

Article

Como Tratar el Sedentarismo (Factor de Riesgo Coronario Mayor) en la Prevención Primaria y Secundaria de la Enfermedad Cardiovascular, Revisión del Consenso Nacional de Prevención del Comité de Cardiología del Ejercicio y Rehabilitación Cardíaca de la Federación Argentina de Cardiología

Dr. Alejandro Gómez Monroy

RESUMEN

En este artículo el Dr. Gómez Monroy (co autor de las Guías del tratamiento del Sedentarismo y RHCV de la Federación Argentina de Cardiología, revisa todos los aspectos que hacen a las clasificaciones y estrategias de manejo del ejercicio en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. En las últimas décadas numerosos trabajos científicos fueron llevados a cabo con el objetivo de determinar la relación entre el sedentarismo, la actividad física y la salud cardiovascular. Dichos trabajos científicos han demostrado que las personas más activas así como aquellas con entrenamiento físico desarrollan menos enfermedad coronaria que los individuos sedentarios, y además, cuando esta se presenta, en las personas entrenadas ocurre más tardíamente y tiende a ser menos severa.

Palabras Clave: Sedentarismo, Ejercicio, Rehabilitación Cardíaca, Estratificación de Riesgo, Corazón, Factores de Riesgo, Guías de la FAC

INTRODUCCION

En las últimas décadas numerosos trabajos científicos fueron llevados a cabo con el objetivo de determinar la relación entre el sedentarismo, la actividad física y la salud cardiovascular.

Dichos trabajos científicos han demostrado que las personas más activas así como aquellas con entrenamiento físico desarrollan menos enfermedad coronaria que los individuos sedentarios, y además, cuando esta se presenta, en las personas entrenadas ocurre más tardíamente y tiende a ser menos severa. (1,2,3)

Si bien el sedentarismo no es considerado una enfermedad, este hábito se lo ha ligado a una mayor incidencia de distintas enfermedades.

En lo referente a la cardiología, desde el año 1992 la American Heart Association (AHA) lo ha incluido en la lista de factores de riesgo (FR) MAYORES junto al tabaquismo, las dislipidemias, la hipertensión arterial, la diabetes y la obesidad, siendo además un factor PREDISPONENTE para el desarrollo de los demás FR. (4,5,6,7)

El objetivo de esta revisión es resumir las evidencias existentes del sedentarismo sobre la salud y su tratamiento por medio de la actividad física en la prevención primaria y secundaria de las cardiopatías, además proveer herramientas claras a los profesionales de la salud para la prescripción de programas de entrenamiento físico a todos sus alumnos y pacientes.

DEFINICION

Etimológicamente la palabra sedentarismo deriva de “sedente” que significa estar sentado, para la medicina, sedentarismo se traduce como la actividad física nula o insuficiente para la salud.

Desde el punto de vista técnico se considera que un individuo es sedentario cuando gasta menos del 10% de su consumo calórico diario, como consecuencia de una actividad física de intensidad moderada o alta, es decir, utilizando, al menos, de cuatro a seis equivalentes metabólicos basales.

En individuos sanos puede considerarse sedentarios a aquellos que no realizan como mínimo 30 minutos de caminata diaria “a paso vivo” de 5 a 7 días por semana o el equivalente en consumo calórico diario, producto de cualquier otra actividad física. (8)

PREVALENCIA

Desde la revolución industrial hasta nuestros días el número de personas que tienen un hábito de vida sedentario se ha incrementado enormemente, en la actualidad varios estudios desarrollados en nuestro país y en exterior (PPPI-FAC, VARIG LP, BRFS-AHA) muestran una prevalencia del 75 al 80 % de sedentarismo entre la población general observándose un marcado incremento en etapas tempranas de la vida (niños y adolescentes).

El estilo de vida sedentario en estos grupos es realmente preocupante, ya que generara un incremento significativo de las cifras de enfermos cardiovasculares en las próximas décadas. (9,10,11)

EFFECTOS DEL EJERCICIO FISICO

El sedentarismo es tratable por medio de la “actividad física” realizada por medio del “ejercicio físico” desarrollado a una intensidad y cantidad (interpretada como dosis) apropiada para lograr un estado de “fitness físico” (buen estado físico) que garantice los cambios metabólicos y físicos apropiados para cada persona en particular.

