

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Η Σημασία του Επιπέδου της Αερόβιας Ικανότητας στο Προσδόκιμο Επιβίωσης

ΧΑΡΙΤΩΝ Γ. ΑΝΤΩΝΑΚΟΥΔΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Χ. ΑΝΤΩΝΑΚΟΥΔΗΣ, ΛΕΩΝΙΔΑΣ Ε. ΠΟΥΛΗΜΕΝΟΣ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Ι. ΜΑΝΩΛΗΣ

Τμήμα Καρδιαγγειακής Πρόληψης Καρδιολογικής Κλινικής Ασκληπιείου Βούλας

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Αερόβια ικανότητα, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, προσδόκιμο επιβίωσης.**

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
13 Φεβρουαρίου 2008  
Ημερ. αποδοχής:  
28 Ιουλίου 2008

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Χ.Γ. Αντωνακούδης

Αγίου Ιωάννου 14  
163 41 Αθήνα,  
e-mail:  
[antonakoud@yahoo.gr](mailto:antonakoud@yahoo.gr)

Είναι γνωστό ότι η καθιστική ζωή αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, όπως είναι γνωστή και η ευεργετική επίδραση της άσκησης. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφερόμαστε στις υπάρχουσες μελέτες που δείχνουν τη συσχέτιση του επιπέδου της αερόβιας ικανότητας με τους παράγοντες κινδύνου και το προσδόκιμο επιβίωσης τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και ιδιαίτερα με στεφανιαία νόσο. Σε παλαιότερες μελέτες η αερόβια ικανότητα εκτιμήθηκε με κριτήριο τη διάρκεια ή τα μεταβολικά ισοδύναμα σε απλή δοκιμασία κόπωσης. Σήμερα στις περισσότερες μελέτες εκτιμάται με τη μέτρηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου σε καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης, που προφανώς είναι η πιο ακριβής αλλά και αντικειμενική μέθοδος. Φαίνεται ότι όσο μικρότερη είναι η αερόβια ικανότητα τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα εμφάνισης παραγόντων κινδύνου, ενώ και η πρόγνωση των ατόμων με παράγοντες κινδύνου είναι ανάλογη με το επίπεδο της φυσικής κατάστασης. Υπάρχει επίσης ισχυρή και ανάστροφη συσχέτιση του επιπέδου της αερόβιας ικανότητας με την καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα στο γενικό πληθυσμό αλλά και σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα όπως υπέρταση, στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια. Η ισχυρή αυτή συσχέτιση και η μεγάλη επίπτωση καθιστικής ζωής και επομένως χαμηλής αερόβιας ικανότητας στις σύγχρονες κοινωνίες αποτελούν σοβαρό κίνδυνο και σημαντικό υγειονομικό πρόβλημα. Η βελτίωση της αερόβιας ικανότητας με συστηματική άσκηση συνδέεται με βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης.

**Ε**ίναι γνωστό ότι η καθιστική ζωή αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου (ΠΚ), που έχει τουλάχιστον την ίδια προγνωστική ικανότητα με τους άλλους ΠΚ, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία. Είναι επίσης γνωστό ότι η φυσική δραστηριότητα συνδέεται ανάστροφα με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από τα καρδιαγγειακά (Κ/Α) νοσήματα και κυρίως τη στεφανιαία νόσο (ΑΝ).<sup>2-4</sup> Η προφανής προστατευτική επίδραση της άσκησης στο προσδόκιμο επιβίωσης (ΠΑ) έχει αποδειχθεί από σειρά μελετών σε πληθυσμιακές ομάδες με επαγγέλματα που απαιτούν μικρό ή μεγαλύτερο βαθμό φυσικής δραστηριότητας. Μέχρι τώρα

δεν ήταν απόλυτα σαφής η σχέση του επιπέδου της φυσικής κατάστασης του ατόμου ή της αερόβιας ικανότητας (ΑΙ) με τους ΠΚ και τη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Δεν ήταν δηλαδή σίγουρο αν για την ευεργετική αυτή επίδραση απαιτείται φυσική δραστηριότητα που να βελτιώνει σημαντικά την ΑΙ του ατόμου. Σήμερα πιστεύεται ότι υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συνδέονται με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης και η επίδραση αυτή είναι ανεξάρτητη από την επίδραση στους κλασσικούς ΠΚ. Στις συστάσεις για άσκηση του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Diseases Control and Prevention-CDC) και του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρι-

κής των Σπορ των Η.Π.Α (American College of Sport Medicine-ACSM) προτείνεται για όλους τους Αμερικανούς 30 λεπτά μέτριας φυσικής δραστηριότητας τις περισσότερες μέρες της εβδομάδας<sup>7,8</sup> και παράλληλα υποστηρίζεται ότι η άσκηση πέραν από το ελάχιστο συνιστώμενο των 30 λεπτών με στόχο την μέγιστη βελτίωση της φυσικής κατάστασης έχει επιπρόσθετα οφέλη και όσο καλύτερο είναι το επίπεδο της φυσικής κατάστασης ή της ΑΙ τόσο καλύτερα (**the Fitter... the Better**).<sup>9,10</sup> Η ΑΙ εξαρτάται από γενετικούς παράγοντες σε ποσοστό περίπου 30% αλλά είναι τεκμηριωμένο ότι βελτιώνεται σημαντικά με αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και τη συστηματική άσκηση.

Το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων δεν μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια. Σαν δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί το είδος του επαγγέλματος και η υπολογιζόμενη κατανάλωση θερμίδων. Αντικειμενικός όμως δείκτης προσδιορισμού της φυσικής δραστηριότητας του ατόμου είναι το επίπεδο της φυσικής κατάστασης ή ΑΙ, το οποίο μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια μετρώντας τη διάρκεια κόπωσης ή τα μεταβολικά ισοδύναμα (METs) σε μια απλή δοκιμασία κόπωσης ή ακόμη καλύτερα μετρώντας τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO<sub>2</sub>max) σε καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης. Από τις υπάρχουσες μελέτες προκύπτει ότι νοσηρότητα και θνησιμότητα συνδέονται ισχυρά, σταθερά και ανάστροφα με το επίπεδο φυσικής κατάστασης του ατόμου αφού ο σχετικός κίνδυνος θανάτου μειώνεται όσο καλύτερη είναι η φυσική κατάσταση των ατόμων.<sup>1</sup>

Στην παρούσα ανασκόπηση αναφερόμαστε ακριβώς στη σχέση του επιπέδου της ΑΙ με το ΠΕ σε υγιείς και καρδιοπαθείς, όπως προκύπτει από τις υπάρχουσες στο θέμα αυτό μελέτες. Συγκεκριμένα αναφερόμαστε στις μελέτες που υπάρχουν ως προς την επίδραση της ΑΙ:

- 1) στους ΠΚ
- 2) στο ΠΕ σε υγιή άτομα ή στο γενικό πληθυσμό και
- 3) στο ΠΕ σε ασθενείς με ΣΝ ή καρδιακή ανεπάρκεια.

