

**A C T A S**

DE LAS JORNADAS INTERNACIONALES  
**DE ACTIVIDAD FÍSICA Y SALUD**

**G A N A S A L U D**

2 7 - 2 9 N O V I E M B R E 2 0 0 6



La Suma de Todos



CONSEJERÍA DE DEPORTES  
**Comunidad de Madrid**

[www.madrid.org](http://www.madrid.org)



Dra. I-Min Lee, Harvard University (USA)

La Dra. I-Min Lee es Profesora Asociada de Medicina en el Harvard Medical School, y Profesora Asociada de Epidemiología en el *Harvard School of Public Health*. Nacida en Malasia, obtuvo su licenciatura en Medicina en la *National University of Singapore*, y realizó un master en Salud Pública y un Doctorado en Epidemiología en el *Harvard School of Public Health*, uno de los centros de investigación epidemiológica más prestigiosos del mundo.

Su principal área de investigación se centra en el rol de la actividad física en la promoción de la salud y en el aumento de la esperanza de vida, particularmente entre la población femenina. Entre su principales trabajos se incluye la dirección del famoso *College Alumni Health Study (Harvard)*, que se desarrolla sobre una masa de 70,000 hombres y mujeres, desde 1962 como Investigador Principal, y del también muy reconocido *Women's Health Study*, que implica a su vez a 40,000 mujeres. Ha publicado más de 150 artículos científicos en revistas de impacto, y es una de los expertos más reconocidos en el mundo en el ámbito concreto del impacto positivo del ejercicio físico en la mejora del estado de salud. Además, ha recibido importantes distinciones científicas y es editora asociada de algunas de las principales publicaciones científicas de las Ciencias del Ejercicio (*Medicine and Science in Sports & Exercise*, *Harvard Women's Health Watch*).

# Dra. I-Min Lee

Harvard Medical School y Harvard School of Public Health

## Beneficios de la actividad física para la prevención de las enfermedades crónicas

### Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles, como son las cardiopatías, el infarto cerebral, la diabetes y el cáncer, se han considerado a menudo problemas exclusivos del mundo desarrollado. Sin embargo, un estudio reciente realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha demostrado que estas enfermedades son un problema generalizado que afecta no sólo a los países desarrollados, sino también a los que están en vías de desarrollo.<sup>1</sup> Se calcula que el número de muertes causadas por las enfermedades crónicas en todo el mundo en 2005 fue de 35 millones, de las cuales sólo el 20% se produjo en países con altos niveles de renta y un 80% en países con rentas medias o bajas. Las estrategias sanitarias que pueden ayudar a reducir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas son, por consiguiente, muy importantes. Una de las posibles estrategias consiste en aumentar el nivel de actividad física, ya que se ha demostrado ampliamente que esto reduce el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas.<sup>2</sup> De hecho, otro estudio de la OMS revela que la falta de ejercicio es responsable del 21,5% de las cardiopatías isquémicas de todo el mundo, el 11% de las isquemias cerebrales, el 14% de los casos de diabetes, el 16% de los de cáncer de colon, y el 10% de los de cáncer de mama.<sup>3</sup>

En esta ponencia analizaremos el papel que desempeña la actividad física en la prevención de las enfermedades crónicas. Por cuestiones de tiempo, nos centraremos en las enfermedades crónicas más importantes, es decir, las cardiopatías, los infartos cerebrales, la diabetes y el cáncer. Muchos de los ejemplos que voy a utilizar se basan en estudios realizados por nuestro propio grupo de investigación, en particular, el *Harvard Alumni Health Study* y el *Women's Health Study*, dos importantes estudios que están actualmente en marcha en los Estados Unidos.

