

Diplomarbeit

The Magic Power Of Exercise – Let's Get Mobilized

**Ausmaß des gesundheitlichen Benefits durch einen aktiven
Arbeitsweg**

Eingereicht von

Felix Hinterramskogler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendchirurgie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Georg Singer

Drⁱⁿ. med. univ. Jana Maria Windhaber

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.09.2024

Felix Hinterramskogler eh.

Zusammenfassung

Einleitung. Die gesundheitlichen Vorteile eines aktiven Lebensstils liegen auf der Hand und werden immer deutlicher in allen Aspekten erforscht. So ist es bereits nachgewiesen, dass schlechte körperliche Leistungsfähigkeit ein unabhängiger Risikofaktor für frühzeitige kardiovaskuläre Sterblichkeit und für eine Vielzahl an sogenannten „life style Erkrankungen“ mitverantwortlich ist und deren Verlauf negativ beeinflusst. Durch die überwiegend sitzende Tätigkeit im modernen Arbeitsleben wird es immer schwieriger, körperliche Aktivität in den Alltag einzubauen. Mit der „Bike2Work“-Kampagne und der Mission BGF („**B**etriebliche **G**esundheitsförderung“) 3.0 soll dem entgegengewirkt werden. Die vorliegende Arbeit untersucht das Ausmaß des gesundheitlichen Benefits durch einen aktiven Arbeitsweg im Vergleich zu dem eines strukturierten Trainingsplans.

Material und Methoden. 51 freiwillige Teilnehmer*innen wurden in 2 Interventionsgruppen eingeteilt und sowohl zu Beginn als auch nach einer 6-monatigen Trainingsintervention (Gruppe I₁ „Bike2Work“, Gruppe I₂ individueller Trainingsplan) umfangreich untersucht. 51 in ihrer Freizeit bereits körperlich aktive Proband*innen dienten als Kontrollgruppe (Gruppe K). Die Teilnehmer*innen wurden mittels Leistungsdiagnostik am Fahrradergometer sowie einer Nüchternblutabnahme hinsichtlich Leistungsfähigkeit, Fettstoffwechsel und Metabolom-Parametern untersucht. Ein statistischer Vergleich der Ergebnisse der beiden Interventionsgruppen gegen die Kontrollgruppe wurde durchgeführt. Das gleiche Untersuchungsprotokoll wurde nach 6 Monaten wiederholt, die Ergebnisse wurden dann für die Gruppen I₁, I₂ und K im Vorher-Nachher-Vergleich ausgewertet.

Ergebnisse. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung waren signifikante Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen (gepoolt) und der Kontrollgruppe nachweisbar. Diese betrafen die körperliche Leistungsfähigkeit und die Parameter des Fettstoffwechsels. Bei den Parametern der Metabolom-Untersuchung konnten nur geringe Unterschiede festgestellt werden. Nach dem Interventionszeitraum von 6 Monaten zeigte die Zweituntersuchung eine signifikante Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit in beiden Interventionsgruppen. Die Parameter des Fettstoffwechsels veränderten sich nicht

signifikant. Bei den Metabolomdaten ließen sich bei der Abschlussuntersuchung signifikante Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe darstellen, welche bei der Eingangsuntersuchung nicht festzustellen waren.

Diskussion: Personen, die in ihrer Freizeit sportlich aktiv sind (>2 Std. Ausdauersport pro Woche, Gruppe K), unterscheiden sich hinsichtlich körperlicher Ausdauerleistungsfähigkeit, Körperfettanteil sowie des Lipidprofils signifikant von jenen mit inaktivem Lebensstil. Durch eine Intervention über einen Zeitraum von 6 Monaten konnte die körperliche Leistungsfähigkeit in beiden Gruppen signifikant verbessert werden. Es konnte gezeigt werden, dass das Zurücklegen des Arbeitsweges mit dem Rad die Leistungsfähigkeit in gleichem Maß verbessert wie ein individuell nach Herzfrequenz gesteuerter Trainingsplan. Signifikante Veränderungen im Lipid- und Blutzuckerprofil ließen sich in diesem Zeitraum nicht feststellen. Die Metabolom-Analyse bei der Abschlussuntersuchung ergab signifikante Unterschiede in mehreren Pathways der „Pathway Analysis“ (z.B.: „Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis“, „Phenylalanine metabolism“). Die genauen Zusammenhänge müssten mit einer weiteren, targeted Metabolomics Studie erneut geprüft werden.

Abstract

Introduction. The health benefits of an active lifestyle are obvious and are increasingly being researched in all aspects. It has already been proven that poor physical performance is an independent risk factor for premature cardiovascular mortality, is partly responsible for a large number of so-called "lifestyle diseases" and has a negative impact on their progression. Due to the predominantly sedentary nature of modern working life, it is becoming increasingly difficult to incorporate physical activity into everyday life. The "bike2work" campaign and the BGF 3.0 („Betriebliche Gesundheitsförderung“) mission are intended to counteract this. This study examines the extent of the health benefits of an active commute to work compared to those of a structured training plan.

Material and methods. 51 voluntary participants were divided into 2 intervention groups and extensively examined both at the beginning and after a 6-month training intervention (group I₁ "bike2work", group I₂ training plan). 51 test subjects who were already physically active in their free time served as a control group. The participants were examined by means of performance diagnostics on the bicycle ergometer and a fasting blood sample with regard to performance, fat metabolism and metabolome parameters. A statistical comparison of the results of the two intervention groups against the control group was carried out. The same test protocol was repeated after 6 months, and the results were then evaluated for groups I₁, I₂ and K in a before-and-after comparison.

Results. At the time of the initial examination, significant differences were detectable between the two intervention groups (pooled) and the control group. These related to physical performance and parameters of lipid metabolism. Only minor differences were found in the metabolome parameters.

After the intervention period of 6 months, the second examination showed a significant improvement in endurance performance in both intervention groups. The lipid metabolism parameters did not change significantly. The metabolome data showed significant differences between the intervention group and the control group in the final examination, which were not found in the initial examination.

Discussion. People who are active in their leisure time (>2 hours of aerobic exercise per week, Group K) differ significantly from those with an inactive lifestyle

in terms of physical endurance capacity, body fat percentage and lipid profile. An intervention over a period of 6 months significantly improved physical performance in both intervention groups. It was shown that cycling to and from work improved performance to the same extent as an individualized training plan based on heart rate. Significant changes in the lipid and blood sugar profile were not observed during this period. The metabolome analysis after the intervention period revealed significant differences in several pathways of the pathway analysis (e.g. „Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis“ „Phenylalanine metabolism“). The exact correlations and possible causations would have to be re-examined in a further, targeted metabolomics study.

Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden keine Publikationen veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis:

Inhalt

Eidesstattliche Erklärung	2
Zusammenfassung	3
Abstract	5
Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen	7
Inhaltsverzeichnis:	8
Abkürzungen und deren Erklärung	10
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
1. Einleitung	14
1.1. Zielsetzung und Hypothesen	15
2. Material und Methoden	17
2.1. Studienaufbau	17
2.2. Proband*innen	17
2.3. Ablauf	18
2.4. Messung anthropometrischer Parameter	19
2.5. Leistungsdiagnostik	20
2.6. Bestimmung der Laborparameter	20
2.7. Metabolomics	21
2.8. Intervention 1: „Bike2Work“-Programm	21
2.9. Intervention 2: Trainingspläne	21
2.10. Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	25
3.1. Deskriptive Statistik	25
3.2. Unterschiede zwischen Gruppe I und K (Studienhypothese 1)	26

3.3. Veränderungen nach dem Interventionszeitraum von 6 Monaten (Studienhypothese 2).....	31
3.4. Metabolomics-Analyse	36
4. Diskussion	40
4.1. Unterschiede zwischen Gruppe I und Gruppe K (Studienhypothese 1) ..	40
4.2. Veränderungen nach dem Interventionszeitraum von 6 Monaten (Studienhypothese 2).....	45
4.3. Limitationen	50
4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	50
5. Literaturverzeichnis.....	52

Abkürzungen und deren Erklärung

BGF: Betriebliche Gesundheitsförderung

BMI: Body Mass Index

CHOL: Gesamtcholesterin

DA: Dalton

EKG: Elektrokardiogramm

Gluc: Nüchtern-glucose

HBA1c: Hämoglobin A_{1c} = glykiertes Hämoglobin

HDL: High density Lipoprotein

HF: Herzfrequenz

HFmax: maximale Herzfrequenz

KAGes: Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, online Datenbank

km: Kilometer

LC MS/MS: Liquid Chromatographie Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (Tandem Massenspektrometrie)

LDL: Low density Lipoprotein

LF%Ref bzw. LF: relative Leistungsfähigkeit in % des Referenzwertes für die Vergleichspopulation (adaptiert nach Körpergewicht, Geschlecht, Alter)

LKH: Landeskrankenhaus

mg/dL: Milligramm pro Deziliter

ml/min/kg: Milliliter pro Minute pro Kilogramm

MRT: Magnetresonanztomographie

Pmax: maximal erreichte Leistung am Ergometer

SMPDB: The Small Molecule Pathway Database, online Datenbank

TE: Trainingseinheiten

Tri: Triglyceride

TRP: Tryptophan

VO₂max: maximale Sauerstoffaufnahme

WNTZ: Wochennettotrainingszeit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfohlener Trainingsumfang je nach Leistungsfähigkeit (nach Paul Haber (12))	22
Abbildung 2: Mediane der Leistungsparameter in den beiden Gruppen.....	28
Abbildung 3: Mediane der Laborparameter des Fettstoffwechsels.....	30
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Pathway-Analysis.....	36
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Pathway-Analysis.....	38
Abbildung 6: Überblick über den Sphingolipid Metabolismus, KEGG-Datenbank, https://www.genome.jp/pathway/hsa00600	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Teilnehmer*innen pro Gruppe insgesamt, sowie Anzahl derer, die zur Abschlussuntersuchung erschienen sind.	25
Tabelle 2: Vergleich statistischer Kennzahlen für Alter, Größe, Gewicht, BMI (Body Mass Index), Körperfett, Muskelmasse in den Gruppen I und K.	26
Tabelle 3: Maximale Leistungsfähigkeit (Pmax) in Watt, Leistungsfähigkeit (LF) in % des Normwertes, und maximale Sauerstoffaufnahme (VO2max) in ml/kg/min der Gruppen I und K gegenübergestellt.	27
Tabelle 4: statistische Kennzahlen für Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride (TRI), Hba1c, und Glucose (GLUC) im Vergleich zwischen den Gruppen I und K.	29
Tabelle 5: Umsetzung der Vorgaben, Teilnehmer*innen bei Abschlussuntersuchung	31
Tabelle 6: Veränderungen von anthropometrischen Daten in Gruppe I ₁ (KöFettDiff = Körperfettdifferenz).....	31
Tabelle 7: Veränderungen von anthropometrischen Daten in Gruppe I ₂ (KöFettDiff = Körperfettdifferenz).....	32
Tabelle 8: Veränderungen von anthropometrischen Daten in Gruppe K (KöFettDiff = Körperfettdifferenz).....	32
Tabelle 9: Veränderung der Ausdauerleistungsfähigkeit in Gruppe I ₁ (Pmax = maximale Leistungsfähigkeit [W], LF = relative Leistungsfähigkeit [%], VO2max = maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min])	33
Tabelle 10: Veränderung der Ausdauerleistungsfähigkeit in Gruppe I ₂ (Pmax = maximale Leistungsfähigkeit [W], LF = relative Leistungsfähigkeit [%], VO2max = maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min])	33
Tabelle 11: Veränderungen der Ausdauerleistungsfähigkeit in Gruppe K (Pmax = maximale Leistungsfähigkeit [W], LF = relative Leistungsfähigkeit [%], VO2max = maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min])	34
Tabelle 12: statistische Kennzahlen für die Veränderung Cholesterin [mg/dL], HDL [mg/dL], LDL [mg/dL], Triglyceride [mg/dL], Hba1c [mmol/mol] und Nüchtern-glucose [mg/dL]in Gruppe I ₁	35
Tabelle 13: statistische Kennzahlen für die Veränderung Cholesterin [mg/dL], HDL [mg/dL], LDL [mg/dL], Triglyceride [mg/dL], Hba1c [mmol/mol] und Nüchtern-glucose [mg/dL] in Gruppe I ₂	35

Tabelle 14: statistische Kennzahlen für die Veränderung Cholesterin [mg/dL], HDL [mg/dL], LDL [mg/dL], Triglyceride [mg/dL], Hba1c [mmol/mol] und Nüchternglucose [mg/dL] in Gruppe K	35
Tabelle 15: Die einzelnen Pathways im Detail.....	37
Tabelle 16: Die einzelnen Pathways im Detail.....	39

1. Einleitung

Kann regelmäßige sportliche Aktivität, durch den täglichen Arbeitsweg in den Alltag integriert, einen gesundheitlichen Vorteil in Hinblick auf steigende Leistungsfähigkeit und verbesserte metabolische Parameter bringen?