## 1) Αερόβια ικανότητα και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

### α) Επίδραση στη πρόληψη ΠΚ

Επειδή, ως γνωστόν, η αθηροσκληρωτική ΣΝ αρχίζει από την παιδική τουλάχιστον ηλικία καθοριστική είναι η σημασία της άσκησης στην πρόληψη των ΠΚ

(primordial prevention).<sup>11,12</sup> Η σχέση του επιπέδου της ΑΙ με την πρόληψη ανάπτυξης ΠΚ διερευνήθηκε στη μελέτη CARDIA (Cardiorespiratory Fitness in Young Adulthood and the Development of Cardiovascular Disease Risk Factors) των Carnethon και συν<sup>13</sup>, τα αποτελέσματα της οποίας φαίνονται στο Πίνακα 1. Στην πληθυσμιακή αυτή μελέτη συμμετείχαν 2478 άνδρες και γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος <30, ηλικίας 18-30 ετών που παρακολούθησαν επί 15 χρόνια. Μελετήθηκε η επίπτωση εμφάνισης των σημαντικότερων ΠΚ (υπέρταση, διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, χοληστερόλη) σε ομάδες πληθυσμού με χαμηλή, μέτρια και υψηλή ΑΙ. Όπως φαίνεται στον πίνακα ο σχετικός κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με χαμηλή ή και μέτρια φυσική ικανότητα συγκριτικά με άτομα με υψηλή αερόβια ικανότητα εκτιμώμενη από τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης. Η πιθανότητα ανάπτυξης υπέρτασης ήταν μεγαλύτερη σε άτομα με χαμηλή ή και μέτρια ΑΙ σε σύγκριση με άτομα με υψηλή ΑΙ (σχετικός κίνδυνος 2,59 και 1,80 αντίστοιχα). Αντίστοιχα για το διαβήτη ο σχετικός κίνδυνος ήταν 3,66 και 2,18 και για το μεταβολικό σύνδρομο 4,05 και 2,93. Για την υπερχοληστερολαιμία το όφελος φαίνεται να είναι μικρότερο (σχετικός κίνδυνος 1,29 και 1,24 αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα της μελέτης αποδεικνύουν την σημασία του επιπέδου της ΑΙ στην πρόληψη της εμφάνισης των ΠΚ. Το γεγονός ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου ή και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 είναι αντιστρόφως ανάλογος με το επίπεδο της ΑΙ φάνηκε στη μελέτη Medical Research Council Ely Study των Ekelund και συν<sup>14</sup> αλλά και στη μελέτη των Laaksonen De και συν<sup>15</sup>. Για την εμφάνιση το μεταβολικού συνδρόμου εκτός από τη βελτίωση της ΑΙ έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία η κατανάλωση ενέργειας,<sup>14</sup> ενώ στη μελέτη European Youth Heart

**Πίνακας 1.** Η πιθανότητα εμφάνισης παραγόντων κινδύνου ανάλογα με το επίπεδο της αερόβιας ικανότητας.

Παράγων Κινδύνου	Σχετικός κίνδυνος χαμηλής vs υψηλής αερόβιας ικανότητας	Σχετικός κίνδυνος μέτριας vs υψηλής αερόβιας ικανότητας
Υπέρταση	2,59 (2,02-3,32)	1,80 (1,46-2,23)
Σακχαρώδης Διαβήτης	3,66 (2,02-6,63)	2,18 (1,28-3,69)
Μεταβολικό Σύνδρομο	4,05 (3,01-5,46)	2,93 (2,30-3,73)
Υπερχοληστερολαιμία	1,29 (0,95-1,75)	1,24 (1,00-1,54)

Carnethon MR et al, JAMA, 2003, 290(23): 3092-100

Study<sup>16</sup> αποδείχθηκε ότι η παρακολούθηση τηλεόρασης συνδέεται με την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου ανεξάρτητα από τη φυσική δραστηριότητα. Από τα αποτελέσματα όλων αυτών των μελετών συμπεραίνεται ότι η μειωμένη ΑΙ σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΠΚ.

### β) Επίδραση στην αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου

Σε πολλές μελέτες έχει βρεθεί η ευεργετική επίδραση της άσκησης στα λιπίδια, το διαβήτη, την υπέρταση και άλλους ΠΚ και δεν θα αναφερθούμε ιδιαίτερα σε αυτό.<sup>17</sup> Είναι γνωστό ότι με την άσκηση μειώνονται ολική χοληστερόλη, LDL-C και τριγλυκερίδια και αυξάνεται η HDL-C. Κυρίως μειώνεται το κλάσμα LDL-6 που είναι το πιο αθηρογόνο και αυξάνει το κλάσμα HDL-2 με τη μεγαλύτερη προστατευτική δράση. Μικρές αλλά σημαντικές διαφορές σε μείωση TC, LDL, TG και αύξηση HDL βρήκαν οι Halbert και συν σε μετά-ανάλυση 31 μελετών<sup>18</sup> ενώ παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και άλλων μετά-αναλύσεων. Υπεύθυνοι μηχανισμοί της ευεργετικής αυτής επίδρασης είναι η αύξηση της δραστηριότητας των ενζύμων λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και ακετυλοτρανσφεράσης καθώς και η μείωση της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης.<sup>19</sup> Ευεργετική είναι η επίδραση στο διαβήτη λόγω αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της χρήσης γλυκόζης στα μυοκύτταρα και μείωσης της παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ και της παχυσαρκίας.<sup>15</sup> Ως προς την υπέρταση φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μείωση κατά 13mmHg της συστολικής και 8mmHg της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και μείωση της πίεσης σε 24ωρη καταγραφή και πρόληψη της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας στην προϋπέρταση με αερόβια ή αναερόβια άσκηση.<sup>20-23</sup>