## La actividad física en la prevención de los trastornos cardiovasculares

*Mecanismos biológicos:* el término enfermedad cardiovascular puede referirse tanto a los infartos de miocardio como a los infartos cerebrales. Desde el punto de vista biológico, la actividad física puede reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares gracias a un amplio abanico de mecanismos. En primer lugar, la actividad física tiene un efecto antiaterogénico, ya que retrasa la aparición de las placas de ateroma, que endurecen las paredes de las arterias. El efecto antiaterogénico se debe a varios factores: un descenso de la tensión arterial,<sup>4</sup> un mejor perfil lipídico (es decir, menor nivel de colesterol total y triglicéridos, mayor nivel de colesterol HDL y menor nivel de colesterol LDL),<sup>5</sup> una mayor sensibilidad de la insulina y tolerancia a la glucosa,<sup>6</sup> y una reducción de la grasa corporal gracias al ejercicio.<sup>7</sup> En segundo lugar, la actividad física reduce el riesgo de trombogénesis y trombosis (es decir, la formación de coágulos y bloqueo de las arterias) gracias a los cambios beneficiosos en la adherencia plaquetaria, la fibrinólisis, la viscosidad de la sangre y variables hemostáticas e inflamatorias.<sup>8</sup> En tercer lugar, al estar ejercitado, la demanda de oxígeno del corazón es menor para una misma intensidad de trabajo y, al mismo tiempo, el ejercicio hace aumentar el diámetro y la capacidad de dilatación de las arterias coronarias debido a una mejora de la función endotelial de las mismas, lo cual favorece el riego sanguíneo y el aporte de oxígeno al corazón.<sup>9</sup> Por último, con el ejercicio, el corazón se vuelve más resistente a las arritmias ventriculares mortales, lo cual da como resultado un aumento del tono vagal y una disminución de la actividad adrenérgica, tanto en reposo como durante el ejercicio.<sup>10</sup> Así pues, desde la perspectiva biológica, parece muy probable que la actividad física disminuya el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

*Resumen de los datos obtenidos de los estudios epidemiológicos:* los resultados de los estudios epidemiológicos realizados para averiguar la relación entre la actividad física y la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en mujeres y hombres se corresponden con los efectos biológicos de la actividad física que hemos visto en las líneas anteriores. Hasta el momento, se han llevado a cabo más de 100 estudios para investigar la asociación entre la actividad física y el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular en personas sanas. Nos resultaría imposible analizar todos estos estudios, por lo que me limitaré a hacerles un resumen. Los datos de los muchos estudios que han tratado este problema indican claramente que las personas activas experimentan una menor incidencia de las enfermedades cardiovasculares que las sedentarias.<sup>2</sup> ¿Pero hasta qué punto disminuye el riesgo? En un meta-análisis (es decir, un análisis que combina los datos de diversos estudios) realizado para cuantificar la disminución del riesgo asociada a la actividad física, los autores llegaron a la conclusión de que las personas activas tienen un riesgo casi dos veces

menor de sufrir o morir de un infarto de miocardio en comparación con una persona sedentaria.<sup>11</sup> En lo que se refiere a los infartos cerebrales, otro meta-análisis demostró una disminución del riesgo del 20% al 40% en las personas activas.<sup>12</sup>

La reducción del riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular, ya sean infartos de miocardio o cerebrales, gracias a la actividad física se ha observado tanto en hombres como en mujeres. A pesar de que hay pocos datos sobre minorías (poblaciones no caucásicas), y de personas de edad avanzada, parece que la actividad física también está asociada a una disminución de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en estos grupos demográficos. Pero, ¿la relación entre la actividad física y la disminución del riesgo es causal o es tan sólo un reflejo de los buenos hábitos asociados a la actividad física? Los estudios han demostrado que las personas activas también suelen ser más sanas con respecto a otros hábitos, como el tabaco o la alimentación. En los estudios en los que se tuvieron en cuenta otras costumbres de los individuos, el efecto protector de la actividad física también se dejaba notar. Así pues, la relación inversa entre actividad física y riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular es probable que sea causal y que se articule a través de los mecanismos que hemos explicado antes.