Obwohl schon lange bekannt ist, dass regelmäßige körperliche Aktivität viele Krankheiten verhindern kann und die Lebenserwartung erhöht, wird immer noch zu wenig unternommen, um dieses Mittel der Prävention in der Bevölkerung zu verbreiten. (1) Höhere körperliche Leistungsfähigkeit steht in Zusammenhang mit einer eindeutig geringeren Sterblichkeit durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs im Vergleich zu Personen mit niedrigerer körperlicher Leistungsfähigkeit. (2)

Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt in ihren Leitlinien für das Management von Dyslipidämien unter anderem eine Erhöhung der regelmäßigen körperlichen Aktivität und eine Gewichtsabnahme zur Verbesserung des Lipidprofils und somit zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. (3)

Es gibt bereits zahlreiche Publikationen, die zu dem Ergebnis kommen, dass körperliche Leistungsfähigkeit außerdem mit dem Erhalt der Gesundheit und Prävention vieler Lifestyle Erkrankungen korreliert. So werden von der World Health Organization (WHO) etwa 150 Minuten aerobes Ausdauertraining pro Woche empfohlen, um chronische Krankheiten zu verhindern und das Leben zu verlängern. (4) Weltweit erreichen 80% der Männer und 73% der Frauen das wöchentliche Bewegungsziel von 150 Minuten regelmäßig nicht. (5)

Häufig scheidet es nach einem langen Arbeitstag an fehlender Zeit und Motivation, noch eine Sporteinheit zu absolvieren. Ein Ansatz, um etwas Bewegung in den ansonsten häufig sitzend verbrachten Arbeitsalltag zu integrieren, ist es, den täglichen Weg in die Arbeit mit dem Fahrrad zurückzulegen.

Die KAGes (Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.) fördert mit der „Jobrad“-Initiative und der „Bike2work“-Kampagne den Wandel ihrer Mitarbeiter*innen zu einem gesünderen Lebensstil mit mehr körperlicher Aktivität.

Außerdem wird körperliches Training bei vielen Krankheiten mittlerweile wie ein Medikament eingesetzt, es besteht hochgradige Evidenz zu dessen Wirksamkeit. Allerdings müssen auch die „Nebenwirkungen“ beachtet werden, und in Bezug auf

Trainingsdauer, -art, -häufigkeit, -intensität sowie -steigerung ist richtiges Dosieren notwendig. (6)

Ein Prädiktor für Mortalität und Morbidität ist der allgemeine Trainingszustand (aerobe Fitness), der durch regelmäßige Bewegung und/oder Ausdauertraining erreicht wird. Allerdings sind die Mechanismen, die den gesundheitlichen Vorteilen von einer höheren aeroben Fitness zugrunde liegen, auf molekularer Ebene noch nicht vollständig geklärt. (7) Zahlreiche Studien in den letzten Jahren haben deshalb versucht, einen Zusammenhang zwischen aerober Fitness und dem individuellen Metabolom herzustellen, um auf diesem Weg die Ursache für die gesundheitlichen Benefits eines guten Trainingszustandes herauszufinden. (7–9)

1.1. Zielsetzung und Hypothesen

Ziel dieser prospektiven Pilotstudie, die an 102 Mitarbeiter*innen der KAGes durchgeführt wurde, ist es, den in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen einem sportlich aktiven Lebensstil - welcher sich in einer guten körperlichen Leistungsfähigkeit widerspiegelt - und Laborparametern des Fett- und Zuckerstoffwechsels darzustellen, sowie im Metabolom nachzuweisen und Veränderungen dieser Parameter nach einem Interventionszeitraum von 6 Monaten zu untersuchen. Nach einer Analyse und Beschreibung des Ist-Zustandes mittels Spiroergometrie und Blutuntersuchungen, wurden die Veränderungen der körperlichen Ausdauerleistungsfähigkeit und der Laborparameter durch zwei verschiedene Trainingsinterventionen (Radfahren am Arbeitsweg vs. strukturierter Trainingsplan) im Zeitraum von 6 Monaten überprüft.

Studienhypothese 1:

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede von gesundheitsrelevanten Laborparametern zwischen sportlich inaktiven (Gruppe I) und sportlich aktiven Mitarbeiter*innen (Gruppe K).

Studienhypothese 2:

Nach dem Interventionszeitraum von 6 Monaten zeigt sich das größte Ausmaß der Verbesserung gesundheitsrelevanter Parameter in der Trainingsgruppe (Gruppe

I₂), ein gewisser gesundheitlicher Benefit kann aber auch in der „Bike2Work“-Gruppe (Gruppe I₁) nachgewiesen werden. Die Kontrollgruppe (Gruppe K) bleibt auf ihrem Niveau stabil.

2. Material und Methoden

2.1. Studienaufbau

Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische, interventionelle Pilotstudie mit dem Ziel der wissenschaftlichen Projektbegleitung der „Bike2Work“-Kampagne und der „Jobrad“-Initiative sowie der Mission BGF („**B**etriebliche **G**esundheitsförderung“) 3.0. (Studiename: The Magic Power of Exercise – Let’s Get Mobilized)

Dafür haben sich die Teilnehmer*innen zu Beginn der Studie und nach einem Zeitraum von 6 Monaten einer ausführlichen sportmedizinischen Untersuchung unterzogen. Diese beinhaltete zu beiden Zeitpunkten eine Messung anthropometrischer Parameter, eine Spiroergometrie, die Messung laborchemischer Parameter, ein MRT der Leber und mehrere psychologische Testverfahren.

2.2. Proband*innen

Die potenziellen Teilnehmer*innen waren Mitarbeiter*innen des LKH Univ. Klinikums Graz und wurden von der betrieblichen Gesundheitsförderung und dem Personalmanagement über die Studie informiert. Daraufhin hatten sie die Möglichkeit, sich für die Teilnahme zu bewerben.

Die Teilnehmer*innen wurden anhand einer Trainingsanamnese, ihres Lebensstils und der geplanten Intervention in eine von drei Gruppen zugeteilt: Gruppe I₁, I₂ (Intervention 1 - „Bike2Work“ und 2 - Trainingsplan) sowie K (Kontrolle) .

Allgemeine Ausschlusskriterien für eine Teilnahme waren:

- Schwangerschaft
- jegliche akute Erkrankungszustände
- Polypharmazie (mehr als vier Wirkstoffe im Rahmen einer medikamentösen Dauertherapie); die Entscheidung zum Ein- bzw. Ausschluss der Studie bei Medikamenteneinnahme oblag dem Hauptprüfer
- geplante Operation oder Schwangerschaft in den kommenden 12 Monaten

Allgemeine Einschlusskriterien waren:

- Mündigkeit
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- schriftliche Einwilligungserklärung (nach ärztlichem Aufklärungsgespräch)

Die speziellen Einschlusskriterien für die jeweiligen Gruppen waren:

- Gruppe I₁:

Neueinsteiger*innen der „Bike2Work“-Kampagne oder „Jobrad“-Initiative

Mindestwegstrecke hin und retour: 6 km (E-bike 10 km)

Zurücklegen des Arbeitsweges mit dem Rad mind. 2x pro Woche

Kein oder <2 h/Woche Ausdauersport in der Freizeit

- Gruppe I₂

Mission BGF 3.0 Teilnehmer*innen: Mitarbeiter*innen mit erhöhtem metabolischen oder kardiovaskulären Risiko, die nach einem Trainingsplan trainieren wollen.

- Gruppe K

Teilnehmer*innen mit „aktivem Lebensstil“, die bereits mind. 1 Jahr regelmäßig (mind. 3x pro Woche) mit dem Rad zur Arbeit und retour (Mindestwegstrecke hin und retour 6 km, mit E-bike 10 km) fahren oder > 2 Stunden/Woche Ausdauersport betreiben.

2.3. Ablauf

Der Beobachtungszeitraum betrug 6 Monate. Zu Beginn wurde bei jedem*er Proband*in eine umfangreiche sportmedizinische Untersuchung durchgeführt. Außerdem wurde eine psychologische Testung sowie ein Leber MRT durchgeführt. Insgesamt fanden folgende Untersuchungen statt:

- Nüchternblutabnahme (mind. 12 h Nahrungskarenz)

- psychologische „Testbatterie“
- Spiroergometrie mit Laktatbestimmung am Fahrradergometer
- Leber MRT

Die Nüchternblutabnahme und Spiroergometrie sowie Leber MRT wurden aus praktischen Gründen bei den meisten Patient*innen nicht am selben Tag durchgeführt, aber in möglichst engem zeitlichen Abstand zueinander.

Die Ergebnisse des Leber MRTs sowie der psychologischen „Testbatterie“ wurden in zwei anderen Diplomarbeiten getrennt von dieser Arbeit behandelt.

Nach 6 Monaten Intervention wurde die gesamte Untersuchung wiederholt. Die Intervention bei Gruppe I₁ war das Zurücklegen des Arbeitsweges mit dem Rad, die absolvierte Wegstrecke wurde dabei mit der „Bike Citizens App“ aufgezeichnet. Die Teilnehmer*innen der Gruppe I₂ erhielten einen individuellen Trainingsplan, nach dem sie ihr Training absolvieren sollten, die Einheiten wurden dabei mittels Pulsuhr aufgezeichnet.

Gruppe K diente als Kontrolle, die ihren aktiven Lebensstil weiter fortführte.

Die Einhaltung der Vorgaben in den Interventionsgruppen wurde anhand der Aufzeichnungen der „Bike Citizens App“ in Gruppe I₁ und mittels, von den Teilnehmer*innen selbst angefertigten, Trainingsprotokollen im Trainingsplan und stichprobenartiger Kontrolle der Herzfrequenzdaten in Gruppe I₂ kontrolliert.

2.4. Messung anthropometrischer Parameter

Neben der Messung von Körpergewicht, Bauch- und Hüftumfang erfolgte die Bestimmung der appendikulären Muskelmasse und des Körperfettanteils mittels Mehrfrequenzimpedanzmessung in 6 Körpersegmenten (Combyn™ ECG, Academic Technologies, Austria). Der Proband/die Probandin befand sich dabei in Rückenlage. Vor Messbeginn wurde eine Ruhephase von 5 Minuten eingehalten. (10) Mit der Impedanzrheographie konnten kleine Veränderungen im Volumen der Körpersegmente, verursacht durch jeden Herzschlag, aufgezeichnet werden. (11)

2.5. Leistungsdiagnostik

Die Bestimmung der maximalen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit sowie von Parametern im submaximalen Bereich erfolgte mittels Spiroergometrie (Spirometer Vyntus V[®], Carl Reiner GmbH, Vienna, Austria) am Fahrradergometer (Excalibur Sport[®], Lode B.V., Groningen, The Netherlands) mit einem stufenweise ansteigendem Belastungsprotokoll bis zur subjektiven Erschöpfung. Im Ruhezustand und am Ende jeder Belastungsstufe erfolgte eine Blutabnahme zur Laktatbestimmung aus dem hyperämisierten Ohrläppchen (Biosen C_line[®], EKF Diagnostics for life, Cardiff, UK.). Der Startwiderstand betrug für Frauen 25 Watt, dieser wurde alle 2 Minuten um 25 Watt gesteigert. Bei den männlichen Teilnehmern wurde mit 50 Watt Widerstand gestartet, die Steigerung betrug 50 Watt alle 2 Minuten.

Während der gesamten Untersuchung wurde das Herz-Kreislauf-System mittels 12 Kanal EKG überwacht, außerdem wurde alle 2 Minuten nicht-invasiv der Blutdruck gemessen. Die Sauerstoffsättigung wurde kontinuierlich am Ohrläppchen gemessen.

2.6. Bestimmung der Laborparameter

2.6.1. Blutbild

Das Differentialblutbild wurde mittels fluoreszenzbasierter Durchflusszytometrie am XN-1000 von Sysmex[®] (Kobe, Japan) bestimmt.

2.6.2. Blutfette

Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin wurden mit kommerziellen Immunoassays auf einem Cobas[®] 8000 modular analyzer (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) bestimmt.

2.6.3. HbA1c

Das HbA1c wurde aus EDTA Blut mittels High Performance Liquid Chromatography an einem Adams[™] HA-8180V (A. Menarini Diagnostics / ARKRAY Inc.) bestimmt.

2.7. Metabolomics

Die Serumproben der Teilnehmer*innen wurden mittels „omics-scale targeted LC-MS/MS“ (Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie) analysiert. Die Proben wurden auf Eis gekühlt und zu 20µL Serum wurden 80µL eiskaltes Acetonitril hinzugefügt. Nach 15 Sekunden vortexen wurden die Proben bei -20°C für 20 Minuten inkubiert. Dann wurden die Proben zentrifugiert und der Überstand wurde in HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) vials übertragen. Die polaren Metaboliten wurden mittels Flüssigchromatographie in Verbindung mit Tandem-Massenspektrometrie analysiert. Dafür wurde eine XBridge Amide column (100 mm x 2.1 mm x 4.6 µm, Waters, Manchester, UK) verwendet, die Auftrennung erfolgte mit einem Nexera UHPLC (SHIMADZU, Kyoto, Japan) mit Gradientenelution. Lösungsmittelzusätze für HILIC bei hohem pH-Wert waren Ammoniumacetat und 0,1%iges Ammoniumhydroxid. Zum Nachweis von Metaboliten mit positiver und negativer Polarität wurde ein SCIEX QTRAP 6500 Triple-Quadrupol-Massenspektrometer (Applied Biosystems, Framingham, MA, USA) verwendet. Die Rohdaten wurden zur Peak Integration in Skyline Software importiert.

Die weitere Normalisierung und statistische Auswertung erfolgten mithilfe von metaboanalyst.ca.

2.8. Intervention 1: „Bike2Work“-Programm

Die Teilnehmer*innen der Gruppe I₁ konnten über die Smartphone App „BikeCitizens“ ihren Arbeitsweg aufzeichnen, wenn sie diesen mit dem Fahrrad zurücklegten. Mindestens 6 km Arbeitsweg hin und retour (bzw. 10 km mit dem E Bike) für mindestens 2-mal pro Woche waren dabei vorgeschrieben. Die Leistung wurde dabei mittels Auswertung der „Bike Citizens“-App kontrolliert.