Definimos “actividad física” a todo movimiento corporal producido por el sistema muscular que resulte en un gasto de energía mayor que el de reposo, “ejercicio físico” es un tipo de actividad física que es planeado, estructurado, repetitivo y tiene como objetivo recuperar, mejorar y/o mantener, el “fitness físico” que es el estado en el cual el individuo logra un apropiado estado cardiorrespiratorio, muscular, articular, de composición corporal y metabólico. (12)

El entrenamiento físico regular genera modificaciones en el sistema cardiovascular de tipo central (disminución de la

frecuencia cardiaca y aumento de el volumen sistólico) y periféricas (a nivel muscular, con aumento en el número y tamaño de mitocondrias, incremento de la densidad capilar y actividad de enzimas oxidativas etc.) con un mejor aprovechamiento del O₂ a nivel celular, lo cual genera mayor diferencia arteriovenosa de O₂ llevando a un aumento del consumo de O₂ máximo.

Previene el desarrollo de la HTA, y disminuye en 8 a 10 mmHg los valores de TA sistólica y diastólica en pacientes hipertensos, incluso puede hacer disminuir la hipertrofia del VI secundaria a la HTA. (20)

El efecto sobre el sobrepeso y la obesidad depende de la intensidad y frecuencia del ejercicio y se ve incrementado cuando el mismo se acompaña con restricción calórica, también tiene efecto sobre la distribución y composición de la grasa corporal.

El ejercicio físico, retrasa la aparición de la DBT TII y aumenta la sensibilidad a la insulina. Los datos en relación al perfil lipídico son variados existiendo consenso en su capacidad para aumentar el HDL en 6 a 8 %, y disminuir en forma variable los triglicéridos, el Colesterol total y el LDL disminuyen solo si se acompaña con una apropiada dieta hipograsa. (21, 22)

También presenta efectos favorables sobre el sistema fibrinolítico, reduciendo el nivel de fibrinógeno plasmático, incrementando el activador tisular del plasminógeno y disminuyendo el inhibidor del activador del plasminógeno.

Si bien el ejercicio físico agudo aumenta la adhesividad plaquetaria, este efecto adverso es revertido cuando el ejercicio se practica en forma regular y a moderada intensidad, logrando una marcada disminución de la actividad plaquetaria. (23)

La función autonómica también se ve beneficiada aumentando el tono parasimpático y mejorando la variabilidad de la frecuencia cardiaca, disminuyendo la probabilidad de arritmias graves y desplazando el umbral isquémico a un nivel de esfuerzo mayor a carga submáxima en pacientes coronarios. (24)

El ejercicio físico actúa también en el endotelio, su acción sobre la disfunción endotelial, tiene una importancia capital, dado que podría llegar a modificar la génesis como así también la forma de evolución de la cardiopatía isquémica. (25)

Modificando los factores de riesgo coronario, el ejercicio físico, ejerce un efecto indirecto mejorando la disfunción endotelial, pero esta acción se ve aun aumentada cuando, como consecuencia del mismo, se incrementa el flujo sanguíneo, generando una fricción de rozamiento sobre la membrana endotelial (Shear Stress), esta acción directa produce un aumento de la velocidad de ingreso de la L-Arginina (precursor del Oxido Nítrico) a la célula endotelial, estimula también la transcripción genética de la enzima oxido nítrico sintetasa endotelial e inhibe sus antagonistas, esto aumenta la producción de ON que a su vez estimula la liberación de la enzima superóxido dismutasa extracelular, quien se encarga de neutralizar las especies oxidativas reactivas (ROS), de tal forma que impide la oxidación del LDL y se inhibe la aparición en la superficie endotelial de las VCAM e ICAM, desarticulando, de este modo, el inicio del proceso inflamatorio del endotelio, con la consecuente disminución del nivel de citoquinas e interleuquinas proaterogénicas, generando el descenso de los reactantes de fase aguda circulantes, como por ejemplo la proteína c reactiva.