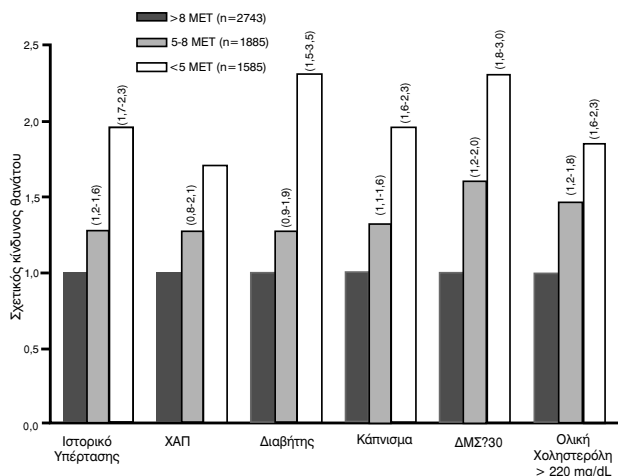
### γ) Επίδραση στην πρόγνωση ατόμων με παράγοντες κινδύνου

Μέχρι τώρα δεν έχει τονισθεί ιδιαίτερα η σημασία της VO<sub>2</sub>max σε άτομα με διάφορα επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου. Σήμερα έχει μελετηθεί ιδιαίτερα η ευεργετική επίδραση της καλής φυσικής ικανότητας στην πρόγνωση ατόμων με διάφορους ΠΚ. Χαρακτηριστικά είναι τα αποτελέσματα δύο σημαντικών μελετών στις οποίες αναφερόμαστε παρακάτω.

Η μελέτη των Laukkanen και συν<sup>24</sup> στη Φινλανδία έδειξε την προγνωστική αξία της VO<sub>2</sub>max σε θανατηφόρα και μη στεφανιαία συμβάντα σε άτομα με

χαμηλή ή υψηλή πιθανότητα νόσου ανάλογα με τους υπάρχοντες ΠΚ. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 2361 άνδρες, ηλικίας 42-60 ετών, με ή χωρίς κλασικούς ΠΚ, που παρακολουθήθηκαν επί 13 έτη. Σημειώθηκαν 204 θάνατοι και 323 μη θανατηφόρα στεφανιαία συμβάντα. Για κάθε 1 MET αύξησης VO<sub>2</sub>max βρέθηκε μείωση θνησιμότητας τόσο στους υγιείς (RR=0,82, 95% CI 0,66-0,99) όσο και σε καρδιοπαθείς (RR=0,72, 95% CI 0,63-0,82). Σε άτομα με ή χωρίς ΠΚ αύξηση 1 MET είχε σαν αποτέλεσμα 17-29% μείωση μη θανατηφόρων και 28-51% θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων. Στη μελέτη αυτή η μεγVO<sub>2</sub> μαζί με το κάπνισμα, ήταν οι δυο πιο ισχυροί και ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες. Άτομα αγύμναστα με ΠΚ έχουν το μεγαλύτερο όφελος από την άσκηση.

Η σημασία στην πρόγνωση ατόμων με ΠΚ φαίνεται και στη μελέτη των Myers και συν.<sup>25</sup> (Σχήμα 1). Οι ερευνητές μελέτησαν τη θνησιμότητα σε πληθυσμό που υπεβλήθη σε δοκιμασία κόπωσης σε συσχέτιση και με την παρουσία ΠΚ. Ο πληθυσμός της μελέτης χωρίστηκε σε 3 κατηγορίες ανάλογα με τη διάρκεια και τα επιτευχθέντα METs (>8, 5-8, <5 METs) στη δοκιμασία κόπωσης. Στις ομάδες με κάθε ΠΚ διαπιστώθηκε ισχυρή ανάστροφη σχέση του επιπέδου της φυσικής κατάστασης με το σχετικό κίνδυνο θανάτου. Φάνηκε ότι αθλούμενα άτομα με καλή φυσική κατάσταση ή υψηλή ΑΙ έχουν σχεδόν υποδιπλάσιο κίνδυνο από μη αθλούμενα άτομα ακόμη και αν ληφθεί υπόψιν η παρουσία ΠΚ, όπως υπέρταση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, διαβήτης, κάπνισμα, παχυσαρκία, υπερχοληστερολαιμία. Υπερτασικοί, διαβητικοί, παχύσαρκοι, καπνιστές



Σχήμα 1. Σχετικός κίνδυνος θανάτου ανάλογα με το επίπεδο φυσικής ικανότητας σε άτομα με παράγοντες κινδύνου (από Myers, et al. N Engl J Med 2002).

και υπερχοληστερόλαιμοι με κακή φυσική κατάσταση <5 METs έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο συγκρινόμενοι με άτομα με τον ίδιο ΠΚ αλλά με καλή ανοχή στην κόπωση >8 METs. Από αυτές αλλά και από άλλες μελέτες<sup>26,27</sup> προκύπτει ότι το επίπεδο της ΑΙ είναι πολύ σημαντικός προγνωστικός δείκτης.

## 2) Επίδραση στο προσδόκιμο επιβίωσης στο γενικό πληθυσμό

Ιστορικά πρέπει να αναφέρουμε ότι η πρώτη πειραματική μελέτη για τη σημασία της άσκησης στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης έγινε στη Σουηδία και δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Scandinavica* το 1952

ενώ η πρώτη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη άρχισε το 1953 στους οδηγούς και εισπράκτορες των λεωφορείων στο Λονδίνο. Ακολούθησαν πολλές άλλες επιδημιολογικές μελέτες σε υγιή άτομα με διάφορα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας για τη μελέτη της επίδρασης σε νοσηρότητα και θνησιμότητα. Μεταξύ αυτών οι πιο γνωστές είναι: British civil servants study, MRFIT, Los Angeles public safety officers, Norway industry and government workers, US railroad workers, Harvard alumni, Lipid research clinic study κ.ά.<sup>28-36</sup> Στον Πίνακα 2 φαίνονται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά στοιχεία και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών.