2.9. Intervention 2: Trainingspläne

Die Teilnehmer*innen, die der Gruppe I₂ zugeteilt wurden, erhielten nach der Eingangsuntersuchung mit Leistungsdiagnostik am Spiroergometer (siehe oben) einen auf ihr aktuelles Leistungsniveau angepassten Ausdauertrainingsplan nach den Prinzipien der medizinischen Trainingslehre, die von Paul Haber formuliert wurden. (12) (siehe Abbildung 1)

Stufe	LF% Ref	WNTZ [min]	TE / Woche*	Trainings- Hf
1	<75	30	2-3	60 – 75% Hf _{max}
2	75-90	45	2-3	60 – 75% Hf _{max}
3	90-100	60	2-3	60 – 75% Hf _{max}
4	100-110	90	2-3	65 – 85% Hf _{max}
5	110-120	120	3-4	65 – 85% Hf _{max}
6	120-130	150	3-4	65 – 85% Hf _{max}
7	130-140	180	3-4	65 – 85% Hf _{max}

Abbildung 1: Empfohlener Trainingsumfang je nach Leistungsfähigkeit (nach Paul Haber (12))

Der Trainingsplan beinhaltete den wöchentlich zu absolvierenden Trainingsumfang sowie den entsprechenden Trainingsherzfrequenzbereich. Das Training fand unter Pulskontrolle mit der Pulsuhr Polar RS 800 CX multi statt. Die damit aufgezeichneten Trainingseinheiten wurden stichprobenartig überprüft. Zusätzlich dokumentierten die Teilnehmer*innen ihre Trainingseinheiten schriftlich, diese Dokumentation wurde bei der Abschlussuntersuchung abgegeben und durch Vergleich von Soll- und Istplan die prozentuelle Umsetzung der Vorgaben ermittelt.

2.10. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics 29 (kurz: SPSS), metaboanalyst.ca und Microsoft Excel durchgeführt. Die Daten aus Spiroergometrie, Blutabnahme und die anthropometrischen Parameter wurden in Excel Tabellen gesammelt und eingetragen, für die weitere Analyse wurde SPSS verwendet.

Für die Fragestellung der Studienhypothese 1 (Unterschiede am Beginn der Studie), wurde die gepoolten Interventionsgruppen I₁ und I₂ (zusammengefasst zu Gruppe I) mit der Kontrollgruppe K verglichen. Es wurde ein Vergleich zwischen den sportlichen inaktiven Teilnehmer*innen mit den bereits aktiven Studienteilnehmer*innen der Kontrollgruppe hergestellt. Die Daten waren zum überwiegenden Anteil nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$), deshalb wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Ein Signifikanzniveau von 0,05 wurde festgelegt.

Für die Fragestellung der Studienhypothese 2 (Unterschiede nach dem Interventionszeitraum von 6 Monaten) wurde ein Vergleich innerhalb der beiden

Interventionsgruppen I₁ und I₂ angestellt, ob es in den 6 Monaten zu einer Veränderung gekommen ist. Jene Studienteilnehmer*innen, welche die Vorgaben zu weniger als 50% erfüllt hatten, wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Da auch diese Daten nicht normalverteilt waren (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$) und die Gruppengrößen mit 10 und 18 Teilnehmer*innen eher klein waren, wurde hier ein nicht parametrisches Testverfahren gewählt: der Wilcoxon Test für verbundene Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde wiederum mit $p < 0,05$ festgelegt.

Weil die Daten nicht normalverteilt waren und dementsprechende statistische Tests verwendet wurden, wurde in dieser Arbeit als vergleichende Kennzahl der Median und nicht der Mittelwert verwendet.

Die Auswertung der Metabolom-Daten erfolgte mit metaboanalyst.ca. Dabei handelt es sich um eine webbasierte Anwendung, die entwickelt wurde, um aus Rohdaten der Metabolomforschung Biomarker, Stoffwechselwege und mögliche kausale Zusammenhänge zwischen diesen zu identifizieren.

Verwendet wurde die Funktion „Pathway Analysis“ dieser Anwendung. Dabei werden nach Hochladen der Konzentrationstabellen der Metaboliten im .csv Format, diesen Metaboliten Stoffwechselwege (Pathways), an denen sie beteiligt sind, zugeordnet. (Die Daten stammen aus online Datenbanken wie z.B. KEGG Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes oder SMPDB The Small Molecule Pathway Database.)

So lässt sich eine Verbindung zwischen einem höher oder niedriger konzentrierten Metaboliten und einem dazugehörigen aktiverem oder inaktiverem Pathway herstellen.

In der Metabolomics-Analyse wurden bereits für die Erstuntersuchung nur jene Teilnehmer*innen aus der Gruppe I berücksichtigt, die alle Vorgaben im Studienverlauf einhalten konnten. Dieses Vorgehen wurde notwendig, weil aus technischen Gründen kein direkter, quantitativer Vorher-Nachher Vergleich der statistischen Kennzahlen einzelner Parameter möglich war, sondern nur die unterschiedlich starke Aktivität einzelner Pathways verglichen wurde. Um hier die Auswirkung der Intervention nicht durch eine veränderte Grundgesamtheit von der ersten zur zweiten Untersuchung zu maskieren bzw. zu stören, wurden alle Teilnehmer*innen, die die Vorgaben nicht umsetzen konnten oder nicht zur

Zweituntersuchung erschienen waren, aus der gesamten Analyse ausgeschlossen.

Die mit dieser Methode verbliebenen 28 Teilnehmer*innen aus Gruppe I wurden, um möglichst gute Vergleichbarkeit zu schaffen, mit je einem*einer Teilnehmer*in aus der Gruppe K desselben Geschlechtes gematcht, der*die in Hinblick auf Alter und Körpergröße möglichst genau übereinstimmte. Dadurch sollte eine gute Vergleichbarkeit der baseline-Aktivität der metabolischen Pathways gewährleistet sein.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

Insgesamt nahmen 102 Personen an der Eingangsuntersuchung teil, diese wurden nach oben genannten Kriterien in Gruppe I und Gruppe K zu jeweils 51 Personen aufgeteilt.

Die anthropometrischen Parameter und die Leistungsdiagnostik konnten bei allen Teilnehmer*innen vollständig erhoben werden, nur bei den Blutabnahmen fehlt aus technischen Gründen bei Gruppe I ein Datensatz, dadurch ergeben sich für diese Gruppe nur 51 vollständig ausgewertete Laboruntersuchungen.

	Eingangsuntersuchung	Abschlussuntersuchung
Gruppe I ₁ (Bike2Work)	n=17 (10 w, 7 m)	n=11 (65%) (7 w, 4 m)
Gruppe I ₂ (Trainingsplan)	n=34 (28 w, 6 m)	n=27 (79%) (21 w, 6 m)
Gruppe K (Kontrolle)	n=51 (38 w, 13 m)	n=48 (94%) (35 w, 13 m)

*Tabelle 1: Anzahl der Teilnehmer*innen pro Gruppe insgesamt, sowie Anzahl derer, die zur Abschlussuntersuchung erschienen sind.*

In Tabelle 1 ist die Verteilung der Teilnehmer*innen auf die einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und der Abschlussuntersuchung dargestellt. In Klammer finden sich Angaben zur Geschlechtsverteilung, sowie bei der Abschlussuntersuchung der Anteil der erschienenen Teilnehmer*innen relativ zur Eingangsuntersuchung in Prozent (gerundet auf ganze Zahlen).

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung befanden sich in Gruppe I₁ 17 Teilnehmer*innen, davon 10 weiblich und 7 männlich. Von diesen nahmen 6 weniger, also noch 11 Personen, an der Abschlussuntersuchung teil: 7 weiblich und 4 männlich. Die Drop-out-Rate betrug 35 Prozent.

In Gruppe I₂ nahmen insgesamt 34 Personen an der Eingangsuntersuchung teil, davon waren 28 weiblich und 6 männlich. Zur Abschlussuntersuchung erschienen noch 27 Teilnehmer*innen, also 7 weniger. Davon waren 21 Personen weiblich und 6 männlich. Das ergab eine Drop-out-Rate von etwa 21 Prozent.

Bei Gruppe K waren zur Anfangsuntersuchung 51 Personen eingeschlossen, davon 38 weiblich und 13 männlich. Von diesen Teilnehmer*innen erschienen 3 weniger zur Abschlussuntersuchung, also noch 48. (35 weiblich, 13 männlich) Die Drop-out-Rate lag bei etwa 6 Prozent.

3.2. Unterschiede zwischen Gruppe I und K (Studienhypothese 1)

3.2.1. Anthropometrische Daten

Die Teilnehmer*innen der Gruppe K wurden für möglichst gute Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter und Körpergröße an die Gruppe I angepasst. In Tabelle 2 zeigen sich nur sehr geringe Abweichungen von Mittelwert und Median der beiden Parameter. Außerdem war die Geschlechterverteilung in den Gruppen homogen (Tabelle 1).

		Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	MWU
Alter (Jahre)	Gruppe I	51	45	9	48	38	52	1,000
	Gruppe K	51	45	10	47	36	53	
Größe (cm)	Gruppe I	51	170	9	170	164	175	0,455
	Gruppe K	51	171	8	171	165	177	
Gewicht (kg)	Gruppe I	51	78,7	17,3	74,5	65,9	86,6	0,015
	Gruppe K	51	70,5	11,6	70,5	62,4	76	
BMI (kg/m ²)	Gruppe I	51	27,01	4,73	26,17	24,15	30,23	<,001
	Gruppe K	51	23,90	2,88	23,53	22,41	25,50	
Körperfett (%)	Gruppe I	51	27,4	7,3	29	23,8	33,4	<,001
	Gruppe K	51	22,2	6,7	22,9	18,8	26,2	
Muskelmasse (kg/m ²)	Gruppe I	51	7,8	1,5	7,4	6,5	9,2	0,429
	Gruppe K	51	7,5	1,4	7,2	6,6	8,2	

Tabelle 2: Vergleich statistischer Kennzahlen für Alter, Größe, Gewicht, BMI (Body Mass Index), Körperfett, Muskelmasse in den Gruppen I und K.

Sowohl Körpergröße als auch Alter haben einen Einfluss auf die maximale Leistungsfähigkeit und VO₂max, deshalb sind diesbezüglich homogene Gruppen in weiterer Folge besser vergleichbar.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen I und K gab es zum ersten Untersuchungszeitpunkt in Hinblick auf Gewicht (p=0,015), Körperfett (p<0,001) und BMI (p<0,001).

Das Gewicht war im Median mit 74,5 kg bei Gruppe I um etwa 4 kg höher als bei Gruppe K. Der Körperfettanteil lag bei Gruppe I mit 29 % ebenfalls höher als bei Gruppe K, die etwa 22,9 % im Median maß. Beim BMI ergab sich ein signifikanter Unterschied von 2,64 kg/m² mehr in Gruppe I. Bezüglich der Muskelmasse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

3.2.2. Körperliche Ausdauerleistungsfähigkeit

In der zu Studienbeginn durchgeführten Leistungsdiagnostik zeigten sich signifikante Unterschiede (p jeweils <0,001) in der maximalen Leistung am Ergometer („Pmax“) sowie der maximalen Sauerstoffaufnahme („VO2max“) und der Leistungsfähigkeit („LF“) zwischen der Gruppe I und Gruppe K.

		Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	p-Wert
Pmax [W]	Gruppe I	51	179	59	155	136	247	<0,001
	Gruppe K	51	236	63	215	186	275	
LF [%]	Gruppe I	51	117,3	19,0	113,5	104,4	130,3	<0,001
	Gruppe K	51	162,4	21,3	162,1	149,0	173,8	
VO2max [ml/min/kg]	Gruppe I	51	31,3	6,9	29,7	26,2	34,7	<0,001
	Gruppe K	51	43,3	7,0	43,0	37,9	47,1	

Tabelle 3: Maximale Leistungsfähigkeit (Pmax) in Watt, Leistungsfähigkeit (LF) in % des Normwertes, und maximale Sauerstoffaufnahme (VO2max) in ml/kg/min der Gruppen I und K gegenübergestellt.