*Datos de estudios epidemiológicos específicos:* a efectos ilustrativos, me gustaría explicarles los resultados que han arrojado una serie de estudios específicos. Algunas de las primeras observaciones epidemiológicas de la actividad física y la reducción del riesgo de enfermedad coronaria se realizaron en Inglaterra de manos del Profesor Jeremy Morris y sus colegas. En ellas vieron que las personas que tenían empleos que implicaban una actividad física, como los revisores de los autobuses, tenían la mitad de enfermedades coronarias que sus colegas con tareas más sedentarias, como los conductores.<sup>13</sup> Posteriormente, obtuvieron resultados similares entre funcionarios de Londres: los hombres que realizaban alguna actividad física en su tiempo libre tenían menos enfermedades coronarias que los que no lo hacían.<sup>14</sup>

Mientras tanto, en Estados Unidos, el Profesor Ralph Paffenbarger y sus colegas empezaron a realizar varios estudios en la década de los 60 en los que se evidenció que la actividad física estaba relacionada con la disminución de la incidencia de las enfermedades coronarias y los infartos cerebrales entre los ex alumnos de la Universidad de Harvard.<sup>15, 16</sup> Además de demostrar que los ex alumnos activos presentaban una menor incidencia de estas enfermedades crónicas, también demostraron que los efectos de la actividad física no son acumulativos, es decir, que por mucha actividad física que hayamos podido realizar en el pasado, sólo es beneficiosa la que realizamos en el presente. Los hombres que habían sido atletas en su época universitaria, pero que, al llegar a la mediana edad, habían adquirido un estilo de

vida sedentario, ya no estaban protegidos frente a las enfermedades coronarias. Sólo los que hacían ejercicio a esa edad, aunque no lo hubieran hecho en la universidad, presentaban un menor riesgo de sufrir estas afecciones. Esto acrecienta la importancia de seguir haciendo ejercicio siempre.

Estos primeros estudios se realizaron sólo con hombres, pero más recientemente, sobre todo a partir de 1990, también se han realizado con mujeres y los resultados han hecho patente que la actividad física también es un factor que reduce la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en este sector de la población. Por ejemplo, en el *Women's Health Study*, un estudio que incluyó a casi 40.000 mujeres de 45 años o más, se observó que bastaba con caminar una o dos horas a la semana para reducir a la mitad el riesgo en comparación con las que no caminaban de manera habitual.<sup>17</sup> El hecho de caminar también se relacionó con una menor incidencia de los casos de infarto cerebral en otro gran estudio, el *Nurses' Health Study*, realizado con más de 70.000 mujeres.<sup>18</sup>

Me gustaría distinguir entre dos conceptos: el de actividad física y el de forma física. La actividad física es un comportamiento, mientras que la forma física es el resultado obtenido, el cual, hasta cierto punto, está determinado genéticamente. Se calcula que quizás un tercio de la variación en la forma física existente entre un individuo y otro viene determinada por factores genéticos. Afortunadamente, podemos mejorar nuestra forma física haciendo ejercicio de forma regular. Al igual que los estudios sobre la actividad física, los estudios sobre la forma física, aunque menos numerosos, también indican que una buena forma física ayuda a reducir el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares tanto en hombres<sup>19</sup> como en mujeres.<sup>20</sup>

*¿Cuánta actividad física se necesita?* Gran parte de la investigación que ha realizado nuestro grupo en los últimos años se ha centrado en cuestiones que tienen una importancia en la Salud Pública. ¿Cuánta actividad física se necesita para estar sano desde el punto de vista cardiovascular? ¿Qué intensidad debe tener? ¿Varias sesiones en un mismo día tienen efectos acumulativos para la salud o, por el contrario, es mejor realizar una única sesión? ¿Son beneficiosos los patrones de actividad no tradicionales, como sería hacer ejercicio sólo los fines de semana? Para dar respuesta a estas preguntas, me gustaría dar un repaso a algunas de las conclusiones que hemos alcanzado en nuestros estudios.