Στη μελέτη σε αποφοίτους του πανεπιστημίου

**Πίνακας 2.** Σχετικός κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας ανάλογα με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας ή φυσικής κατάστασης

Μελέτη	Πληθυσμός/Στόχος	Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας ή φυσικής κατάστασης	Σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης ΣΝ ή θνητότητας		
			1	2	3
1 British civil servants <i>Morris JN, 1983</i>	7.820 Άνδρες 45 - 49 ετών 9 έτη παρακολούθησης για εκδήλωση ΣΝ	Χαμηλό	0,81		
		Υψηλό	0,32		
2 MRFIT <i>Leon AS, 1987</i>	12.138 Άνδρες 35 - 37 ετών 8 έτη παρακολούθησης για εκδήλωση ΣΝ	Χαμηλό	1,00		
		Υψηλό	0,81		
3 Lipid Research Clinics <i>Ekelund LG, 1988</i>	4.276 Άνδρες 30 - 69 ετών 8,5 έτη παρακολούθησης για (1) εκδήλωση ΣΝ και (2) Κ/Α θνητότητα	Χαμηλό	1	2	
		Υψηλό	1,69 0,26	2,21 0,26	
4 Los Angeles public safety officers <i>Peters RK, 1983</i>	2.779 Άνδρες 35 - 54 ετών 8 έτη παρακολούθησης για εκδήλωση εμφράγματος	Χαμηλό	6,6		
		Υψηλό	1,0		
5 Norwegian industry & government workers <sup>c</sup> <i>Lie H, 1985</i>	2.014 Άνδρες 40 - 59 ετών 7 έτη παρακολούθησης για θνητότητα από ΣΝ	Χαμηλό	1,0		
		Υψηλό	0,19		
6 U.S. railroad workers <i>Slattery ML, 1988</i>	2.431 Άνδρες 22 - 79 ετών 20 έτη παρακολούθησης για (1) Ολική θνητότητα, (2) ΚΑ θνητότητα, (3) Θνητότητα από ΣΝ	Χαμηλό	1	2	3
		Υψηλό	1,00 0,73	1,00 0,66	1,00 0,69
7 Harvard alumni <i>Peiffer RS, 1986</i>	7.820 Άνδρες 45 - 49 ετών 9 έτη παρακολούθησης για ΣΝ	Χαμηλό	1,00		
		Υψηλό	0,81		

Harvard<sup>30</sup> συμμετείχαν 16.936 άνδρες, ηλικίας 35-37 ετών και παρακολούθηθηκαν για 16 χρόνια (1962-1978). Σαν δείκτης φυσικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκε η εβδομαδιαία κατανάλωση θερμίδων (Kcal/WK). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 βρέθηκε ότι σε άτομα με εβδομαδιαία κατανάλωση θερμίδων <2000 Kcal ο σχετικός κίνδυνος θανάτου ήταν 1,00 ενώ σε άτομα με υπολογιζόμενη κατανάλωση θερμίδων >2000 Kcal την εβδομάδα ήταν 0,72. Οι θάνατοι ανά 10.000 άνθρωπο-έτη ήταν 75,2 και 54,4 αντίστοιχα διαφορά στατιστικά σημαντική (p=0,006). Από τη μελέτη προκύπτει ότι σε νέα άτομα ηλικίας 40 ετών κερδίζονται 1,95 ώρες ζωής ανά ώρα άσκησης ενώ στους ηλικιωμένους 2,47 ώρες. Αξιοσημείωτο εύρημα της μελέτης αυτής είναι το ότι ενώ στα άτομα με χαμηλή ΑΙ υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών στο σχετικό κίνδυνο θανάτου (1,53 vs 1,98) στα άτομα με υψηλή ΑΙ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων (1,00 vs 1,00). Το εύρημα δείχνει ότι ίσως οι γυναίκες με χαμηλή ΑΙ έχουν μεγαλύτερη ανάγκη άσκησης.

Στη μελέτη Lipid Research Clinic Mortality από τους Ekelund και συν<sup>31</sup> εξετάστηκαν 17.400 άνδρες και 16.400 γυναίκες, ηλικίας 30-69 ετών κατά την περίοδο 1972-1976. Τελικά επελέγησαν 3106 υγιείς λευκοί άνδρες και παρακολούθηθηκαν επί 8,5 χρόνιων κατά μέσο όρο. Βρέθηκε ότι η θνησιμότητα από ΣΝ και η ολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν

αντιστρόφως ανάλογη με το επίπεδο της φυσικής ικανότητας. Στα άτομα με χαμηλή φυσική ικανότητα, όπως αυτή εκτιμήθηκε με δοκιμασία κόπωσης, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου για ΣΝ και καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν υψηλός (1,69 και 2,22 αντίστοιχα), ενώ στα άτομα με υψηλή φυσική ικανότητα ήταν πολύ χαμηλός (μόλις 0,26 και για τα δύο τελικά σημεία). Από τους ίδιους ερευνητές στη μελέτη Lipid Research clinics prevalence διερευνήθηκε η ικανότητα της δοκιμασίας κόπωσης στην πρόβλεψη καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας σε 2994 ασυμπτωματικές γυναίκες. Αποδείχθηκε ότι η διάρκεια κόπωσης αλλά και ο ρυθμός αποκατάστασης της καρδιακής συχνότητας αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες.

Στη μελέτη από το Dallas των Blair και συν<sup>36</sup> μελετήθηκαν 10.221 άνδρες και 3120 γυναίκες που προσήλθαν για προληπτικό έλεγχο και παρακολούθηθηκαν επί 8 έτη. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 4. Σε 110.482 άνθρωπο-έτη παρατήρησης στα άτομα με χαμηλή φυσική ικανότητα ο ρυθμός θανάτου ανά 10.000 άνθρωπο-έτη ήταν 64,0, 24,6 και 20,3 για ολική θνησιμότητα, καρδιακή θνησιμότητα και καρκίνο κάθε μορφής αντίστοιχα ενώ στα άτομα με καλή φυσική κατάσταση ήταν 20,3, 3,1 και 4,7 αντίστοιχα. Η καλή φυσική κατάσταση επιβραδύνει τη θνησιμότητα κυρίως από καρδιακά νοσήματα και καρκίνο. Είναι ενδιαφέρον ότι ο σχετικός

**Πίνακας 3.** Συσχέτιση φυσικής κατάστασης, εκτιμώμενης με κατανάλωση θερμίδων, με το σχετικό κίνδυνο θανάτου. (Paffenbarger RS, et al: *N Engl J Med* 1986; 314: 605-613).