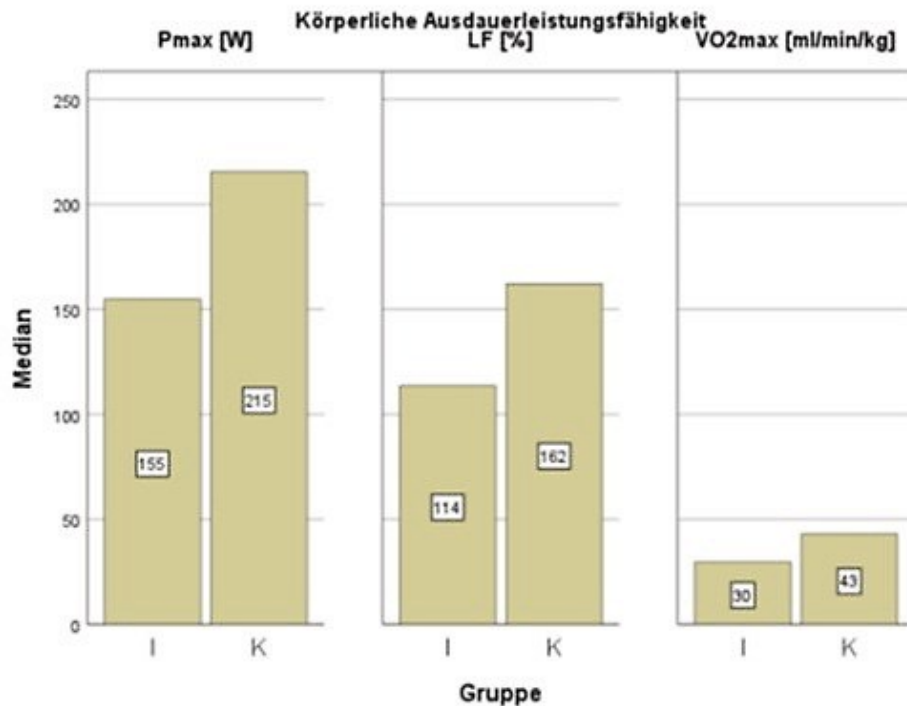


Abbildung 2: Mediane der Leistungsparameter in den beiden Gruppen

Die maximale Leistung lag bei Gruppe I im Median bei 152 Watt, und somit um 63 Watt niedriger als bei Gruppe K (215 Watt) (Abbildung 2). Die relative Leistungsfähigkeit in Prozent war bei Gruppe I mit 112,9% auch deutlich geringer als bei Gruppe K mit 162,1% (-49,2%) und die maximale Sauerstoffaufnahme lag bei Gruppe I um 12,5 ml/kg/min niedriger (30,5 ml/kg/min gegen 43 ml/kg/min) (Abbildung 2).

3.2.3. Laborparameter

		Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	p-Wert
CHOL [mg/dL]	Gruppe I	51	213	36	211	186	235	0,041
	Gruppe K	51	195	34	194	173	220	
HDL [mg/dL]	Gruppe I	51	66	18	64	52	78	0,003
	Gruppe K	51	76	17	79	62	90	
LDL [mg/dL]	Gruppe I	51	126	33	124	103	139	0,001
	Gruppe K	51	103	29	103	82	123	
TRI [mg/dL]	Gruppe I	51	109	63	91	70	128	0,001
	Gruppe K	51	79	32	72	56	94	
HBA1C [mmol/mol]	Gruppe I	51	34	3	34	32	35	0,196
	Gruppe K	51	35	3	34	33	36	
GLUC [mg/dL]	Gruppe I	51	90	9	90	82	95	0,156
	Gruppe K	51	88	16	88	79	92	

Tabelle 4: statistische Kennzahlen für Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride (TRI), Hba1c, und Glucose (GLUC) im Vergleich zwischen den Gruppen I und K.

Es zeigten sich im Median (Abbildung 3) Unterschiede zwischen den Gruppen.

HDL war in Gruppe K signifikant höher als in Gruppe I (79 mg/dL vs. 64 mg/dL, $p=0,003$).

Für den Parameter Gesamtcholesterin war ein signifikanter Unterschied nachweisbar (211 mg/dL vs 194 mg/dL, $p=0,041$). Bei LDL (Low Density Lipoprotein) lag der Median von Gruppe I bei 124 mg/dL und von Gruppe K bei 103 mg/dL, dies ist ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Auch die Triglyceride (Gruppe I: 91 mg/dL gegenüber Gruppe K 72 mg/dL) unterschieden sich signifikant ($p=0,001$). Genaue Kennzahlen sind in Tabelle 4 angeführt.

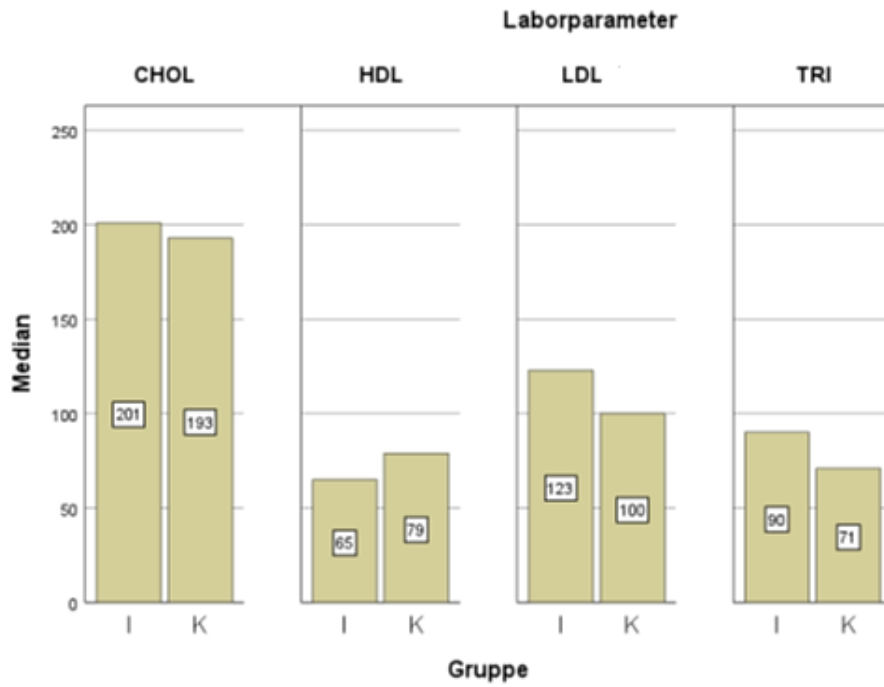


Abbildung 3: Mediane der Laborparameter des Fettstoffwechsels.

Bei den Parametern Hba1c und Nüchternblutglucose waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe I und Gruppe K nachweisbar.

3.3. Veränderungen nach dem Interventionszeitraum von 6 Monaten (Studienhypothese 2)

3.3.1. Umsetzung der Vorgaben

Jene Personen, die weniger als 50% der Vorgaben umgesetzt haben, wurden als „non-compliant“ definiert. Es handelte sich dabei um einen Probanden aus Gruppe I1 (9,09 % der 11 Proband*innen) und 8 Proband*innen aus Gruppe I2 (29,63% der 27 Proband*innen).

In den folgenden Berechnungen wurden diese Teilnehmer*innen ausgeschlossen, es blieben demnach 29 Datensätze (10 aus I1 und 19 aus I2) für die Auswertung übrig.

Anzahl	Eingangsuntersuchung	Abschlussuntersuchung	<50% der Vorgaben	>50% der Vorgaben
Bike2Work-Gruppe (Gruppe I ₁)	17 (10 w, 7 m)	11 (7 w, 4 m)	1 (m)	10 (7 w, 3 m)
Trainingsgruppe (Gruppe I ₂)	34 (28 w, 6 m)	27 (21 w, 6 m)	8 (6 w, 2 m)	19 (15 w, 4 m)

Tabelle 5: Umsetzung der Vorgaben, Teilnehmer*innen bei Abschlussuntersuchung

3.3.2. Veränderung der anthropometrischen Daten

Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die Unterschiede zwischen Eingangs- und Abschlussuntersuchung in Gewicht, Körperfett (KöFettDiff), Muskelmasse und BMI in den jeweiligen Gruppen.

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	z-Wert	p-Wert
Gewichtsdifferenz [kg]	10	-0,54	1,68	-0,95	-2,00	0,40	-0,869	0,385
KöFettDiff [%]	10	-0,84	1,38	-0,60	-2,20	0,40	-1,660	0,097
Differenz Muskelmasse [kg/m ²]	10	0,05	0,15	0,10	-0,10	0,10	-0,979	0,327
Differenz BMI [kg/m ²]	10	-0,14	0,60	-0,20	-0,71	0,20	-0,663	0,508

Tabelle 6: Veränderungen von anthropometrischen Daten in Gruppe I₁ (KöFettDiff = Körperfettdifferenz)

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	z-Wert	p-Wert
Gewichtsdifferenz [kg]	19	-0,63	2,96	-0,50	-2,50	0,80	-1,006	0,314
KöFettDiff [%]	19	-0,58	1,69	-0,40	-2,10	0,80	-1,268	0,205
Differenz Muskelmasse [kg/m ²]	19	0,01	0,35	-0,10	-0,30	0,40	-0,162	0,872
Differenz BMI [kg/m ²]	19	-0,09	0,93	-0,16	-0,53	0,30	-0,805	0,421

Tabelle 7: Veränderungen von anthropometrischen Daten in Gruppe I₂ (KöFettDiff = Körperfettdifferenz)

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	z-Wert	p-Wert
Gewichtsdifferenz [kg]	48	0,17	1,79	0,05	-1,15	1,05	-0,311	0,755
KöFettDiff [%]	48	-0,09	2,04	0,25	-1,50	1,05	-0,492	0,622
Differenz Muskelmasse [kg/m ²]	48	-0,02	0,21	0,00	-0,10	0,10	-0,865	0,387
Differenz BMI [kg/m ²]	48	0,05	0,60	0,01	-0,44	0,37	-0,224	0,823

Tabelle 8: Veränderungen von anthropometrischen Daten in Gruppe K (KöFettDiff = Körperfettdifferenz)

Bei Gruppe I₁ („Bike2Work“) und I₂ (Trainingsplan) zeigten sich in der Abschlussuntersuchung tendenziell eine Reduktion des Körpergewichts und Körperfettanteils im Vergleich zur Erstuntersuchung ohne statistische Signifikanz. (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

Auch beim BMI und der Muskelmasse zeigten sich in keiner der 3 Gruppen statistisch signifikante Veränderungen.

Gruppe K blieb in dieser Hinsicht relativ stabil und zeigte kaum Veränderungen. (siehe Tabelle 8)

3.3.3. Veränderungen der körperlichen Ausdauerleistungsfähigkeit

Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Veränderung der Leistungsfähigkeit, gemessen als maximal erreichte Ergometerleistung in Watt (P_{max}), relative Leistungsfähigkeit in % (LF%) und maximale Sauerstoffaufnahme in Watt pro Minute pro Kilogramm Körpergewicht (VO_{2max}), in der Gruppe I₁ und in Gruppe I₂

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	Z-Wert	p-Wert
Veränderung Pmax	10	15,9	12,5	13,6	7,1	18,8	-2,803	0,005
Veränderung LF	10	11,60	7,68	10,10	4,79	18,89	-2,803	0,005
Veränderung VO2max	10	2,18	2,84	2,05	-0,40	4,40	-1,887	0,059

Tabelle 9: Veränderung der Ausdauerleistungsfähigkeit in Gruppe I₁ (Pmax = maximale Leistungsfähigkeit [W], LF = relative Leistungsfähigkeit [%], VO2max = maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min])

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	z-Wert	P-Wert
Veränderung Pmax	19	14,6	11,0	10,4	8,5	18,8	-3,824	<0,001
Veränderung LF	19	9,91	5,69	8,82	5,72	11,16	-3,823	<0,001
Veränderung VO2max	19	2,21	2,82	1,80	0,50	3,60	-2,961	0,003

Tabelle 10: Veränderung der Ausdauerleistungsfähigkeit in Gruppe I₂ (Pmax = maximale Leistungsfähigkeit [W], LF = relative Leistungsfähigkeit [%], VO2max = maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min])

- Pmax: Die Gruppe I₁ („Bike2Work“) konnte ihre maximal erreichte Leistung am Ergometer nach 6-monatiger Intervention im Median um 13,6 Watt (Standardabweichung. ±12,5) gegenüber der Erstuntersuchung signifikant steigern (p Wert = 0,005).
Die Gruppe I₂ (Trainingsplan) erreichte im Median eine um 10,4 Watt (Standardabweichung ±11,0) höhere maximale Leistung bei der Abschlussuntersuchung (p Wert < 0,001).
- LF: Die in Prozent angegebene Leistungsfähigkeit stieg bei der Abschlussuntersuchung am Ergometer in Gruppe I₁ um 10,10 Prozent im Median (Standardabweichung ±7,68) (p Wert = 0,005).
In der Gruppe I₂ stieg die Leistungsfähigkeit ebenfalls signifikant, hier um 8,82 Prozent im Median (Standardabweichung ±5,69) (p Wert > 0,001).
- VO₂max: Die maximale Sauerstoffaufnahme pro Minute und Kilogramm Körpergewicht, die die Teilnehmer erreichten, stieg in Gruppe I₂ signifikant um 1,80 mL/min/kg (Standardabweichung ±2,82).

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	z-Wert	p-Wert
Veränderung Pmax	48	-9,3	14,8	-8,0	-19,0	0,0	-3,880	<0,001
Veränderung LF	48	-6,17	10,26	-6,64	-10,97	1,20	-3,733	<0,001
Veränderung VO2max	48	-1,67	2,96	-1,80	-3,70	0,45	-3,472	0,001

Tabelle 11: Veränderungen der Ausdauerleistungsfähigkeit in Gruppe K (Pmax = maximale Leistungsfähigkeit [W], LF = relative Leistungsfähigkeit [%], VO2max = maximale Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min])

In der Kontrollgruppe K nahmen alle erhobenen Parameter der Ausdauerleistungsfähigkeit sowohl im Median als auch im Mittelwert signifikant ab, wie in Tabelle 11 dargestellt.

3.3.4. Veränderungen in den Laborparametern

Für die untersuchten Parameter des Fettstoffwechsels, Cholesterin, HDL, LDL sowie Triglyceride konnten in den Gruppen I₁ und I₂ keine signifikanten Veränderungen im Beobachtungszeitraum festgestellt werden. (Tabellen 12 und 13)

In der Gruppe K war von diesen 4 Parametern nur bei den Triglyceriden eine signifikante Zunahme festzustellen. Diese betrug im Median 8,00 mg/dL (p=0,007). (siehe Tabelle 14)

Die Hba1c Konzentration sowie der Nüchtern-Blutzuckerspiegel zeigten in Gruppe I₂ ebenfalls keine signifikanten Veränderungen. In Gruppe I₁ nahm der Hba1c Wert um 2,00 mmol/mol im Median zu (p=0,045).