La cantidad de actividad física necesaria para lograr un beneficio para la salud ha sido objeto de un largo debate. En particular, este debate se centra en dirimir si es mejor 30 minutos al día o 60 minutos al día. Los datos que han arrojado nuestros estudios demuestran claramente que con 30 minutos al día es suficiente para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, tanto en hombres<sup>21</sup> como

en mujeres<sup>17</sup>, con o sin sobrepeso. Sin embargo, esta cantidad de actividad física puede resultar insuficiente para controlar el peso, debido a los hábitos dietéticos que tienen muchos países de Occidente.<sup>22</sup> En cuanto a la intensidad de la actividad física, nuestras investigaciones también revelan claramente que una intensidad moderada, como caminar a paso ligero, basta para reducir el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, en el *Harvard Alumni Health Study*, hemos visto que los hombres que realizaban un esfuerzo como mínimo moderado en su rutina de ejercicio habitual presentaban una reducción del riesgo de sufrir una enfermedad coronaria del 20% al 40% en comparación con los hombres con rutinas menos intensas.<sup>23</sup> Así pues, parece ser que hay una relación entre la intensidad y el efecto, es decir, a mayor intensidad, más beneficios. En el caso de las mujeres el *Women's Health Study*, como ya hemos dicho, demostró que caminar una o dos horas a la semana ya reducía el riesgo de enfermedad coronaria a la mitad en comparación con las mujeres que no caminaban habitualmente.<sup>17</sup> Parece ser que la actividad física no tiene por qué realizarse en una sola sesión diaria, sino que se puede repartir en varias sesiones más cortas de unos 10 o 15 minutos con tal de que sumen 30 minutos diarios.<sup>24</sup>

Por último, me gustaría explicarles algunos resultados interesantes que hemos obtenido en cuanto al ejercicio de fin de semana. Lo recomendable es que la actividad física sea regular. Sin embargo, una de las causas más habituales de la falta de ejercicio es precisamente la falta de tiempo. Así pues, nos empezamos a interesar justamente por aquellas personas que no tienen tiempo para hacer ejercicio de manera habitual, pero que, en cambio, hacen mucho ejercicio los fines de semana. Estas personas, que hacen ejercicio una o dos veces a lo largo del fin de semana, podrían llegar a ejercitarse lo suficiente durante el fin de semana como para generar la cantidad de energía precisa para satisfacer los requisitos de actividad física de los estudios, pero no los de frecuencia de ejercicio, ya que sólo lo hacen 1 ó 2 veces por semana. En el *Harvard Alumni Health Study* hemos observado resultados diferentes para hombres con o sin factores de riesgo coronario.<sup>25</sup> En el caso de los hombres sin factores de riesgo, los que hacían ejercicio sólo los fines de semana presentaban un riesgo notablemente menor de morir durante el seguimiento (la mayoría de los fallecimientos producidos en este grupo de hombres fueron debidos a enfermedades cardiovasculares) que el grupo sedentario. Sin embargo, en el caso de los hombres con factores de riesgo, sólo los que hacían ejercicio de forma regular tenían un riesgo significativamente menor de morir. Esta diferencia en los resultados puede deberse a que la actividad física tiene un efecto transitorio sobre algunos de estos factores de riesgo. Por ejemplo, el ejercicio hace disminuir la presión sanguínea durante varias horas, aunque luego los niveles se recuperan. Así, los hombres con un riesgo alto podrían no beneficiarse tanto de una actividad física menos regular.

## La actividad física en la prevención de la diabetes de tipo 2

Como ya hemos dicho, la actividad física puede mejorar la sensibilidad de la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, parece lógico pensar que la actividad física puede reducir el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2. Hasta la fecha, se han realizado unos 30 estudios prospectivos de cohortes y cinco ensayos clínicos que han examinado el papel de la actividad o la forma física en la prevención de la diabetes de tipo 2. La primera investigación epidemiológica que se hizo sobre este tema corrió a cargo del Profesor Paffenbarger y sus colegas.<sup>26</sup> Este estudio indicó que unos niveles más altos de actividad física de tipo lúdico estaban asociados con un menor riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 en hombres. Por cada 500 kcal/semana de incremento en este tipo de actividad, el riesgo, ajustado a la edad, de desarrollar diabetes disminuía un 6%. Posteriormente, también hemos observado que la actividad física está asociada a una disminución del riesgo de diabetes de tipo 2 en las mujeres, y que esta reducción se articula, en parte, mediante cambios beneficiosos en los niveles de grasa corporal.<sup>27</sup> Hoy en día hay consenso en que la actividad física es un factor importante tanto en la prevención de la diabetes como en el tratamiento de las personas que padecen este trastorno.<sup>28</sup>