Este último efecto directo sobre el endotelio, solo se presenta cuando la intensidad del ejercicio es moderada, ya que la alta intensidad puede generar, en pacientes coronarios, efectos oxidantes negativos, estimulando la acción de los radicales libres, que superen la capacidad neutralizadora enzimática de las células musculares lisas.

La mejora de la función endotelial tiene su máxima expresión en la vasodilatación de las arterias de conductancia (arterias coronarias), pero el aumento del metabolismo del músculo cardíaco, como consecuencia del ejercicio físico, conlleva un marcado incremento en la producción de adenosina, que por ser el principal vasodilatador de los vasos de resistencia miocárdicos (capilares) aumenta significativamente el flujo en la micro circulación miocárdica disminuyendo la isquemia, aun sin demostrar reducción del nivel de obstrucción coronaria.

Otras de las acciones del ejercicio físico aplicado en pacientes cardiovasculares son, la mejoría del "humor" con disminución de la incidencia de síntomas de depresión, el incremento de la capacidad funcional, la autosuficiencia, la auto percepción de salud, la disminución de la morbi-mortalidad y finalmente una mejora significativa en la calidad de vida, complejo constructo multifactorial individual, familiar y social enormemente valorado por quien ha sufrido un evento cardiovascular. (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34)

ESTRATIFICACION DE RIESGO Y TRATAMIENTO

Prescripción

Todo ejercicio físico, incluso hasta los de más leves intensidad, son mejores que el sedentarismo, pero para lograr efectos

significativos sobre la salud, los estudios de grandes grupos poblacionales nos indican la necesidad de alcanzar un gasto calórico semanal de entre 700 a 3.000 Kcal. de actividad física. El nivel de intensidad, absoluta o relativa, debe ser considerado según el grupo poblacional al que este dirigido, por lo tanto inicialmente debemos realizar una adecuada estratificación de riesgo, para lo cual recomendamos seguir los lineamientos de la AHA para personas sedentarias con o sin enfermedad cardiovascular que los divide en cuatro clases: (13,14,15)

Clasificación de la Asociación Americana del Corazón

Clase A. Individuos asintomáticos sin evidencia de riesgo mayor. Son los menores de 40 años sin enfermedad o factor de riesgo importante, o los mayores de 40 años con ergometrías negativas.

Clase B. Enfermos cardiovasculares estables. Pacientes con infarto de miocardio, angina estable, asintomáticos con pruebas ergométricas anormales o coronariografías anormales, en condición estable. Pacientes con patologías valvulares, congénitas o miocardiopatías que se encuentran estables. Suelen requerir tener clase I ó II de la NYHA (New York Heart Association) o capacidad de ejercicio mayor de 6 Mets, con aumento apropiado de la TA sistólica durante el esfuerzo, en ausencia de arritmia ventricular por ejercicio.

Clase C. Riesgo moderado a alto de complicaciones por ejercicio y/o incapacidad de autorregular la actividad o de comprender el nivel de actividad. Pacientes con condición más grave, NYHA III y IV, capacidad menor de 6 Mets, con cambios ST en esfuerzo o angor de esfuerzo, o caídas de la TA sistólica en el esfuerzo.

Clase D. Enfermos inestables con restricción de la actividad. (16)

Sobre la base de esta clasificación, con fines prácticos hemos dividido la prescripción en tres niveles de acción:

Nivel de acción I (Clase A / prevención primaria): No requieren monitoreo del ECG ni supervisión médica.

Recomendación:

Caminar a paso vivo (velocidad de 4,5 a 6 Km/h) por lo menos 30 minutos de cinco a siete días por semana, con un gasto calórico semanal de 600 a 1200 Kcal. esto puede ser suficiente para lograr un apropiado nivel de fitness físico con efectos cardiovasculares preventivos. (17)

Nivel de acción II (Pacientes de alto riesgo, pero sin cardiopatía demostrada): Se recomienda su ingreso a un programa de rehabilitación cardiovascular por un tiempo limitado (tres meses) dependiendo de la evolución, continuando luego la actividad física con autocontrol por parte del paciente e instrucción conductual periódica del medico de cabecera.