In Gruppe K konnte im Median eine Abnahme des Nüchtern-glucosespiegels um 4,00 mg/dL festgestellt werden (p=0,018), beim Hba1c Wert zeigte sich keine signifikante Änderung.

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	z-Wert	p-Wert
CHOL_diff	10	5,00	18,73	0,50	-9,00	18,00	-0,714	0,475
HDL_diff	10	-0,40	6,54	-0,50	-3,00	1,00	-0,422	0,673
LDL_diff	10	4,60	15,39	2,00	-7,00	19,00	-0,765	0,444
TRI_diff	10	4,50	28,64	-5,00	-13,00	26,00	-0,237	0,812
Differenz Hba1c	10	1,70	1,89	2,00	1,00	3,00	-2,007	0,045
Differenz Glucose	10	-1,30	8,33	0,50	-2,00	3,00	-0,070	0,944

Tabelle 12: statistische Kennzahlen für die Veränderung Cholesterin [mg/dL], HDL [mg/dL], LDL [mg/dL], Triglyceride [mg/dL], Hba1c [mmol/mol] und Nüchtern-glucose [mg/dL] in Gruppe I₁

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	z-Wert	p-Wert
CHOL_diff	18	1,06	17,65	1,00	-14,00	15,00	-0,327	0,744
HDL_diff	18	-2,33	7,56	0,00	-5,00	4,00	-0,826	0,409
LDL_diff	18	0,83	13,92	2,50	-9,00	12,00	-0,349	0,727
TRI_diff	18	12,06	38,20	8,50	-5,00	23,00	-1,255	0,210
Differenz Hba1c	18	0,56	1,72	0,00	-1,00	2,00	-1,278	0,201
Differenz Glucose	18	-3,50	8,15	-4,00	-7,00	3,00	-1,635	0,102

Tabelle 13: statistische Kennzahlen für die Veränderung Cholesterin [mg/dL], HDL [mg/dL], LDL [mg/dL], Triglyceride [mg/dL], Hba1c [mmol/mol] und Nüchtern-glucose [mg/dL] in Gruppe I₂

	Gültige Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Perzentil 25	Perzentil 75	z-Wert	p-Wert
CHOL_diff	48	3,29	19,21	0,00	-7,00	15,00	-0,759	0,448
HDL_diff	48	0,24	8,72	1,00	-4,00	4,00	-0,04	0,968
LDL_diff	48	0,63	15,69	-1,00	-10,00	6,00	-0,457	0,648
TRI_diff	48	11,73	25,83	8,00	-4,00	19,00	-2,709	0,007
Differenz Hba1c	48	0,16	1,84	0,00	-1,00	1,00	-0,591	0,554
Differenz Glucose	48	-3,80	10,04	-4,00	-8,00	4,00	-2,362	0,018

Tabelle 14: statistische Kennzahlen für die Veränderung Cholesterin [mg/dL], HDL [mg/dL], LDL [mg/dL], Triglyceride [mg/dL], Hba1c [mmol/mol] und Nüchtern-glucose [mg/dL] in Gruppe K

3.4. Metabolomics-Analyse

3.4.1. Vergleich zwischen Gruppe I und K (Erstuntersuchung)

In der Metabolomics-Analyse wurden 36 beteiligte Pathways identifiziert und auf signifikante Veränderungen überprüft.

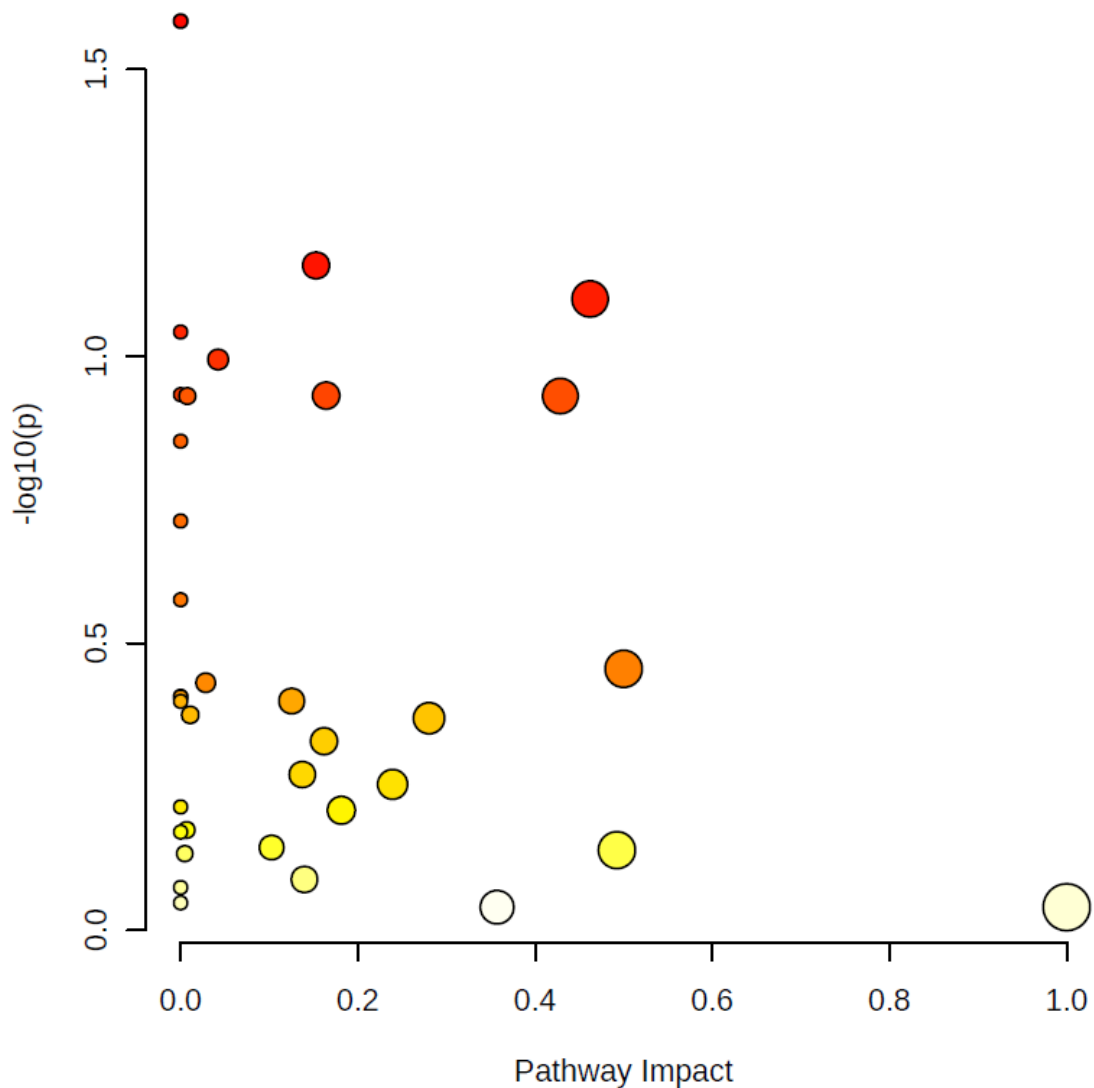


Abbildung 4: Grafische Darstellung der Pathway-Analysis

Die Punkte in Abbildung 4 entsprechen jeweils einem Pathway, der sich in seiner Ausprägung zwischen den Gruppen I und K unterscheidet.

Auf der x-Achse ist der Impact dieses Pathways dargestellt, auf der y-Achse der negative dekadische Logarithmus des p-Werts des jeweiligen Pathways.

Die Größe der Punkte stellt den erhobenen Pathway-Impact dar, je größer der Punkt, umso höher der Impact und die Farbe beschreibt das Signifikanzniveau. Rot entspricht einem hohen und weiß einem niedrigen negativen dekadischen Logarithmus des p-Werts. Gelb- und Orangetöne liegen dazwischen.

	Total Cmpd	Hits	Raw p	$-\log_{10}(p)$	Holm adjust	FDR	Impact
D-Amino acid metabolism	15	1	2.61E-02	1.58E+00	9.39E-01	4.22E-01	0.00
Sphingolipid metabolism	32	1	2.61E-02	1.58E+00	9.39E-01	4.22E-01	0.00
Cysteine and methionine metabolism	33	3	6.95E-02	1.16E+00	1.00E+00	4.22E-01	0.15
Glycine, serine and threonine metabolism	33	7	7.95E-02	1.10E+00	1.00E+00	4.22E-01	0.46
Ether lipid metabolism	20	1	9.07E-02	1.04E+00	1.00E+00	4.22E-01	0.00
Glyoxylate and dicarboxylate metabolism	32	3	1.01E-01	9.94E-01	1.00E+00	4.22E-01	0.04
Lysine degradation	30	2	1.17E-01	9.33E-01	1.00E+00	4.22E-01	0.00
Glycerophospholipid metabolism	36	4	1.17E-01	9.31E-01	1.00E+00	4.22E-01	0.16
Taurine and hypotaurine metabolism	8	1	1.17E-01	9.31E-01	1.00E+00	4.22E-01	0.43
Primary bile acid biosynthesis	46	1	1.17E-01	9.31E-01	1.00E+00	4.22E-01	0.01
Nitrogen metabolism	6	2	1.41E-01	8.52E-01	1.00E+00	4.60E-01	0.00
Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	8	3	1.94E-01	7.13E-01	1.00E+00	5.81E-01	0.00
Thiamine metabolism	7	1	2.66E-01	5.76E-01	1.00E+00	7.33E-01	0.00
Riboflavin metabolism	4	1	3.51E-01	4.55E-01	1.00E+00	7.33E-01	0.50
Pyruvate metabolism	23	1	3.71E-01	4.31E-01	1.00E+00	7.33E-01	0.03
Galactose metabolism	27	1	3.92E-01	4.07E-01	1.00E+00	7.33E-01	0.00
Ubiquinone and other terpenoid-quinone biosynthesis	18	2	3.92E-01	4.06E-01	1.00E+00	7.33E-01	0.00
Pyrimidine metabolism	39	5	3.99E-01	3.99E-01	1.00E+00	7.33E-01	0.13
Steroid hormone biosynthesis	87	1	3.99E-01	3.99E-01	1.00E+00	7.33E-01	0.00
Valine, leucine and isoleucine degradation	40	2	4.22E-01	3.75E-01	1.00E+00	7.33E-01	0.01
Glycerolipid metabolism	16	2	4.27E-01	3.69E-01	1.00E+00	7.33E-01	0.28
Alanine, aspartate and glutamate metabolism	28	4	4.69E-01	3.29E-01	1.00E+00	7.67E-01	0.16
Purine metabolism	70	11	5.36E-01	2.71E-01	1.00E+00	8.36E-01	0.14
Tryptophan metabolism	41	3	5.57E-01	2.54E-01	1.00E+00	8.36E-01	0.24
Histidine metabolism	16	1	6.10E-01	2.15E-01	1.00E+00	8.55E-01	0.00
Arginine and proline metabolism	36	2	6.18E-01	2.09E-01	1.00E+00	8.55E-01	0.18
Pantothenate and CoA biosynthesis	20	3	6.69E-01	1.74E-01	1.00E+00	8.55E-01	0.01
Glutathione metabolism	28	1	6.75E-01	1.71E-01	1.00E+00	8.55E-01	0.00
Citrate cycle (TCA cycle)	20	2	7.18E-01	1.44E-01	1.00E+00	8.55E-01	0.10
Arginine biosynthesis	14	5	7.26E-01	1.39E-01	1.00E+00	8.55E-01	0.49
Pentose phosphate pathway	23	1	7.36E-01	1.33E-01	1.00E+00	8.55E-01	0.00
Tyrosine metabolism	42	1	8.16E-01	8.82E-02	1.00E+00	9.12E-01	0.14
Butanoate metabolism	15	2	8.43E-01	7.43E-02	1.00E+00	9.12E-01	0.00
Lipoic acid metabolism	28	1	8.97E-01	4.74E-02	1.00E+00	9.12E-01	0.00
Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis	4	2	9.12E-01	3.98E-02	1.00E+00	9.12E-01	1.00
Phenylalanine metabolism	8	2	9.12E-01	3.98E-02	1.00E+00	9.12E-01	0.36

Tabelle 15: Die einzelnen Pathways im Detail

In Tabelle 15 sind die Pathways, die in Abbildung 4 als Punkte dargestellt waren, nun im Detail mit ihren zugehörigen Kennzahlen aufgelistet.

Nur die ersten beiden Pathways in der Liste, „D-Amino Acid Metabolism“ (p-Wert 0,027) und „Sphingolipid Metabolism“ (p-Wert 0,027) zeigten bei einem p-Wert < 0,05 einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen I und K zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. In der Grafik in Abbildung 4 überschneiden sich diese beiden Pathways in einem Punkt, weil sie genau den gleichen p-Wert und Impact einnehmen.

Der Pathway-Impact dieser beiden Pathways wurde in der Auswertung von Metaboanalyst mit 0,00 angegeben.

3.4.2. Untersuchung nach 6 Monaten

Da die Ergebnisse der Metabolomics-Analyse nicht quantitativ sind, können sie nicht in der gleichen Art und Weise wie die anderen Laborwerte direkt miteinander verglichen werden. Deshalb wurde die Pathway-Analyse unter den gleichen Voraussetzungen wie in der Eingangsuntersuchung mit den Werten der Abschlussuntersuchung erneut durchgeführt.