## La actividad física en la prevención del cáncer

*Mecanismos biológicos:* se han propuesto varias categorías de mecanismos posibles<sup>29, 30</sup> que están relacionados con (1) la alteración de los niveles de hormonas sexuales, (2) la alteración de la grasa corporal y sus implicaciones metabólicas, (3) el cambio en la velocidad del tránsito intestinal, y (4) el cambio en la función inmunitaria. Las hormonas sexuales tienen un potente efecto mitogénico y proliferativo, y desempeñan un papel importante en la etiología de los cánceres reproductivos. La actividad física puede alterar los niveles de hormonas reproductivas, lo cual hace plausible que dicha actividad pueda prevenir la aparición de estos tipos de cáncer, como el de mama en la mujer y el de próstata en el hombre. Los cambios favorables en la adiposidad representan un segundo gran mecanismo que tiene la actividad física para influir en el riesgo de cáncer. Una gran masa corporal está asociada a alteraciones de las hormonas sexuales, la resistencia de la insulina, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia, y puede causar un aumento de los factores de crecimiento insulínicos, todo lo cual tiene la capacidad de afectar al riesgo de desarrollar un cáncer. El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de recurrencia de muchos cánceres, y también son factores predictivos de la mortalidad por cáncer. Una tercera explicación de la disminución de la incidencia, concretamente, del cáncer de colon entre personas activas tiene que ver con la modificación de la velocidad del tránsito intestinal. Esta hipótesis sostiene que la

actividad física acelera el tránsito en el colon, disminuyendo así la exposición a los carcinógenos, cocarcinógenos y sus promotores que hay en las heces. Por último, la actividad física puede evitar la aparición del cáncer gracias a sus efectos sobre el sistema inmunitario innato. Las pruebas de que disponemos sugieren que unos niveles moderados de actividad física pueden potenciar el sistema inmunitario.

*Resumen de los datos de los estudios epidemiológicos:* se han llevado a cabo más de 100 estudios epidemiológicos dedicados a examinar el papel de la actividad física en la prevención primaria del cáncer.<sup>29, 30</sup> Los datos muestran claramente que la actividad física reduce el riesgo de padecer varios tipos de cáncer, incluidos el de colon y el de mama. Se puede llegar a una reducción del riesgo del orden del 30% o el 40% en el caso del cáncer de colon, y algo menor, del 20% al 30%, en el de mama. A pesar de que los datos son menos concluyentes para otros tipos de cáncer, diversos estudios también indican que la actividad física puede reducir el riesgo de la primera aparición del cáncer de próstata, de endometrio y de pulmón. En 2002 y, de nuevo, en 2006, la Sociedad Americana del Cáncer, basándose en estos estudios, reconoció que la actividad física es un factor importante en la prevención primaria del cáncer, y calculó que un tercio de las más de 500.000 muertes causadas por el cáncer anualmente en EE.UU. podrían atribuirse a la mala alimentación y a la falta de ejercicio. En 2002, la *International Agency for Research on Cancer* también reiteró la importancia de la actividad física a la hora de prevenir la aparición del cáncer al afirmar que “*hacer ejercicio de forma regular reduce el riesgo de cáncer de colon y de mama, y posiblemente también el de endometrio y el de próstata*”.