Nivel de acción II (RHCV)				
Tipo	Duración	Frecuencia	Intensidad	Tiempo
Dinámico+++estático+	60 min.	3 días por Sem.	85 % FCMx.	3 Meses

Nivel de acción III (Clases B y C prevención secundaria / RHCV): este nivel requiere una prescripción individualizada de ejercicios basados en las características clínicas del paciente, su riesgo global, los resultados de las pruebas funcionales y los objetivos a alcanzar.

Recomendación: Se iniciará el entrenamiento en un **programa de rehabilitación cardiovascular (RCVC) integral supervisada***. (18)

Dado que se trata de pacientes con mayor riesgo de eventos, debemos considerar otros aspectos de la actividad que condicionaran los resultados finales como el tipo de ejercicio, la duración, la frecuencia, la intensidad, el tiempo de duración del programa y la progresión.

Tipo: se recomienda ejercicios de tipo aeróbicos, preferentemente dinámico (75 a 80% isotónico), minimamente estático (20 a 25% isométrico), esto se logra mediante entrenamiento con bicicletas fijas, cintas caminadoras, remos y con mancuernas de 1 a 2 Kg. etc.

Duración: comenzar con 20 minutos, tratando de alcanzar a 60 minutos por sesión.

Frecuencia: será de 3 a 5 veces por semana, pudiendo realizarse en algunos casos actividad física no supervisada, fuera de la RCVC, a un nivel de exigencia menor que la actividad supervisada.

Intensidad: se recomienda inicialmente un intensidad del 55% de la frecuencia cardiaca máxima lograda en el Test de esfuerzo, tratando de alcanzar el 85% de la misma.

Es muy útil el entrenamiento en el uso de la escala de Borg, (percepción subjetiva del esfuerzo) intentando estar en un nivel 12 de la misma, esto permite un adecuado autocontrol del paciente en la actividad física no supervisada. El objetivo es alcanzar siempre que la condición cardiaca lo permita, un gasto calórico de 2200 Kcal. semanales.

Tiempo de duración del programa: Dado que los efectos del entrenamiento se pierden rápidamente luego del abandono del mismo, al igual que en el tratamiento de farmacológico de otros FC, se considera que la RCVC debe mantenerse toda la vida, pudiéndose pasar a una fase con menor grado de supervisión en los casos de enfermedad estable y posibilidad de autocontrol de la intensidad de esfuerzo.

Progresión: La progresión del programa se realizara de a cuerdo a las mejoría observadas en el estado clínico, debiendo realizarse reevaluaciones con test de esfuerzo luego de los tres primeros meses de entrenamiento y posteriormente de no mediar cambios 1 vez cada seis a doce meses para de este modo ajustar la prescripción de ejercicio.

Nivel de acción III				
Tipo	Duración	Frecuencia	Intensidad	Tiempo
Dinámico+++estático+	20 a 60 min.	3 a 5 días por Sem.	55 al 85 % FCMx.	Toda la vida

Nivel de acción IV (Clase D): Sólo prescripción de actividades cotidianas, según la evaluación del médico.

Recomendación:

No se recomienda actividad física hasta que no alcancen al menos la Clase C.

***Concepto de RHCV integral supervisada:** Es importante entender que hoy en día el concepto de RHCV esta íntimamente ligado al de prevención secundaria, teniendo como objetivo no solo lograr entrenamiento físico, sino una disminución de la morvimortalidad a corto y largo plazo, por lo cual es necesario incluir en los programas de RHCV el control permanente de los demás FR presentes, realizando tratamiento del perfil lipídico, control de la presión arterial, diabetes, etc., así como también la educación en relación a la modificación de los hábitos de alimentación nocivos y el manejo adecuado del estrés mental. (19)

NOTA: Se deben considerar otras condiciones que no están contempladas en estas clases, como la diabetes, las alteraciones neurológicas o motoras, la obesidad, la EPOC, claudicación intermitente etc. Se trata de pacientes en los llamados grupos especiales, que pueden hacer variar el nivel de supervisión médica o equipo de profesionales necesario.