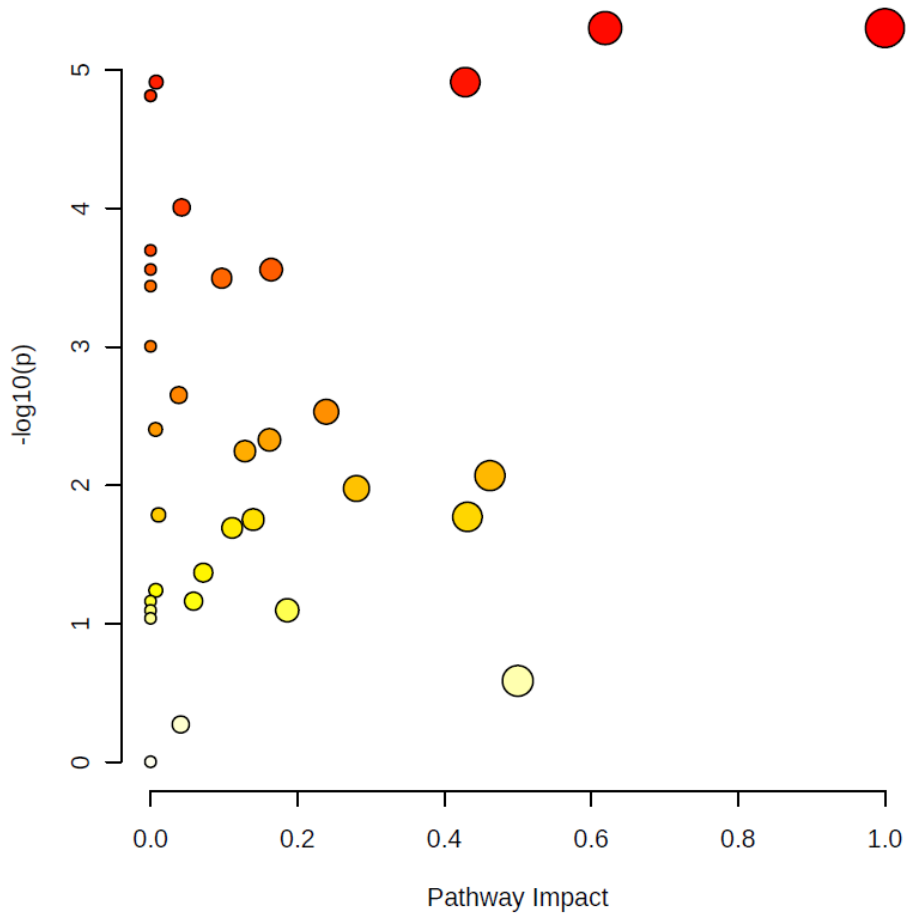


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Pathway-Analysis

	Total Cmpd	Hits	Raw p	-log10(p)	Holm adjust	FDR	Impact
Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis	4	3	4.98E-06	5.30E+00	1.69E-04	8.47E-05	1.00
Phenylalanine metabolism	8	3	4.98E-06	5.30E+00	1.69E-04	8.47E-05	0.62
Taurine and hypotaurine metabolism	8	1	1.22E-05	4.91E+00	3.92E-04	8.70E-05	0.43
Primary bile acid biosynthesis	46	1	1.22E-05	4.91E+00	3.92E-04	8.70E-05	0.01
D-Amino acid metabolism	15	1	1.54E-05	4.81E+00	4.61E-04	8.70E-05	0.00
Sphingolipid metabolism	32	1	1.54E-05	4.81E+00	4.61E-04	8.70E-05	0.00
Glyoxylate and dicarboxylate metabolism	32	2	9.84E-05	4.01E+00	2.75E-03	4.78E-04	0.04
Ubiquinone and other terpenoid-quinone biosynthesis	18	2	2.01E-04	3.70E+00	5.42E-03	8.53E-04	0.00
Ether lipid metabolism	20	1	2.76E-04	3.56E+00	7.18E-03	9.41E-04	0.00
Glycerophospholipid metabolism	36	4	2.77E-04	3.56E+00	7.18E-03	9.41E-04	0.16
Pyrimidine metabolism	39	5	3.19E-04	3.50E+00	7.67E-03	9.87E-04	0.10
Lysine degradation	30	2	3.64E-04	3.44E+00	8.37E-03	1.03E-03	0.00
Nitrogen metabolism	6	2	9.91E-04	3.00E+00	2.18E-02	2.59E-03	0.00
Arginine and proline metabolism	36	2	2.23E-03	2.65E+00	4.68E-02	5.41E-03	0.04
Tryptophan metabolism	41	3	2.94E-03	2.53E+00	5.88E-02	6.67E-03	0.24
Pantothenate and CoA biosynthesis	20	3	3.95E-03	2.40E+00	7.50E-02	8.39E-03	0.01
Alanine, aspartate and glutamate metabolism	28	4	4.69E-03	2.33E+00	8.45E-02	9.38E-03	0.16
Purine metabolism	70	8	5.66E-03	2.25E+00	9.63E-02	1.07E-02	0.13
Glycine, serine and threonine metabolism	33	8	8.51E-03	2.07E+00	1.36E-01	1.52E-02	0.46
Glycerolipid metabolism	16	2	1.05E-02	1.98E+00	1.58E-01	1.79E-02	0.28
Valine, leucine and isoleucine degradation	40	3	1.64E-02	1.79E+00	2.29E-01	2.61E-02	0.01
Arginine biosynthesis	14	4	1.69E-02	1.77E+00	2.29E-01	2.61E-02	0.43
Tyrosine metabolism	42	2	1.77E-02	1.75E+00	2.29E-01	2.61E-02	0.14
Butanoate metabolism	15	3	2.03E-02	1.69E+00	2.29E-01	2.88E-02	0.11
Amino sugar and nucleotide sugar metabolism	42	1	4.27E-02	1.37E+00	4.27E-01	5.81E-02	0.07
Glutathione metabolism	28	1	5.74E-02	1.24E+00	5.16E-01	7.50E-02	0.01
Citrate cycle (TCA cycle)	20	1	6.87E-02	1.16E+00	5.49E-01	8.34E-02	0.06
Lipoic acid metabolism	28	1	6.87E-02	1.16E+00	5.49E-01	8.34E-02	0.00
Cysteine and methionine metabolism	33	3	7.98E-02	1.10E+00	5.49E-01	9.07E-02	0.19
Galactose metabolism	27	1	8.00E-02	1.10E+00	5.49E-01	9.07E-02	0.00
Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	8	4	9.13E-02	1.04E+00	5.49E-01	1.00E-01	0.00
Riboflavin metabolism	4	1	2.58E-01	5.88E-01	7.75E-01	2.75E-01	0.50
Propanoate metabolism	22	1	5.33E-01	2.73E-01	1.00E+00	5.50E-01	0.04
Steroid hormone biosynthesis	87	1	9.92E-01	3.42E-03	1.00E+00	9.92E-01	0.00

Tabelle 16: Die einzelnen Pathways im Detail

Bei dieser Analyse zeigten sich nun bei einem gewählten p-Wert Cut-off von 0,05 25 Pathways (siehe Tabelle 16), die einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe K zeigen. Viele davon wiesen jedoch einen sehr geringen Wert in der „Pathway-Impact“-Kategorie auf. Wenn in dieser ein Cut off von 0,40 festlegt wird, so zeigen sich 5 Stoffwechselwege, die darüber liegen und auch signifikant verändert sind:

- „Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis“, p Wert <0,01, Impact 1,00
- „Phenylalanine metabolism“, p Wert <0,01, Impact 0,62
- „Taurine and hypotaurine metabolism“, p-Wert <0,01, Impact 0,43
- „Glycine, serine and threonine metabolism“ p-Wert 0,008, Impact 0,46
- „Arginine biosynthesis“ p Wert 0,017, Impact 0,43

4. Diskussion

4.1. Unterschiede zwischen Gruppe I und Gruppe K (Studienhypothese 1)

4.1.1. Anthropometrische Daten

Die Kontroll- und die Interventionsgruppe waren beide hinsichtlich Alter, Geschlecht und Körpergröße so gestaltet, dass sie gut miteinander vergleichbar waren.

Signifikante Unterschiede zeigten sich in Körpergewicht (74,5 vs. 70,5 kg), BMI (26,17 vs. 23,53 kg/m²) und Körperfettanteil (29 vs. 22,9%). In der Gruppe K waren alle drei Parameter im Durchschnitt niedriger als in Gruppe I.

4.1.2. Leistungsfähigkeit und Stoffwechselprofil

Die Unterschiede in den Parametern des Fettstoffwechsels entsprachen im Wesentlichen den Erwartungen gemäß Studienhypothese 1, es konnte ein, im Vergleich mit Gruppe I, günstigeres Lipidprofil in der bereits sportlich aktiven Gruppe K nachgewiesen werden. Es wurden signifikant niedrigere Spiegel von LDL und Triglyceriden festgestellt. Diese sind allgemein mit besserer Gesundheit und geringer Wahrscheinlichkeit von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. (3,13)

Der HDL-Plasmaspiegel war in Gruppe K höher als in Gruppe I. Es hat sich bereits in anderen Studien gezeigt, dass körperliche Aktivität zu einer Steigerung des HDL-Plasmaspiegels führt. (3,14) Diesem Parameter wird, mit Einschränkungen, eine protektive Wirkung gegen kardiovaskuläre Ereignisse und koronare Herzerkrankung zugeschrieben. (3,13,15) Umgekehrt ist ein zu niedriger HDL-Spiegel eindeutig ein Risikofaktor für oben genannte Erkrankungen. (15)

Auch der Parameter Gesamtcholesterin war in Gruppe I signifikant höher als in Gruppe K. Festzustellen ist, dass das Gesamtcholesterin als Überfraktion auch die Konzentration von HDL und LDL beinhaltet und von diesen beiden Werten mit beeinflusst wird. Bei höherem HDL und niedrigerem LDL kann die Konzentration des Gesamtcholesterins sich daher nicht so stark unterscheiden, wie bei einem dieser Teilwerte. Zusammenfassend (HDL höher, LDL niedriger, Cholesterin

niedriger) ist von einem eindeutig günstigeren Stoffwechselprofil in Gruppe K auszugehen (siehe oben).

In anderen Arbeiten hat sich des Weiteren gezeigt, dass der Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Lipidprofil mit zunehmender Intensität und zunehmendem Umfang noch größer wird. (14,16)

Bei regelmäßiger körperlicher Aktivität werden, vor allem durch die Muskelaktivität über eine Störung des inneren Milieus, Trainingsreize gesetzt, an die sich der Organismus auf verschiedene biologische Wege anpassen kann. (17) Wenn diese körperlichen Belastungen systematisch und gezielt wiederholt werden (Training), wird eine länger andauernde Anpassung der beteiligten Körperfunktionen und -strukturen erreicht, die somit zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit führen. (18)

Dies ist die Grundlage für eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit durch (Ausdauer-)Training. (17) Infolgedessen haben ausdauertrainierte Personen eine allgemein höhere Leistungsfähigkeit im Vergleich zu untrainierten Personen. Dies kann im Rahmen eines Leistungstests nachgewiesen werden, in dem bei gut trainierten Proband*innen unter anderen Veränderungen eine höhere maximale Leistungsfähigkeit erzielt werden kann. (17)

Gemessen wurden bei den Studienteilnehmer*innen die maximale Sauerstoffaufnahme VO_{2max} , (in ml/min/kg), die maximal erreichte Leistung am Fahrradergometer (P_{max} in Watt) und die relative Leistungsfähigkeit in Prozent.

Alle drei Parameter unterschieden sich signifikant zwischen Gruppe I und K, jeweils mit einem p-Wert von $<0,001$. Die Gruppe K (sportlich aktiv, Ausdauersport $>2h/Woche$) war in allen drei Kategorien deutlich besser als Gruppe I. (VO_{2max} 43,3 vs. 31,3 ml/min/kg, LF 162,4% vs. 117,2% und P_{max} 236 vs. 177 Watt). Es konnte somit bestätigt werden, dass sich die sportlich aktive Gruppe auch hinsichtlich der gemessenen Leistungsfähigkeit von der noch inaktiven Gruppe unterschied. Der durchgeführte Freizeitsport war trainingswirksam.

Bessere körperliche Leistungsfähigkeit bietet aber nicht nur den Vorteil des besseren Trainingszustandes an sich, sondern ist mit niedrigerer Sterblichkeit und geringerer Wahrscheinlichkeit, an vielen Lifestyle Erkrankungen zu erkranken assoziiert. (4,6,19,20) Schlechte Ausdauerleistungsfähigkeit wird in einer

prospektiven, beobachtenden Studie von Wei et al (21) als unabhängiger Risikofaktor für vorzeitige Sterblichkeit aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und anderen Ursachen, mit ähnlicher Auswirkung (gemessen als Relatives Risiko) wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder Bluthochdruck gesehen. Die bessere körperliche Leistungsfähigkeit kann als gesundheitsrelevanter Parameter der Studienhypothese 1 gesehen werden, die auch in dieser Hinsicht bestätigt werden kann.