	Δείκτης Φυσικής Κατάστασης (Kcal/wk)	Επίπτωση σε εργατο - έτη (%)	Αριθμός θανάτων	Θάνατοι ανά 10.000 εργατο - έτη	Σχετικός κίνδυνος θανάτου
Απόφοιτοι Harvard:	<500	15,4	308	93,7	1,0
16936 άνδρες από 35 - 74	500 - 999	20,9	322	73,5	0,78
	1000 - 1499	15,2	202	68,2	0,73
	1500 - 1999	10,4	121	59,3	0,63
ετών στην είσοδο, 16 έτη παρακολούθησης, 1962 - 1978	2000 - 2499	8,1	89	57,7	0,62
	2500 - 2999	6,9	62	48,5	0,52
	3000 - 3499	5,0	42	42,7	0,96
	3500 +	18,1	203	59,4	0,62

**Πίνακας 4.** Φυσική κατάσταση και θνησιμότητα (Θάνατοι ανά 100.000 άνθρωπο-έτη), τροποποίηση από Blair et al. *JAMA* 1989; 262: 2395-2401.

Φυσική κατάσταση	Ολική Θνησιμότητα	ΚΑ	Καρκίνος
4-5 (Υψηλή)	20,3	3,1	4,7
2-3	26,3	7,8	7,3
1 (Χαμηλή)	64,0	24,6	20,3

δείκτης θανάτου στα άτομα με υψηλή φυσική ικανότητα ήταν ίδιος στα δύο φύλα (1,00), στα άτομα με χαμηλή φυσική ικανότητα ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες έναντι των ανδρών (1,98 vs 1,53) διαφορά στατιστικά σημαντική.

Πιο πρόσφατα οι Myers και συν<sup>37</sup> μελέτησαν τη σχέση φυσικής ικανότητας και θνησιμότητας σε μικτό πληθυσμό υγιών ατόμων και ασθενών με ΣΝ που προσήλθαν για δοκιμασία κόπωσης. Τα ευρήματα φαίνονται στο Σχήμα 2. Άτομα με χαμηλή ΑΙ 1-5,9 METs βρέθηκε να έχουν σχεδόν πενταπλάσιο κίνδυνο θανάτου συγκρινόμενα με άτομα με υψηλή ΑΙ >13 METs. Είναι προφανές ότι η θνητότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη με το επίπεδο φυσικής κατάστασης στο μικτό αυτό πληθυσμό που μελετήθηκε.

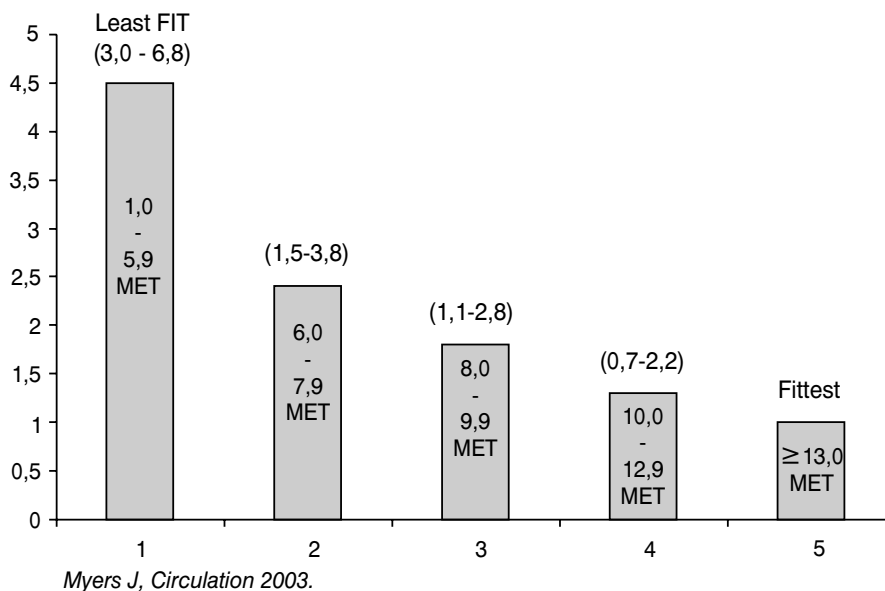
### 3) Επίδραση στο προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα

Σημαντικό είναι το όφελος στο προσδόκιμο επιβίωσης και σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα αφού η μακροχρόνη πρόγνωση ασθενούς με ΣΝ συνδέεται με την ικανότητα άσκησης και είναι σήμερα τεκμηριωμένο ότι η άσκηση μπορεί να μειώσει κατά 30% τη θνησιμότητα από ΣΝ. Στο κείμενο που ακολουθεί θα αναφερθούμε σε μελέτες που υπάρχουν για τη σχέση ΑΙ και ΠΕ σε ασθενείς με υπέρταση, στεφανιαία νόσο, και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναφερθήκαμε ήδη στη μελέτη των Myers και συν<sup>25</sup> όπου αποδείχθηκε η σημασία του επιπέδου της ΑΙ στην πρόγνωση ατόμων με αρτηριακή υπέρταση και στη μελέτη των Laukkanen και συν<sup>24</sup>, όπου επίσης συμμετείχαν υπερτασικά άτομα. Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα και στη μελέτη των Pardaens και συν σε υπερτασικούς, όπου βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδων με χαμηλή ή υψηλή ΑΙ στην ολική θνησιμότητα ( $p < 0,05$ ) καθώς και στα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάντα ( $p < 0,01$ ) και για τα ίδια επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

Για τη ΣΝ αναφέρθηκε ήδη ότι στη μελέτη των Myers και συν<sup>37</sup> στην οποία μελετήθηκε η συσχέτιση της ΑΙ με το ΠΕ σε άτομα που είχαν προσέλθει για δοκιμασία κόπωσης συμμετείχαν και ασθενείς με ΣΝ. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η επιβίωση ήταν ανάλογη με το επίπεδο της ΑΙ.

Σήμερα πιστεύεται ότι η ανοχή στην κόπωση είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης από το κλάσμα εξώθησης σε ασθενείς με ΣΝ. Είναι χαρακτηριστικά τα ευρήματα στη μελέτη των Dutcher και συν<sup>38</sup> όπου αποδείχθηκε ότι πράγματι η ΑΙ είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης από το κλάσμα εξώθησης σε ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι ασθενείς με χαμηλή ανοχή στην κόπωση <4 METs είχαν πενταπλάσιο κίνδυνο θανάτου στην πενταετία. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν οι Kavanagh και



Σχήμα 2. Σχετικός κίνδυνος θανάτου προσαρμοσμένος για την ηλικία ανάλογα με το επίπεδο της φυσικής κατάστασης (METs).