La cantidad de actividad física necesaria para prevenir el cáncer es algo que no está tan claro, ya que hay pocos estudios que hayan recogido información suficiente en este sentido. Parece ser que bastaría con unos 30 ó 45 minutos al día de ejercicio moderado, como andar a paso rápido. Aunque reconoce la escasez de datos, la Sociedad Americana del Cáncer recomienda al menos 30 minutos al día de ejercicio entre moderado e intenso, y preferiblemente 45 ó 60 minutos diarios. La *International Agency for Research on Cancer* también reconoce la limitación que implica esta falta de datos, aunque afirma que deberíamos “*realizar un ejercicio moderado, como andar a paso ligero o ir en bicicleta, durante al menos 30 minutos varios días a la semana*” ya que se ha demostrado que este nivel de actividad reduce el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y cáncer, y además puede representar un nivel suficiente para prevenir el cáncer.

*Datos de estudios epidemiológicos específicos:* en el *Harvard Alumni Health Study* hemos analizado las relaciones entre la actividad física y el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, incluido el de colon. En un estudio<sup>31</sup> realizado con más de 17.000 hombres sanos de edades comprendidas entre los 30 y los 79 años, se calcu-

ló el ejercicio que implicaban actividades como caminar, subir escaleras y realizar deportes o actividades lúdicas. A partir de esta información, calculamos la energía empleada semanalmente por cada ex alumno y los clasificamos en tres categorías: <1.000 (correspondiente aproximadamente a los 30 minutos/día recomendados de ejercicio moderado), 1.000-2.500, y >2.500 kcal/semana. Observamos que los hombres que gastaban entre 1.000 y 2.500 kcal/semana en la actividad física presentaban la mitad de casos de cáncer de colon que los hombres sedentarios que solían gastar menos de 1.000 kcal/semana. En los niveles más altos de gasto energético (>2.500 kcal/semana), la incidencia era también aproximadamente la mitad que en el grupo de <1.000 kcal/semana.

En un análisis que estamos llevando a cabo actualmente con casi 80.000 mujeres, los resultados son similares. Con mayores niveles de actividad física, el riesgo de desarrollar cáncer de colon se reduce. Las mujeres que caminan al menos 2 horas/semana experimentan una reducción de entre un 25% y un 35% en el riesgo de padecer cáncer de colon en comparación con las que no lo hacen.

En el *Women's Health Study* hemos analizado la relación entre la actividad física y el riesgo de desarrollar cáncer de mama en una muestra de aproximadamente 40.000 mujeres.<sup>32</sup> Las mujeres más activas, es decir, las que gastan la energía equivalente a andar a ritmo ligero unos 45 minutos/día, presentan un riesgo 20% menor de cáncer de mama comparado con las menos activas. Este efecto parecía ser más intenso únicamente entre las mujeres posmenopáusicas, entre las que se observaba una reducción más acusada del riesgo.

En el *Harvard Alumni Health Study* también observamos una relación inversa entre la actividad física y el riesgo de padecer cáncer de próstata o de pulmón.<sup>29, 30</sup> Sin embargo, como ya hemos visto, los datos acumulados de todos los estudios no son tan concluyentes en lo que respecta al cáncer de colon y de mama. Los datos sugieren que la actividad física podría tener su importancia en la prevención del cáncer de próstata, de endometrio y de pulmón, pero habrá que esperar a que se realicen más estudios para poder confirmar esta relación.

## Conclusión

Las enfermedades crónicas no transmisibles son uno de los problemas sanitarios más importantes a escala mundial. Un comportamiento saludable que puede ayudar a prevenir este tipo de enfermedades es el ejercicio. La actividad física tiene efectos beneficiosos en muchos sistemas fisiológicos del cuerpo humano, y una gran cantidad de estudios epidemiológicos lo confirman. De hecho, un mayor nivel de actividad física está asociado a una disminución de los casos de cardiopatías, infarto cerebral, diabetes de tipo 2 y determinados tipos de cáncer, en particular el de colon y el de mama.