4.1.3. Metabolomics

Als Metabolomics bezeichnet man die systematische Untersuchung aller Stoffwechselprodukte (Metaboliten; kleine Moleküle mit einer Größe von unter 1500 DA (Dalton) wie Kohlenhydrate, Aminosäuren, Nukleotide, organische Säuren und Fette) in einer Probe (z.B.: Blut, Urin, Schweiß, Gewebe etc.). Meistens geschieht dies mittels Massenspektrometrie. (9) Aus den auf diese Weise bestimmten Metaboliten können Rückschlüsse auf die beteiligten Stoffwechselwege und auch auf die zugrunde liegenden Gene gezogen werden. Der dazugehörige Begriff des Metaboloms beschreibt die Gesamtheit aller Stoffwechselwege in einer Zelle. Er wurde analog zu Genom und Proteom geschaffen, mit denen das Metabolom in Wechselwirkung steht. Das Metabolom wird also sowohl von den genetischen Voraussetzungen als auch von diversen Umwelteinflüssen beeinflusst und dessen Erforschung sieht sich derzeit steigender Beliebtheit ausgesetzt. (10) Zurzeit geht man davon aus, dass es etwa 110.000 Stoffwechselprodukte und 46.000 dazugehörige Stoffwechselwege gibt. (9)

Kelly et al sehen Metabolomics als ideal geeignet, um die vielfältigen Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf Stoffwechsel, Leistungsfähigkeit und Trainingszustand zu untersuchen. (8)

Die „Pathway Enrichment Analysis“ konnte insgesamt 36 Pathways aus den Rohdaten analysieren, von denen sich aber nur 2, nämlich „D-Amino Acid Metabolism“ (p-Wert 0,027) und „Sphingolipid Metabolism“ (p-Wert 0,027), signifikant zwischen Gruppe I und K unterschieden.

Beide Pathways waren von metaboanalyst.ca jedoch mit einem Pathway-Impact von 0 versehen. Dieser Wert stellt einen Zusammenhang zwischen der

analysierten Substanz, die Teil des Pathways ist, und ihrer Wichtigkeit, sowie ihrer Position innerhalb dieses Pathways her. Wenn ein analysierter Metabolit eine zentrale Rolle in einem Stoffwechselweg einnimmt, so wird der Impact in der „Pathway Enrichment Analysis“ (die auf der Grundlage der Konzentration dieser Substanz erstellt wurde) einen höheren Wert annehmen. Umgekehrt wird er bei einem Nebenprodukt des Stoffwechselwegs, das häufig im Körper vorkommt, einen niedrigeren Wert annehmen.

Einzelne Stoffe (D-Aspartat und D-Serin) des „D-Amino Acid Metabolism“ wurden in anderen Arbeiten zum einen mit neurologischen Krankheitsbildern, die mit dem NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat) zusammenhängen, und zum anderen mit der Regulation von Neurogenese und endokrinen Funktionen in Verbindung gebracht. (22,23)

Der „Sphingolipid Metabolism“ ist beteiligt an Zellteilung, -differenzierung und Apoptose. Sphingolipide werden als Schlüsselmoleküle für einige pathophysiologische Prozesse gesehen. Eine Beteiligung wurde bei Diabetes, Alzheimer und dem hepatozellulären Karzinom nachgewiesen. (24)

SPHINGOLIPID METABOLISM

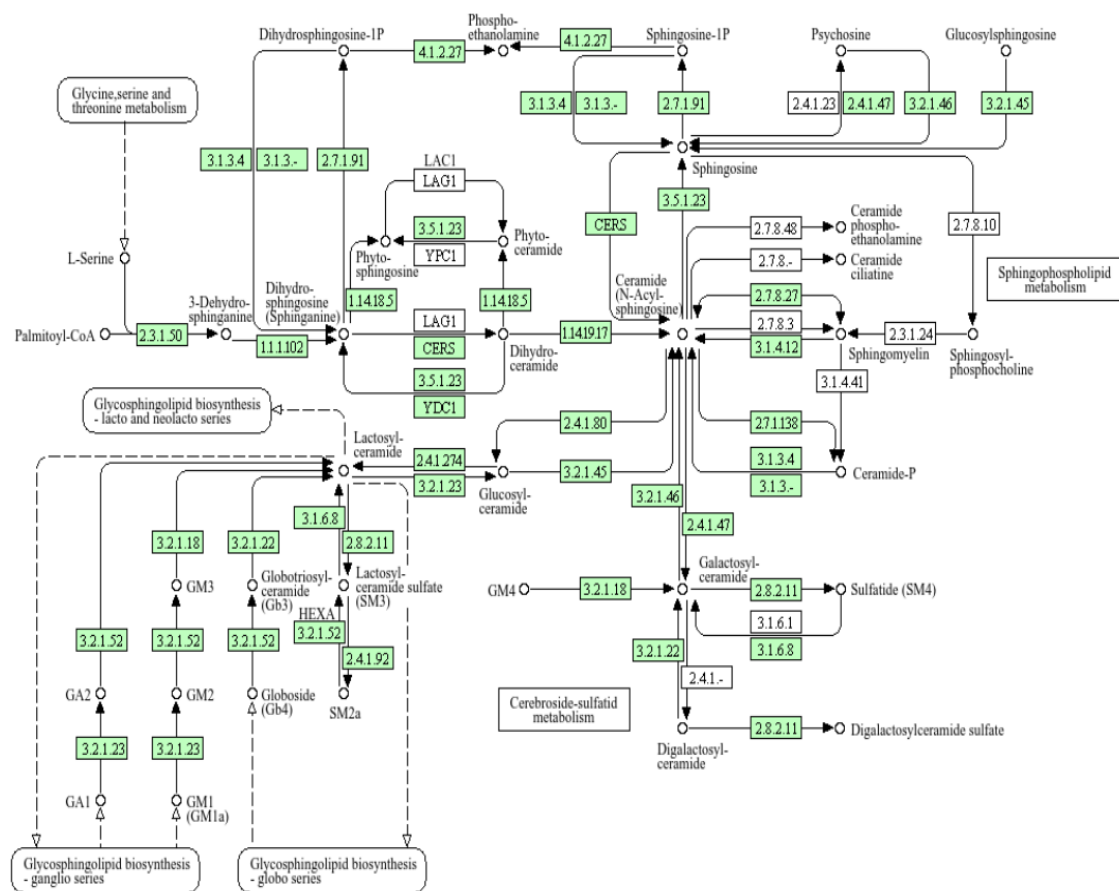


Abbildung 6: Überblick über den Sphingolipid Metabolismus, KEGG-Datenbank, <https://www.genome.jp/pathway/hsa00600>

Um diese Zusammenhänge genauer zu untersuchen oder herauszufinden, ob der Unterschied mit sportlicher Aktivität in Verbindung steht, müsste in weiteren Arbeiten eine targeted Metabolomics Analyse mit Fokus auf den D-Aminosäure-Stoffwechsel und Sphingolipid-Stoffwechsel durchgeführt werden.

4.2. Veränderungen nach dem Interventionszeitraum von 6 Monaten (Studienhypothese 2)

4.2.1. Umsetzung der Vorgaben

9 Studienteilnehmer*innen aus den beiden Interventionsgruppen konnten die Vorgaben zu weniger als 50% umsetzen und wurden deshalb in der Auswertung der Abschlussuntersuchung nicht berücksichtigt.

Kontrolliert wurde die Umsetzung der Vorgaben durch stichprobenartiges Durchsehen der Aufzeichnungen der „Bike Citizens App“ sowie durch Kontrolle der aufgezeichneten Herzfrequenzdaten der leihweise an Teilnehmer*innen der Gruppe I₂ vergebenen Sportuhren. So konnte die Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit eindeutig in Zusammenhang mit dem durchgeführten Training gebracht werden.

Von insgesamt 11 Personen in der Gruppe I₁ wurde eine Person zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung als „non-compliant“ definiert. Zur Abschlussuntersuchung sind jedoch nur 64,7% der Teilnehmer*innen (ursprünglich 17) erschienen, von denen hielten sich dementsprechend etwa 90% an die Vorgaben der Intervention.

In der Gruppe I₂ war die Drop-out Rate geringer, es erschienen hier 79,4% also 27 der 34 Teilnehmer*innen zur Abschlussuntersuchung. Allerdings konnten davon nur 19 Personen, also etwa 70%, ihre geforderten Vorgaben des Trainingsplans zu mehr als 50% umsetzen.

Die häufigsten Gründe, warum die Vorgaben nicht umgesetzt werden konnten, wurden bei den Teilnehmer*innen erfragt. An erster Stelle wurden Infekte genannt, durch die eine Trainingspause notwendig wurde und die zum Teil lange Rekonvaleszenzzeiten nach sich zogen.

Weitere Gründe für ein Nicht-umsetzen der Trainingsmaßnahmen waren kleinere Verletzungen, Arbeitsplatzwechsel, Aufstockung des Beschäftigungsausmaßes und damit verbunden weniger Zeit zum Trainieren sowie private Gründe.

4.2.2. Leistungsfähigkeit und Stoffwechselprofil

Regelmäßige körperliche Aktivität kann dazu beitragen, dass sich das Lipidprofil im Vergleich zu inaktiven Personen verbessert (geringerer Spiegel von LDL Cholesterin und Triglyceriden sowie höhere Spiegel von HDL Cholesterin) (3,14)

Die erwartete, signifikante Verbesserung des Lipidprofils konnte im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nicht nachgewiesen werden, die Studienhypothese 2 konnte somit in dieser Hinsicht nicht bestätigt werden.

Die durch Sport (Lifestyle Maßnahme) erreichbare Veränderung im Lipidprofil ist auch in anderen Studien nicht besonders stark ausgefallen, deutlich mehr Veränderung zeigt sich durch die Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten oder eine starke Umstellung der Ernährung. (3)

In einem Review von Mann et al (14) wurde in den meisten Studien, die eindeutig positive Effekte von Sport auf das Lipidprofil nachweisen konnten, mit höheren Intensitäten, zum Beispiel HIIT (High Intensity Interval Training), und/oder höheren Umfängen (gemessen als Gesamtenergieverbrauch oder Trainingszeit) gearbeitet. Ein weiterer Faktor für das Fehlen signifikanter Ergebnisse könnte auch die (nach Ausschließen von Drop-outs und der als „non-compliant“ definierten Personen) doch eher geringe Stichprobenzahl in den Interventionsgruppen sein. Ebenfalls in dem Review von Mann et al (14) war zu erkennen, dass die meisten Studien die einen eindeutigen Effekt nachweisen konnten, mit größeren Teilnahmezahlen durchgeführt wurden.

In der vorliegenden Studie wurden außerdem nicht wie bei anderen Arbeiten (16) gezielt Teilnehmer*innen mit bereits bestehender Hyperlipidämie ausgesucht, sondern die Teilnehmer*innen konnten, wie oben beschrieben, aus eigener Motivation mitmachen. Viele Teilnehmer*innen starteten mit Lipidwerten in die Studie, die bereits zu Beginn im Normbereich lagen, nur bei wenigen wurden pathologisch erhöhte Werte festgestellt.

Durch die Intervention mittels Trainingsplan oder Fahrradfahren war zu erwarten, dass es in den Gruppen I₁ und I₂ zu einer, in der Spiroergometrie messbaren, Leistungssteigerung gegenüber der Gruppe K kommt. (12,17,18) Gruppe K sollte auf etwa gleichem Niveau bleiben (Studienhypothese 2).

In der Abschlussuntersuchung kam es in beiden Interventionsgruppen zu einer

signifikanten (mit Ausnahme von VO_{2max} in Gruppe I₁ – p-Wert 0,059)

Verbesserung von den drei Parametern P_{max} , LF (%) und VO_{2max} (Gruppe I₁: P_{max} +13,6 W, LF +10,1%, VO_{2max} +2,05 ml/kg/min) (Gruppe I₂ P_{max} +10,4 W, LF + 8,8%, VO_{2max} +1,8 ml/kg/min; angegeben jeweils der Median)

Dies zeigt eindeutig die Wirksamkeit von regelmäßigem, strukturiertem Ausdauertraining als Intervention in Gruppe I₂ auf die hier gemessenen maximalen Leistungsparameter, wie schon häufig in der Literatur beschrieben und weitgehend bekannt. (2,4,12,17,18)

Der positive Trainingseffekt in der „Bike2Work“-Gruppe (Gruppe I₁) fiel in der Abschlussuntersuchung im Vergleich mindestens gleichwertig aus wie bei jenen Teilnehmer*innen (Gruppe I₂), die mit einem strukturierten Trainingsplan trainierten. Im Mittelwert und Median war der gemessenen Leistungszuwachs bei Gruppe I₁ sogar etwas höher als bei Gruppe I₂. Die „Bike2Work“-Intervention hatte also den gleichen Effekt wie der individuelle Trainingsplan. Wenn der nachgewiesene Zusammenhang zwischen gemessener Fitness und Gesundheit/Krankheitsprävention/Mortalitätsreduktion miteinbezogen wird (2,4,7,19,25), lässt sich feststellen, dass das „Bike2Work“-Programm (Gruppe I₁) zur betrieblichen Gesundheitsförderung den erwünschten positiven Effekt auf die Gesundheit und Leistungsfähigkeit der Mitarbeiter*innen haben wird.