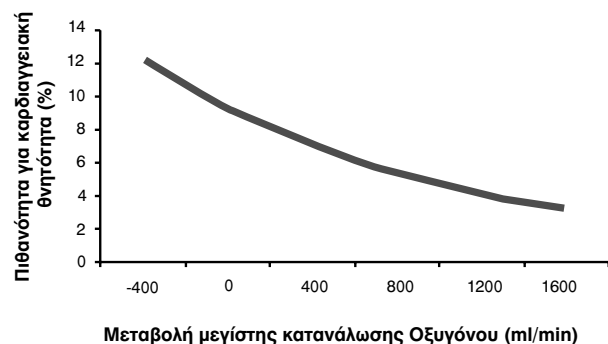
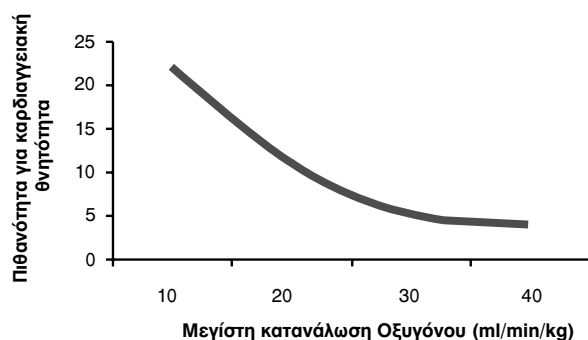
συν<sup>39</sup> μελετώντας την πρόγνωση 12.169 ανδρών που συμμετείχαν σε πρόγραμμα αποκατάστασης. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 5 και είναι σαφής η ανάστροφη σχέση  $VO_2max$  και θνησιμότητας. Στη μελέτη συμμετείχαν 12.169 άνδρες (7096 με έμφραγμα, 3077 με bypass και 1966 με ισχαιμική καρδιοπάθεια), μέσης ηλικίας  $55,0 \pm 9,6$  ετών, που παρακολούθηθηκαν επί 7,9 χρόνια κατά μέσο όρο. Σε ασθενείς με χαμηλή  $VO_2max < 15$  mL/kg/min ο σχετικός κίνδυνος καρδιακής και ολικής θνησιμότητας ήταν 1,0 ενώ σε ασθενείς με υψηλή  $VO_2max > 22$  mL/kg/min ήταν 0,39 και 0,45 αντίστοιχα. Σε ασθενείς με γνωστή ΣΝ (μετά από έμφραγμα ή bypass) οι Luc Vanhees και συν<sup>40,41</sup> διαπίστωσαν ότι η καρδιαγγειακή θνητότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη φυσική ικανότητα όπως αυτή υπολογίσθηκε από τη μέτρηση της  $VO_2max$  στη δοκιμασία κόπωσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής φαίνονται στο Σχήμα 3. Παράλληλα διαπίστωσαν ότι η σχέση αυτή βελτιώνεται με τη συστηματική άσκηση. Όσο μεγαλύτερη είναι η βελτίωση της  $VO_2max$  τόσο μικρότερη η θνησιμότητα. Πολλές άλλες μελέτες έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα<sup>42-44</sup>. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι με τη συστηματική και έντονη άσκηση αναμένεται ακόμη και υποστρόφη της αθηρωματικής πλάκας.<sup>45,46</sup>

**Πίνακας 5.** Πρόβλεψη μακροπρόθεσμης πρόγνωσης ανάλογα με το επίπεδο της  $VO_2max$  (τροποποίηση από T Kavanagh και συν.<sup>39</sup>)

$VO_2max$ mL/Kg/min	Καρδιακή Θνησιμότητα	Ολική Θνησιμότητα
<15	1,0	1,0
15 - 22	0,62	0,66
>22	0,39	0,45

Τα σημαντικά οφέλη της άσκησης δεν μπορεί να εξηγηθούν μόνο με την επίδραση στους ΠΚ. Σήμερα πιστεύεται ότι κυρίως οφείλονται στην επίδραση στη παθο-βιολογία των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος. Η τεκμηριωμένη σήμερα ευεργετική επίδραση της άσκησης στη βιολογία του αγγειακού κυττάρου με τελικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου εξηγεί τα κλινικά και ανατομικά αυτά οφέλη.<sup>47-56</sup>

Στη χώρα μας η σημασία της καθιστικής ζωής και της άσκησης αλλά και των άλλων ΠΚ έχει εκτιμηθεί με πλήθος επιδημιολογικών μελετών.<sup>57-63</sup> Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφέρουμε τα ιδιαίτερα ενδιαφέροντα αποτελέσματα της πολύ πρόσφατης μελέτης των P Kokkinos και συν<sup>64</sup> όπου μελετήθηκε η σχέση της ΑΙ με το ΠΕ. Στη μελέτη αυτή, που δημοσιεύεται στο τεύχος του Φεβρουαρίου του *Circulation*, συμμετείχαν 15660 άτομα, μαύροι και λευκοί με ή χωρίς ΣΝ, που είχαν υποβληθεί σε δοκιμασία κόπωσης από το 1983 έως το 2006 για προληπτικό έλεγχο ή για αξιολόγηση ισχαιμίας. Στα 7,5 κατά μέσο όρο παρακολούθησης συνέβησαν 3912 θάνατοι. Η ανοχή στην κόπωση ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης. Για κάθε 1 MET αύξηση της ανοχής στην κόπωση βρέθηκε μείωση θνησιμότητας κατά 13%, ποσοστό που ήταν παρόμοιο σε μαύρους και λευκούς, σε άτομα με ή χωρίς ΣΝ, ανεξάρτητα από τη λήψη ή μη β-αναστολέων. Ο κίνδυνος ολικής θνησιμότητας ήταν κατά 20% μικρότερος σε άτομα που είχαν ανοχή στην κόπωση 5-7 METs και στα άτομα με ανοχή >7 METs κατά 50-70% μικρότερος σε σχέση με άτομα που είχαν μικρή ανοχή στην κόπωση <5 METs. Φαίνεται ότι το επίπεδο των 7 METs είναι καθοριστικής σημασίας αφού κάτω από το όριο αυτό ο σχετικός κίνδυνος θανάτου αυξάνεται κατά 2,6 φορές. Η μελέτη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική



Τροποποίηση από L. Vanhees et al. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Feb; 23(2): 358-363.

**Σχήμα 3.** Ικανότητα Άσκησης και πρόγνωση σε ασθενείς με Έμφραγμα / CABG

πρώτον για το μεγάλο αριθμό του πληθυσμού που μελετήθηκε παράλληλα με το μεγάλο αριθμό συμβάντων (3.192 θάνατοι), δεύτερον γιατί επιβεβαίωσε την ισχυρή ανάστροφη συσχέτιση του επιπέδου της ΑΙ με τη θνησιμότητα και τρίτον επειδή οι συμμετέχοντες ήταν κυρίως χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου αποδεικνύοντας έτσι την ανεξάρτητη συσχέτιση της σημασίας της ΑΙ με το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.