RIESGOS DEL EJERCICIO FISICO

Es importante remarcar que, el hábito sedentario, como factor de riesgo mayor, expone a quienes lo sufren, a riesgos potenciales mucho mayores que el tratamiento del mismo por medio del ejercicio físico.

En general los riesgos del ejercicio físico se relacionan con la intensidad, sobretudo, en personas previamente sedentarias y con la coexistencia de otros factores de riesgo o con enfermedad cardíaca. Una adecuada estratificación de riesgo antes del inicio, con una prescripción individualizada que permita un apropiado plan de acondicionamiento, de intensidad leve inicial y carga creciente hasta alcanzar una intensidad de grado moderada, y distribuida en 5 a 7 días a la semana, lleva los riesgos al mínimo posible. (35, 36)

COSTO EFECTIVIDAD

La actividad física sigue siendo el método más económico para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

La intervención con RCVC ha demostrado una disminución en los eventos cardiacos así como en el número de reinternaciones.

Los análisis de costo efectividad de la RCVC ajustados por calidad de vida en relación a años de vida salvados, son favorablemente comparados con otras medidas preventivas en cardiología con excepción de la cesación del tabaquismo. (37, 38, 39)

CONSIDERACIONES FINALES

La evidencia científica confirma los beneficios del movimiento, dentro de un estilo de vida activa, como medio efector del tratamiento de diversos factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares e incluso de otras enfermedades (osteoporosis, DBT TII, cáncer de colon, mama, etc.). (40, 41, 42)

La eficacia del ejercicio físico, depende de la dosis y la regularidad del mismo, sus efectos se producen solo mientras se efectúa su práctica regularmente y los efectos favorables del mismo se pierden rápidamente cuando se produce el abandono.

Solo hace bien el ejercicio actual y no el histórico, no existe límite de edad para gozar de sus beneficios, tampoco importa cuan largo ha sido el tiempo de sedentarismo, nunca es tarde para indicar e iniciar el cambio.

La actividad física es el medio mas costo-efectivo para la prevención y el tratamiento de las cardiopatías.

La sociedad actual, esta perdiendo la batalla contra el sedentarismo, es responsabilidad de los gobiernos y de las instituciones profesionales de la salud, instrumentar los medios apropiados para implementar planes generales de prevención primaria y secundaria por medio del ejercicio para poblaciones sanas, en riesgo y enfermas. (43)

Mientras tanto los cardiólogos debemos prescribir el tratamiento del sedentarismo por medio del ejercicio físico, con la dosis, la intensidad, la frecuencia, la forma y la duración apropiada para cada caso en particular y por sobre todas las cosas con la misma seriedad que indicamos cualquier tratamiento medicamentoso y/o quirúrgico buscando un beneficio integral para nuestros pacientes y para la sociedad toda.

REFERENCIAS

1. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee I-M, Jung DL, Kampert JB (1993). The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med*; 328:538-545
2. Myers J., Prakash M., Froelicher V., Do D., Partington S., Atwood J. E (2002). Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med*; 346:793-801
3. Bueno H., Vidán M., Batty D., Hakim A. A., Abbott R. D (1998). Walking and Mortality in Older Men. *N Engl J Med*; 338:1622-1623, May 28, 1998
4. Benjamin and Smith et al (2002). Task Force 1 Magnitude of the problem. *33 Bethesda Conference JAAC Vol.4*; 579-651
5. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Falls H, Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL (1992). Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*; 86:340-344
6. Scott M (1998). Grundy Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance from Framingham . *Circulation*; 97:1876-1887
7. Scott M (1999). Grundy Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. *Circulation*; 100:1481-1492
8. Bernstein MS (1999). Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am J Public Health. Jun;89(6):862-7*
9. López Santi R (2003). Riesgo cardiovascular global de una población en un programa de prevención primaria. *Rev Fed Arg Cardiol*; 32: 358-367
10. Federación Argentina de Cardiología (1997). Programa de Prevención del Primer Infarto (PPPI). *Rev Fed Arg Cardiol* 26: 251-264
11. Heart Disease and Stroke Statistics (2004). *Update, American Heart Association*

