höheren Lebensalters (≥ 70 Jahre) profitierten von mäßig intensiven Alltagsaktivitäten stärker als Männer bzw. Personen mittleren und jüngeren Alters. Eine weitere Stärke ist, dass wir Studien, die ausschließlich Kohorten

	Anzahl der Studien	Kombinierte Risk Ratio (95%-CI)			
		500 kcal	1000 kcal ¹	2 000 kcal	3 000 kcal
Männer	5	0,97 (0,95–0,98)	0,93 (0,91–0,96)	0,87 (0,83–0,92)	0,81 (0,75–0,88)
Frauen	4	0,92 (0,90–0,94)	0,85 (0,81–0,89)	0,72 (0,65–0,79)	0,61 (0,53–0,70)
Gesamt	8	0,94 (0,92–0,96)	0,89 (0,85–0,93)	0,78 (0,72–0,86)	0,69 (0,61–0,79)

Tab. 1

Maximal adjustierte Risk Ratios der Gesamtsterblichkeit für einen motorischen Energieumsatz von 500, 1000, 2000 und 3000 kcal/Woche verglichen mit der niedrigsten Aktivitätskategorie (median 114 kcal/Woche)

¹ Die Surgeon General's Report Guidelines (11) empfehlen 1000 kcal/Woche als minimalen energetischen Level, um einen substanziellen Gesundheitsnutzen zu erzielen. Dieser Betrag entspricht ungefähr 150–200 Minuten mäßig intensiver körperlicher Aktivität pro Woche

mit chronischen Erkrankungen untersucht hatten, ausschlossen, um die Wahrscheinlichkeit zu reduzieren, dass niedrige Stufen körperlicher Aktivität das Resultat der Erkrankung sind.

Unsere Ergebnisse basieren aber auf observationellen Studien und auf der subjektiven Einschätzung der körperlichen Aktivität unter Anwendung verschiedener Fragebögen. Diese Ungenauigkeiten bei der Erfassung der körperlichen Aktivität führen zu einer Abschwächung der Assoziationen und somit zu einer Unterschätzung der wahren Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Mortalität. In Studien, die die körperliche Aktivität objektiv erfasst haben (13) oder in denen die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit ergometrisch erhoben wurde (14), fand sich eine stärkere Reduktion der Gesamtsterblichkeit als in Studien, die auf selbstberichteten Daten basieren.

Biologische Mechanismen

Die Reduktion der Gesamtsterblichkeit mit ansteigendem Aktivitätsgrad war vor allem auf einen Rückgang der kardiovaskulären Sterblichkeit und Krebssterblichkeit, die in vielen der Studien mituntersucht wurden, zurückzuführen. Körperliche Aktivität führt zu nachweisbaren günstigen Veränderungen im kardiovaskulären Risi-

koprofil und zu Verbesserungen in der endothelialen Funktion (15). Die Reduktion der Krebssterblichkeit durch körperliche Aktivität könnte in Zusammenhang mit der Reduktion von Körperfettdepots, einer gesteigerten Energieverbrennung, Veränderungen in den Geschlechtshormonspiegeln und einer verbesserten Immunfunktion stehen (16).

Bei Menschen im höheren Lebensalter reduziert regelmäßige körperliche Aktivität das Risiko von Stürzen und Frakturen und erhält die Unabhängigkeit, was sich wiederum günstig auf die Mortalität auswirken dürfte. Die Reduktion der Gesamtsterblichkeit war für die Frauen im Vergleich zu den Männern über alle Domänen hinweg größer. Es ist daher unwahrscheinlich, dass dieser Unterschied nur auf Missklassifikation oder methodische Unzulänglichkeiten zurückzuführen ist. Bei Frauen ist die Steigerung der körperlichen Aktivität mit Veränderungen in den Hormonspiegeln, im Östrogenmetabolismus und in der Körperfettverteilung assoziiert (17, 18).

Konsequenzen für die Praxis

In allen Domänen körperlicher Aktivität (Beruf, Alltag, Transport, Freizeit) war ein höheres Aktivitätsniveau mit einem verminderten Risiko der Gesamtsterblichkeit

assoziiert. Jede körperliche Betätigung ist also besser als keine und selbst einfache Alltagsaktivitäten und ein Bewegungsumfang unterhalb der von der WHO empfohlenen Mindestdosis von 150 Minuten mäßig intensive Alltags- oder Freizeitaktivität sind mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden. Ärzte sollten deshalb ihre Patienten routinemäßig auch nach ihren Bewegungsgewohnheiten befragen und körperlich inaktive Patienten sowie ältere Patienten ermuntern, sukzessiv mehr körperliche Aktivität in ihren Lebensalltag einzubauen. Jüngere Patienten und solche, die schon aktiv sind und bei denen keine kardiovaskulären oder orthopädischen Kontraindikationen für höher intensive Bewegung besteht, können durch eine Erhöhung des Bewegungsumfanges und der Intensität eine noch größere Steigerung des Gesundheitsnutzens, der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erwarten.

Literatur

1. Sattelmair J, et al. Dose Response between physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2011; 124: 789–795.
2. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. A meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475–2482.
3. Thune I, Fuhrberg AF. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S530–S550.
4. Nocon M, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 239–246.
5. Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009; 30: 213–224.
6. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO Press; 2010.
7. Samitz G, Egger M, Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 1382–1400.
8. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177–188.
9. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1301–1309.
10. Sterne JAC, et al. Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in »meta-epidemiological« research. *Statist Med* 2002; 21: 1513–1524.
11. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; Centers for Disease Control and Prevention, and National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
12. Sjöström M, et al. Health-enhancing physical activity across European Union countries: the Eurobarometer study. *J Public Health* 2006; 14: 291–300.
13. Manini TM, et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA* 2006; 296: 171–179.
14. Kodoma S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 2024–2035.
15. Hambrecht R, et al. Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with chronic artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454–460.
16. Westerlind KC. Physical activity and cancer prevention – mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1834–1840.
17. Friedenreich CM, et al. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1458–1466.
18. Lara S, Casanova G, Spritzer PM. Influence of habitual physical activity on body composition, fat distribution and metabolic variables in early postmenopausal women receiving hormonal therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150: 52–56.

Interessenkonflikt: Für ME und MZ bestanden bei der Erstellung des Beitrags im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors keine Interessenkonflikte. GS ist Mitarbeiter der Hans Marseille Verlag GmbH sowie ständiger Mitarbeiter der Rubriken »Arzneimittel-, Therapie-Kritik« und »Medizin und Umwelt«.

Dr. G. SAMITZ
Hans Marseille Verlag GmbH
Sieveringer Straße 144/3/1
A-1190 Wien

guenther.samitz@marseille-verlag.com