Τέλος πρέπει να αναφερθούμε και στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπου η άσκηση αποτελεί σήμερα βασική θεραπευτική μέθοδο με σημαντικά οφέλη στη νοσηρότητα, ποιότητα ζωής αλλά και στη θνησιμότητα. Σήμερα υπάρχουν όμως πολλές μελέτες; που δείχνουν ότι και στην καρδιακή ανεπάρκεια νοσηρότητα και θνησιμότητα συνδέονται αντιστρόφως ανάλογα με το επίπεδο της ΑΙ των ασθενών.<sup>65-75</sup> Σε πρόσφατη μεγάλη μετά-ανάλυση των Cochrane και συν<sup>76</sup> βρέθηκε ότι ο αριθμός μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων είναι αντιστρόφως ανάλογος με το επίπεδο ΑΙ, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη μέτρηση της VO<sub>2</sub>max σε καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης. Σε άλλη πρόσφατη μελέτη των Davies και συν<sup>77</sup> στην ΚΑ η θνησιμότητα βρέθηκε ότι είναι αντιστρόφως ανάλογη με την διάρκεια κόπωσης αλλά και με τη VO<sub>2</sub>max καθώς και άλλες παραμέτρους της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης. Η σχέση της ΑΙ με το προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με ΚΑ φαίνεται τέλος και στη μελέτη των Bellardinelli<sup>78</sup> και συν καθώς και στη μελέτη ExTraMATCH.<sup>79</sup>

### Συμπεράσματα

Είναι γνωστή από παλιά η ανάστροφη σχέση της φυσικής δραστηριότητας με νοσηρότητα και θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο στο γενικό πληθυσμό αλλά και σε καρδιοπαθείς. Σήμερα πιστεύεται ότι όσο πιο έντονη είναι η φυσική δραστηριότητα και η βελτίωση της αερόβιας ικανότητας τόσο περισσότερα είναι και τα αναμενόμενα οφέλη. Η σχέση αερόβιας ικανότητας με την υγεία είναι δόσο-εξαρτώμενη και αυτό έχει αποδειχθεί από μεγάλες επιδημιολογικές και τυχαίοποιημένες μελέτες. Η αερόβια ικανότητα θεωρείται σήμερα ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας. Αυτό οφείλεται στην επίδρασή της στην εμφάνιση και αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, στην καλύτερη καρδιακή, μυϊκή και αναπνευστική προσαρμογή αλλά και στη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθελίου.

Οι συστάσεις των ιατρών και των αρμοδίων επισημονικών και άλλων φορέων υγείας πρέπει να

έχουν στόχο την επίτευξη από το γενικό πληθυσμό και τους καρδιοπαθείς κατά το δυνατόν καλύτερης φυσικής κατάστασης και υψηλότερης αερόβιας ικανότητας.

### Βιβλιογραφία

1. Paffenbarger RS, Hyde RT and AL Wing. Physical activity and physical fitness as determinants of health and longevity, in Exercise Fitness and Health, Human kinetics Publishers. 1990; 3: 33-48.
2. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, et al. Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passé? JAMA. 2001; 285: 1447-1454.
3. Glutei M, Pander DO, Barnstorm MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: The St James Women Take Heart Project. Circulation. 2003; 108: 1554-1559.
4. Alkanet JAM, Lake TA, Reframe R, et al. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. Arch Intern Med. 2001; 161: 825-831.
5. Eriksson G, Lysol K, Borehole J, et al. Changes in physical fitness and changes in mortality. Lancet. 1998; 352: 759-762.
6. Blair SON, Jackson AS: Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. Med Sic Sports Exec. 2001; 33: 762-764.
7. Pate RR, Pratt M, Blair SON, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA. 1995; 273: 402-407.
8. American College of Sports Medicine. Scam's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 6th ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
9. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical Activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Med Sci Sports Exerc. 2007; 39: 1423-1434.
10. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American Heart Association. Med Sci Sports Exerc. 2007; 39: 1435-1445.
11. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, et al. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. Circulation. 2003; 107: 1110-1116.
12. Blair SN: Physical activity, fitness and coronary heart disease. In: Physical Activity, Fitness, and Health C. Bouchard R.J. Shephard and T. Stephens (Eds). Champaign, IL: Human Kinetics, 1994; p. 579-590.
13. Carnethon MR, et al. Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors (CARDIA study). IAMA. 2003; 290: 3092-3100.
14. Ekelund Ulf, Brage S, Franks P, Hennings S, Emms S, Wareham N, Physical D: Activity Energy Expenditure Predicts Progression Toward the Metabolic Syndrome Independently of Aerobic Fitness in Middle-Aged Healthy Caucasians (The Medical Research Council Ely Study). Diabetes Care. 2005; 28: 1195-1200.
15. Laaksonen De, Lakka HM, Salonen JT, et al. Low levels of leisure-time physical activity and cardiomyocyte fitness predict development of the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2002; 25: 1612-1618.
16. Ulf Ekelund, S Brage, K Froberg, et al. TV Viewing and Physi-