12. Paul D. Thompson, MD. Et al (2003). Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease . *Circulation*; 107:3109-3116
13. Kristen J (2002). Is Brisk Walking an Adequate Aerobic Training Stimulus for Cardiac Patients? . *Chest*; 22:1852-1856
14. Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT (1978). Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol*; 108:161-175
15. Kisen Briger O, Rasmussen R., Endrei L (1999). Sedentarismo recomendaciones FAC 99. *Rev. Fed. Arg. Cardiología* 28:525-528
16. Statement on exercise (1992). Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 86: 340-344
17. I-Min Lee (2003). Relative Intensity of Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation*; 107:1110-1116
18. Gary J. Balady, MD (2000). Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*; 102:1069-1073
19. Paul D. Thompson, MD. Et al (2003). Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease . *Circulation*; 107:3109-3116
20. Barry Franklin, PhD (2002). Effects of a Contemporary, Exercise-Based Rehabilitation and Cardiovascular Risk-Reduction Program on Coronary Patients With Abnormal Baseline Risk Factors. *CHEST*; 122:338 -343
21. Ades P.A. MD (2001). Cardiac Rehabilitation and Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*; Vol. 345, No. 12
22. Timothy R. Wessel, MD (2004). Relationship of Physical Fitness vs Body Mass Index With Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events in Women. *JAMA*; 292:1179-1187
23. S. Goya (2002). Wannamethee PhD Physical Activity and Hemostatic and Inflammatory Variables in Elderly Men. *Circulation*, 10.1161/01
24. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use . *European Heart Journal*; 17, 354-381
25. G Schuler, R (1992). Hambrecht Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation*, Vol 86, 1-11
26. N. M. Moyna (2004). The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand*, 180, 113-123
27. Philip S. Tsao, PhD (1996). Fluid Flow Inhibits Endothelial Adhesiveness Nitric Oxide and Transcriptional Regulation of VCAM-1 . *Circulation*; 94:1682-1689
28. R. Hambrecht, MD (2003). Regular Physical Activity Improves Endothelial Function in Patients With Coronary Artery Disease by Increasing Phosphorylation of Endothelial Nitric Oxide Synthase . *Circulation*;107:3152
29. Stefanie Dimmeler, PhD (2003). Exercise and Cardiovascular Health Get Active to "AKTivate" Your Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*; 107:3118
30. Hambrecht R (2000). Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. Feb 17;342(7):454-60
31. Clinical Guideline (1995). Number 17 AHCPR N* 96-0672; October
32. Velasco Rami JA (1995). An analysis of the quality of life of rehabilitated patients. *Rev Esp Cardiol*; 48 Suppl 1:90-3
33. Craig Brubaker (2003). Comparison of changes in exercise tolerance and quality of life between congestive heart failure and coronary artery by pass graft patients following a hospital based cardiac rehabilitation program. *Journal of exercise physiology*; 6 (1):18-23
34. Knuops KT (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*. Sep 22;292(12):1433-9
35. I-Min Lee (2004). The Weekend Warrior and Risk of Mortality. *American Journal of Epidemiology*; 160(7):636-641
36. Aktas et al (2004). Global Risk Scores and Exercise Testing for Predicting All-Cause Mortality in a preventive medicine. *JAMA*; 292: 1462-1468
37. Belardinelli R. et al (2001). Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll cardiol.*; 37: 1891-1900
38. Oldridge N, et al (1993). Economic evaluation of cardiac rehabilitation soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.*; 72: 154-61
39. Ades PA, et al (1997). Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Cardiopulm rehabil*; 17: 222-3
40. Slattery ML (2002). Physical activity and colon cancer: confounding or interaction? . *Med Sci Sports Exerc*. Jun;34(6):913-9
41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al (2002). for the Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.*; 346: 393-403
42. Breslow Rosalind A (2001). Long-term Recreational Physical Activity and Breast Cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol.10,805-808, July 2001
43. Salim Yusuf et al (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control stud. *Lancet*; 364: 937-52