Dieser direkte Vergleich zwischen einem strukturierten Trainingsplan und dem Radfahren zur Arbeit, bezogen auf den Leistungszuwachs, wurde bisher noch nicht durchgeführt. Eine ähnlich aufgebaute, norwegische Studie konnte ein ähnliches Ergebnis eines „Bike2Work“-Programmes, bezüglich der Leistungsfähigkeit (VO_{2max} +15%) zeigen, allerdings ohne Kontrollgruppe und ohne zu vergleichen, was ein strukturierter Trainingsplan im gleichen Zeitraum bewirken kann.(26) Zusätzlich wurde in jener Arbeit nach einem Jahr auch noch eine Steigerung des HDL-Cholesterins um 15,3% nachgewiesen. Analog zu dieser Studie von Tjelta et al (26) könnten die Teilnehmer*innen der Gruppe I₁ (Bike2Work) am hier vorliegenden Projekt ebenfalls nach einem Jahr wiederbestellt werden, um die Dynamik bei den Parametern des Fettstoffwechsels erneut zu prüfen.

Es kann also festgestellt werden, dass der indirekt bestimmte gesundheitliche Vorteil, schon alleine durch das Radfahren in die Arbeit erreicht werden konnte und nicht unbedingt mit strukturiertem Training erzielt werden muss.

Von Ekelund et al wurde bereits festgestellt, dass es, um die Nachteile eines generellen „sedentary lifestyle“ vollständig auszugleichen, sehr großer Umfänge an Sport bedarf. Eine andere Arbeit kam jedoch zu dem Ergebnis, dass bereits ein wenig Bewegung (z.B. 15 Minuten täglich) in Bezug auf frühzeitige Mortalität zumindest besser ist als gar keine Bewegung.(19) So kann man den Weg in die Arbeit bereits nutzen und einen Vorteil, bezogen auf den Gesamtumfang an gesundheitswirksamer körperlicher Aktivität, erreichen. (27)

In der Kontrollgruppe K wurde eine leichte, signifikante Abnahme der erhobenen maximalen Leistungsparameter festgestellt. Die absolute, maximal erreichte Leistung nahm im Median um 8 Watt ab, die relative Leistungsfähigkeit sank im Median um 6,6% und die VO_{2max} war bei der Abschlussuntersuchung um 1,8 ml/kg/min niedriger als zuvor (p-Wert jeweils <0,001).

Eine Erklärung für diese leichte Abnahme findet sich darin, dass viele Teilnehmer*innen angaben, im Beobachtungszeitraum von viralen Infekten (v.a. Covid-19 Infektionen im Herbst/Winter 2022) geschwächt worden zu sein. Dadurch wurden erzwungenermaßen Trainingspausen eingelegt, die eine leichte Abnahme der Leistungsfähigkeit von zuvor überdurchschnittlich hohem Niveau erklären können.

Die Teilnehmer*innen wurden zum Abschlusszeitpunkt befragt, ob sie in den vorhergehenden 6 Monaten an Covid-19 erkrankt waren. In Gruppe I traf dies auf 62% der Teilnehmer*innen zu, in Gruppe K auf 73%.

Die häufigeren Covid-Infektionen haben zu einer erzwungenen Pausierung der sportlichen Aktivität geführt und können somit die Abnahme der Leistungsfähigkeit in Gruppe K erklären. Vor diesem Hintergrund ist der Leistungszuwachs in den beiden Interventionsgruppen noch besser zu werten, weil auch in diesen Gruppen einige Infekte zu verzeichnen waren, es aber trotz derer zu einer signifikanten Leistungssteigerung gekommen war.

4.2.3. Metabolomics

Die „Pathway enrichment Analysis“ wurde nach dem Interventionszeitraum erneut durchgeführt. Es zeigten sich 25 Pathways, die einen signifikanten Unterschied

zwischen Gruppe I und Gruppe K aufwiesen. Der Großteil hatte einen geringen Impact Factor.

Einige Pathways waren sowohl signifikant verändert als auch mit einem Impact Factor größer als 0,4 versehen, diese waren:

„Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis“, p Wert <0,01, Impact 1,00

„Phenylalanine metabolism“, p Wert <0,01, Impact 0,62

„Taurine and hypotaurine metabolism“, p-Wert <0,01, Impact 0,43

„Glycine, serine and threonine metabolism“ p-Wert 0,009, Impact 0,46

„Arginine biosynthesis“ p Wert 0,017, Impact 0,43

Für die Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin (Endprodukte des Pathways Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis) wurde ein, zunächst nicht zwingend kausaler, Zusammenhang mit metabolischem Syndrom und pathologischen Nüchtern-glucose-Werten festgestellt. (28)

Für „Taurine and hypotaurine metabolism“ sowie „Glycine, serine and threonine metabolism“ in Zusammenhang mit Ausdauersport konnten in der Literatur noch keine genaueren Analysen gefunden werden als die hier vorliegende. Gut beschrieben ist bisher jedoch eine allgemeine Veränderung im Aminosäurestoffwechsel und in den Plasmakonzentrationen verschiedener Aminosäuren nach dem Beginn von regelmäßigem sportlichen Training. (29) Dies entsteht im Rahmen der körperlichen Anpassungsreaktion. (17) Es lässt sich also vermuten, dass die Veränderungen in diesen Pathways durch die körperliche Aktivität verursacht sein könnten.

Um die Auswirkungen von und die Zusammenhänge mit der Intervention über den gewählten Zeitraum genauer darzustellen, sollte in weiteren Arbeiten mit einer targeted Metabolomics Analyse ein quantitativer Vergleich zwischen den hier dargestellten Pathways und Metaboliten angestellt werden. Vor allem die signifikant veränderten Pathways, die oben beschrieben wurden, könnten hier von Interesse sein. Eventuell lassen sich neue Erkenntnisse zu den Pathways des Aminosäurestoffwechsels gewinnen. Man könnte so auch die Zusammenhänge zwischen der Trainingsintervention und den Veränderungen auf Stoffwechselebene besser nachvollziehen.

4.3. Limitationen

Eine Einschränkung dieser Studie ist die Teilnehmerzahl in den Interventionsgruppen. Diese war durch non-Compliance und unvorhergesehene Änderungen seitens der Teilnehmer*innen bedingt und konnte nicht verhindert werden. Durch die relativ kleinen Gruppen I_1 und I_2 lassen sich einige statistische Zusammenhänge nicht optimal darstellen.

Ein weiterer Punkt betrifft die Auswertung der Metabolomics-Daten. Aus technischen Gründen war kein Vorher-Nachher Vergleich möglich, wie er bei den anderen Labordaten erfolgt ist. Der Vergleich und die Auswertung der Daten von Lipiden und Metabolomics erfolgten somit nicht ganz einheitlich. Allerdings lässt sich durch die Gegenüberstellung der Pathway-Analyse feststellen, dass es im Metabolom Unterschiede gibt, die noch genauer untersucht werden sollten. Dafür wäre ohnehin eine weitere Analyse, am besten mit einem targeted Metabolomics Verfahren, nötig.

Durch eine, über alle Teilnehmer*innen hinweg, relativ hohe Anzahl an respiratorischen Infekten (z.B. Covid-19) während des Interventionszeitraumes, war es leider nicht allen Teilnehmer*innen möglich, das gewünschte Trainingspensum so durchzuführen wie geplant. Wegen der dadurch erzwungenen Pausen war die Kontinuität im Training nicht so gegeben wie theoretisch vorgesehen. Es ist aber zu beachten, dass auch die Teilnehmer*innen aus der Kontrollgruppe in etwa gleich häufig von Infekten betroffen waren.

4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Es lässt sich feststellen, dass es zwischen sportlich inaktiven Personen und einer aktiven Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied hinsichtlich körperlicher Leistungsfähigkeit, Körperfettanteil sowie im Lipidprofil gibt. Die maximal erreichte Ergometerleistung war in der Kontrollgruppe signifikant besser als in der sportlich inaktiven Gruppe.

Triglyceride, LDL und auch Gesamtcholesterin waren in der Kontrollgruppe signifikant niedriger und das HDL signifikant höher als in der Interventionsgruppe. Dies lässt sich zusammenfassend als wesentlich günstigeres Fettstoffwechselprofil beschreiben.

Nach der Intervention über einen Zeitraum von 6 Monaten war die körperliche Leistungsfähigkeit in den beiden Interventionsgruppen signifikant gebessert. Dabei fiel die Steigerung der Leistungsfähigkeit in beiden Interventionsgruppen gleich stark aus, es machte keinen Unterschied, ob die Teilnehmer*innen strukturiert nach einem individuellen Trainingsplan trainierten oder ob sie „nur“ den täglichen Arbeitsweg mit dem Rad zurücklegten.

Im Lipidprofil sowie im Blutzucker Profil (Nüchtern Glucose, HbA1c) ließen sich in diesem Zeitraum in keiner der beiden Interventionsgruppen signifikante Veränderungen feststellen.

In der Metabolomics-Analyse zeigten in der Eingangsuntersuchung zwei Pathways (D-Aminosäure-Metabolismus sowie Sphingolipid Metabolismus) einen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Für diese wurde ein möglicher Zusammenhang mit Neurogenese, neurologischen Krankheitsbildern und Tumorerkrankungen in der vorhandenen Literatur beschrieben.

In der Abschlussuntersuchung waren mehrere Pathways signifikant verändert. Diese betrafen vor allem den Aminosäure-Stoffwechsel, wie z.B. Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan Biosynthese und Taurin und Hypotaurin Metabolismus.

Um die genaue Bedeutung dieser Veränderungen auf Metabolom-Ebene zu klären, sollte eine targeted Metabolomics Analyse durchgeführt werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet Lond Engl.* 2012 Jul 21;380(9838):294–305.
2. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 1989 Nov 3;262(17):2395–401.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 Oct 14;37(39):2999–3058.
4. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44399>
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2023 Sep 28]. 280 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/148114>
6. Löllgen H. Bedeutung und Evidenz der körperlichen Aktivität zur Prävention und Therapie von Erkrankungen [Importance and evidence of regular physical activity for prevention and treatment of diseases]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Oct;138(44):2253–9.
7. Carrard J, Guerini C, Appenzeller-Herzog C, Infanger D, Königstein K, Streese L, et al. The Metabolic Signature of Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review. *Sports Med.* 2022 Mar;52(3):527–46.
8. Kelly RS, Kelly MP, Kelly P. Metabolomics, physical activity, exercise and health: A review of the current evidence. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2020 Dec;1866(12):165936.
9. Khoramipour K, Sandbakk Ø, Keshteli AH, Gaeini AA, Wishart DS, Chamari K. Metabolomics in Exercise and Sports: A Systematic Review. *Sports Med.* 2022 Mar;52(3):547–83.
10. Skrabal F, Pichler GP, Gratze G, Holler A. Adding “hemodynamic and fluid leads” to the ECG. Part I: The electrical estimation of BNP, chronic heart failure (CHF) and extracellular fluid (ECF) accumulation. *Med Eng Phys.* 2014 Jul;36(7):896–904.
11. Skrabal F, Pichler GP, Penatzer M, Steinbichl J, Hanserl AK, Leis A, et al. The Combyn™ ECG: Adding haemodynamic and fluid leads for the ECG. Part II: Prediction of total body water (TBW), extracellular fluid (ECF), ECF overload, fat mass (FM) and “dry” appendicular muscle mass (AppMM). *Med Eng Phys.* 2017 Jun;44:44–52.

12. Haber P. Leitfaden zur medizinischen Trainingsberatung: Rehabilitation bis Leistungssport. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Berlin; 2018.
13. The Emerging Risk Factors Collaboration*. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA*. 2009 Nov 11;302(18):1993.
14. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential Effects of Aerobic Exercise, Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Cholesterol and the Lipid Profile: Review, Synthesis and Recommendations. *Sports Med*. 2014 Feb;44(2):211–21.
15. Herold G. Innere Medizin 2020. Köln: Gerd Herold; 2020.
16. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002 Nov 7;347(19):1483–92.
17. Wonisch M, Hofmann P, Förster H, Hörtnagl H, Ledl-Kurkowski E, Pokan R, et al., editors. *Kompandium der Sportmedizin: Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie*. 2. Auflage. Wien: Springer; 2017.
18. Viru A. *Adaptation in sports training*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1995.
19. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2011 Oct;378(9798):1244–53.
20. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington De Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure Time Physical Activity and Mortality: A Detailed Pooled Analysis of the Dose-Response Relationship. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun 1;175(6):959.
21. Wei M. Relationship Between Low Cardiorespiratory Fitness and Mortality in Normal-Weight, Overweight, and Obese Men. *JAMA*. 1999 Oct 27;282(16):1547.
22. Bastings JAJ, Van Eijk HM, Olde Damink SW, Rensen SS. d-amino Acids in Health and Disease: A Focus on Cancer. *Nutrients*. 2019 Sep 12;11(9):2205.
23. Genchi G. An overview on d-amino acids. *Amino Acids*. 2017 Sep;49(9):1521–33.
24. Pralhada Rao R, Vaidyanathan N, Rengasamy M, Mammen Oommen A, Somaiya N, Jagannath MR. Sphingolipid Metabolic Pathway: An Overview of Major Roles Played in Human Diseases. *J Lipids*. 2013;2013:1–12.
25. Bjarnason-Wehrens B, Predel HG. ‘Stand up’ for a healthy lifestyle. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 May;25(7):755–7.
26. Tjelta L, Kvåle O, Dyrstad S. Helseeffekter av sykling til og fra jobb. *Tidsskr Den Nor Legeforening Health Eff Cycl Work*. 2010;130(12):1246–9.

27. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *The Lancet*. 2016 Sep;388(10051):1302–10.
28. Bloomgarden Z. Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? *J Diabetes*. 2018 May;10(5):350–2.
29. Jaguri A, Al Thani AA, Elrayess MA. Exercise Metabolome: Insights for Health and Performance. *Metabolites*. 2023 May 26;13(6):694.