- cal activity are independently associated with metabolic risk in children: The European Youth Heart Study. *PLoS Medicine* 2006; Vol 3, 2449-2456.
17. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Position paper of the Working Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology: secondary prevention through cardiac rehabilitation. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1272-1278.
  18. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, et al. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53: 514-522.
  19. Fagard RH, Tipton CM. Physical activity, fitness and hypertension. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors. *Proceeding of the second international conference on physical activity, fitness and health.* Champaign: III-Human Kinetics Publishers; 1994; p. 633-655.
  20. Hinderliter A, Sherwood A, Gullette EC, et al. Reduction of left ventricular hypertrophy after exercise and weight loss in overweight patients with mild hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 133-139.
  21. Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, et al. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA.* 1984; 252: 487-490.
  22. American College of Sports Medicine, Position Stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36: 533-553.
  23. Pardeens K, et al. Prognostic significance of peak oxygen uptake in hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28(7): 794-800.
  24. Jari a Laukkanen, s Kuri, R Salonen, et al. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles; a prospective population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1428-1437.
  25. Myers J, M Prakash, v Froelicher, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002; 346: 793-801.
  26. Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation.* 1998; 98: 2836-14.
  27. Gray TEE, Jacobsen S, Opelika PA, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 862-870.
  28. Blair SN, Kohl HW III, Paffenbarger RS, et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 1989; 262: 2395-23401.
  29. Leon AS, Connett J, Jacobs DR Jr, et al. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: the Multiple Risk Factor International Trial. *JAMA.* 1987; 258: 2388-2395.
  30. Paffenbarger RS, Hyed RT, Wing AL, et al. Physical activity, all-cause mortality and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; 314: 605-613.
  31. Ekelund LG, Haskell WL, Jonhson JL, et al. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1379-1384.
  32. Peters RK, Cady LD, Jr. Biscoff DP, et al. Physical fitness and subsequent myocardial infarction in healthy workers. *JAMA.* 1983; 249: 3052-3056.
  33. Lie H, Mundal R and Erikssen J: Coronary risk factors and incidence of coronary death in relation to physical fitness: Seven – year follow – up study of middle – aged and elderly men. *Eur Heart J.* 1985; 6: 147-157.
  34. Slattery ML, Jacobs DR, Nichaman ZM. Leisure time physical activity and coronary heart disease death: the US Railroad Study. *Circulation* 2001; 79: 304-311.
  35. Morris JN, Chave SPW, Adam C, Sirey C, Epstein L and Sheehan DJ. Vigorous exercise in leisure time and the incidence of coronary heart – disease. *Lancet i.* 1973: 333-339.
  36. Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA.* 1995; 273: 1093-1098.
  37. Myers J. Exercise and cardiovascular health. *Circulation.* 2003; 107: e2-e5.
  38. Dutcher JR, J Kahn ,C Grines, et al. Comparison of Left Ejection Fraction and Exercise Capacity as Predictors of Two- and Five Year Mortality Following Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 436-441.
  39. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction prognosis in 12169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation.* 2002; 106: 666-671.
  40. Luc Vanhees, R Fagard, L Thijs, et al. Prognostic significance of peak exercise capacity in patients with coronary artery disease. *J AmColl Cardiol.* 1994; 23: 358-363.
  41. Vanhees L, D Schepers and R Fagard R. Comparison of maximum versus submaximum exercise testing in providing prognostic information after acute myocardial infarction and/or coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 257-262.
  42. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, et al. Long-term prognostic value of exercise testing in men and women from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 865-870.
  43. Cannistra LB, Balady GJ, O'Malley CJ, et al. Comparison of the clinical profile and outcome of women and men in cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol.* 1992; 69: 1274-9.
  44. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, et al. Influence of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA.* 1996; 276: 205-210.
  45. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet.* 1990; 336: 1129-133.
  46. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation.* 2004; 109: 1371-1378.
  47. Bowles DK, Woodman CR and Laughlin M: Coronary smooth muscle and endothelial adaptations to exercise training. *Exerc. Sport Sci Rev.* 2000; 28: 57-62.
  48. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Cir Res.* 2000; 87: 840-844.
  49. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise tone on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 445-460.
  50. Booth FW, SE Gordon CJ Carlson, and Hamilton MT: Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol.* 2000; 88: 774-787.
  51. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003; 107: 3152-3158.
  52. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on

- coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000; 342: 454-460.
53. Libby P, Ridker P, and Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135-1134.
  54. Parker JL, Oltam CL, Muller JM, et al. Effects of exercise training on regulation of tone in coronary arteries and arterioles. *Med Sci Sports Exerc.* 1994; 26: 1252-1256.
  55. Uematsu MY, Ohara JP, Navas, et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *Am J Physiol.* 1995; 269: C1271-C1378.
  56. Vita JA and Keaney JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation.* 2002; 106: 640-642.
  57. Chimonas ET. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 2: Mortality trends and main causes of death in Greek population. *Curr Med Res Opin.* 2001; 17: 27-33.
  58. Dontas A: Recent trends in Cardiovascular disease and risk factors in the Seven Countries Study: Greece. In *Lessons for Science from the Seven Countries Study.* Edited by Toshima H, Koga Y, Blackburn H, Keys A. Tokyo, Japan: Springer-Verlag Pub., 1994.
  59. Mouloupoulos SD, Adamopoulos PN, Diamantopoulos EI, et al. Coronary heart disease risk factors in a random sample of Athenian adults. The Athenian Study. *Am J Epidemiol.* 1987; 126: 882-892.
  60. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoxoou C, et al. Risk Stratification of coronary heart disease in Greece: Final Results from the CARDIO 2000 Epidemiological Study. *Prev Med.* 2002; 35: 548-556.
  61. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoxoou C and Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BUM Public Health.* 2003; 3:32.
  62. Trichopoulou A. From Research To Education: The Greek experience. *Nutrition.* 2000; 16:7/8: 528-531.
  63. Keys A: Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41: Suppl 4: 1-211.
  64. Kokkinos JF, Myers J, Kokkinos JP, et al. Exercise Capacity and Mortality in Black and White Men. *Circulation* published online Jan 22,2008; DOI: 10:1161/CIRCULATION.AHA.107: 734-764 (in press).
  65. National Institutes of Health. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Statement. 1995; 13: 1-33.
  66. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694-740.
  67. Walsh JT, Charlesworth A, Andrews R, et al. Relation of daily activity in patients with chronic heart failure to long-term prognosis. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 1364-1369.
  68. ACC/AHA Task Force. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *Circulation.* 1995; 92: 2764-1784.
  69. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part I. *Circulation* 2002; 105: 2099-2106.
  70. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part II. *Circulation.* 2002; 105: 2223-2228.
  71. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure. 14 ml/kg/min revisited. *Am Heart J.* 2000; 139: 78-84.
  72. Mezzani A, Corrà U, Baroffio C, et al. Habitual activities and peak aerobic capacity in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction: use of a new physical activity scoring system. *Chest.* 2000; 117: 1291-1299.
  73. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, et al. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates. *Circulation.* 2000; 101: 1152-157.
  74. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al. Effects of exercise training on left-ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. A randomized trial. *JAMA.* 2000; 283: 3095-3101.
  75. Myers J: Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2007; 16: 993-999.
  76. Ugo Corra, Mezzani A, Bosimini E and Giannuzzi P: Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest.* 2004; 128: 942-950.
  77. Lewis C Davis, R Wensel, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non linear analysis; oxygen uptake efficiency slopes. *Eur Heart J.* 2006; 27: 884-690.
  78. Bellardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome, *Circulation.* 1999; 99: 1173-1182.
  79. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ.* 2004; 328: 189-190.