## Bibliografía

- 1 Strong K., Mathers C., Leeder S., Beaglehole R.; "Preventing chronic diseases: how many lives can we save?", en *Lancet* 366:1578-82, 2005
- 2 U.S. Department of Health and Human Services; Physical activity and health. A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Disease Control and Prevention and Health Promotion, 1996
- 3 Bull FC, Armstrong TP, Dixon T., Ham SA, Neiman A., Pratt M.; Physical inactivity. En: Ezzati M., Lopez AD, Rodgers A., Murray CJL, eds. Comparative quantification of health risks. Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Ginebra, Suiza, OMS, 2004:729-881
- 4 Whelton SP, Chin A., Xin X., He J.; "Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trial", en *Ann Intern Med* 136:493-503, 2002
- 5 Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al.; "Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins", en *N Engl J Med* 347:1483-9, 2002
- 6 Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE.; "Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity", en *J Appl Physiol* 96:101-6, 2004
- 7 Irwin ML, Yasui Y., Ulrich CM, et al.; "Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: A randomized controlled trial", en *Jama* 289:323-30, 2003
- 8 Mora S., Lee IM, Buring JE, Ridker PM.; "Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women", en *Jama* 295:1412-9, 2006
- 9 Hambrecht R., Wolf A., Gielen S., et al.; "Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease", en *N Engl J Med* 342:454-60, 2000
- 10 Noakes TD, Higginson L., Opie LH.; "Physical training increases ventricular fibrillation thresholds of isolated rat hearts during normoxia, hypoxia and regional ischemia", en *Circulation* 67:24-30, 1983
- 11 Berlin JA, Colditz GA; "A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease", en *Am J Epidemiol* 132:612-28, 1990
- 12 Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, et al.; "Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data", en *Int J Epidemiol* 33:787-98, 2004
- 13 Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW; "Coronary heart-disease and physical activity of work", en *Lancet* 265:1053-7; contd., 1953
- 14 Morris JN, Everitt MG, Pollard R., Chave SP, Semmence AM; "Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease", en *Lancet* 2:1207-10, 1980
- 15 Paffenbarger RS, Jr., Wing AL; "Characteristics in youth predisposing to fatal stroke in later years", en *Lancet* 1:753-4, 1967
- 16 Paffenbarger RS, Jr., Wing AL, Hyde RT; "Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni", en *Am J Epidemiol* 108:161-75, 1978

- 17 Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE; "Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passe?", en *Jama* 285:1447-54, 2001
- 18 Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.; "Physical activity and risk of stroke in women", en *Jama* 283:2961-7, 2000
- 19 Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, et al.; "Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women", en *Jama* 276:205-10, 1996
- 20 Gulati M., Black HR, Shaw LJ, et al.; "The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women", en *N Engl J Med* 353:468-75, 2005
- 21 Lee IM, Paffenbarger RS, Jr.; "Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity", en *The Harvard Alumni Health Study. Am J Epidemiol* 151:293-9, 2000
- 22 Saris WH, Blair SN, van Baak MA, et al.; "How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain?", en *Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. Obes Rev* 4:101-14, 2003
- 23 Lee IM, Sesso HD, Oguma Y., Paffenbarger RS, Jr.; "Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease", en *Circulation* 107:1110-6, 2003
- 24 Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr.; "Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk?", en *Circulation* 102:981-6, 2000
- 25 Lee IM, Sesso HD, Oguma Y., Paffenbarger RS, Jr.; "The "weekend warrior" and risk of mortality", en *Am J Epidemiol* 160:636-41, 2004
- 26 Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr.; "Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus", en *N Engl J Med* 325:147-52, 1991
- 27 Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, et al.; "Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women", en *Jama* 292:1188-94, 2004
- 28 Eyre H., Kahn R., Robertson RM; "Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association", en *Diabetes Care* 27:1812-24, 2004
- 29 Lee IM; "Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies", en *Med Sci Sports Exerc* 35:1823-7, 2003
- 30 Lee I-M, Oguma Y. Physical activity. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds.; "Cancer epidemiology and prevention", en *New York: Oxford University Press, 449-467, 2006*
- 31 Lee IM, Paffenbarger RS, Jr., Hsieh C.; "Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni", en *J Natl Cancer Inst* 83:1324-9, 1991
- 32 Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Hennekens CH, Burin JE; "Physical activity and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States)" en *Cancer Causes Control* 12:137-45, 2001