

Magdalena Kwaśniewska¹Ewa Rębowska¹Anna Jegier²Tomasz Kostka³Robert Pietruszyński⁴Tomasz Lesiak⁴Joanna Kosińska¹Wojciech Drygas^{1,5}

WIELOLETNI SYSTEMATYCZNY WYSIŁEK FIZYCZNY JAKO CZYNNIK MODYFIKUJĄCY WYSTĘPOWANIE MIAŻDŻYCY SUBKLINICZNEJ U MĘŻCZYZN AKTYWNYCH ZAWODOWO

LONG TERM REGULAR PHYSICAL ACTIVITY AS A FACTOR MODIFYING THE INCIDENCE
OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN OCCUPATIONALLY ACTIVE MEN

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi / Medical University of Lodz, Łódź, Poland
Zakład Medycyny Zapobiegawczej / Department of Preventive Medicine

² Uniwersytet Medyczny w Łodzi / Medical University of Lodz, Łódź, Poland
Zakład Medycyny Sportowej / Department of Sports Medicine

³ Uniwersytet Medyczny w Łodzi / Medical University of Lodz, Łódź, Poland
Klinika Geriatrii / Department of Geriatrics

⁴ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM w Łodzi / Military Teaching Hospital, Łódź, Poland
Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej / Department of Radiology

⁵ Instytut Kardiologii w Warszawie / Institute of Cardiology, Warszawa, Poland
Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia / Department of Epidemiology, Cardiovascular Disease Prevention and Health Promotion

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Optymalna dawka wysiłku fizycznego w profilaktyce miażdżycy jest przedmiotem badań. Celem analizy jest ocena zależności między wieloletnim poziomem aktywności fizycznej a wybranymi wskaźnikami subklinicznej miażdżycy w grupie aktywnych zawodowo mężczyzn. **Materiał i metody:** Do udziału w projekcie zaproszono wieloletnich podopiecznych Poradni Zdrowego Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Łodzi bez objawów chorób układu krążenia. U wszystkich uczestników przeprowadzono wywiad, przedmiotowe badanie lekarskie i badania dodatkowe. Poziom AF był oceniany za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy. Spośród 132 mężczyzn, którzy odpowiedzieli na zaproszenie, do nieinwazyjnej oceny wskaźników subklinicznej miażdżycy zakwalifikowano 101 osób. Przeprowadzono ocenę grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych (IMT), wskaźnika uwapnienia naczyń wieńcowych (CAC) i wskaźnika reaktywnego przekrwienia (RHI) metodą endoPAT 2000. **Wyniki:** Wyniki wstępne opracowano w grupie 60 mężczyzn w wieku 61,3±8,8 lat. Badani najczęściej deklarowali małą aktywność fizyczną, związaną z pracą zawodową. Badaną kohortę podzielono na 3 grupy w zależności od wyjściowego poziomu rekreacyjnej aktywności fizycznej (leisure-time physical activity – LTPA). Większość badanych utrzymała wyjściowy poziom LTPA trakcie całej obserwacji. W ostatnim badaniu kontrolnym grupa o najwyższym poziomie LTPA charakteryzowała się najkorzystniejszym profilem ryzyka sercowo-naczyniowego. Zarówno dawka AF, jak i wydatek energetyczny istotnie korelowały z CAC, IMT oraz RHI. W grupie o wysokim poziomie LTPA odnotowano istotnie niższy średni wskaźnik CAC, IMT ($p < 0,01$) oraz istotnie wyższy średni RHI ($p < 0,05$) w porównaniu z grupą o najmniejszym wydatku energetycznym. **Wnioski:** Analiza wstępna wskazuje na protekcyjny efekt wieloletniego wysokiego poziomu LTPA w zakresie występowania subklinicznej miażdżycy u mężczyzn. Med. Pr. 2013;64(6):785–795

Słowa kluczowe: aktywność fizyczna, subkliniczna miażdżycy, mężczyźni

ABSTRACT

Background: Optimal dose of physical activity in the prevention of atherosclerosis remains unclear. The purpose of the study was to investigate the influence of leisure-time physical activity (LTPA) on selected indices of atherosclerosis in the

working-age population of men. **Materials and Methods:** The study was carried out in a cohort of asymptomatic men participating in follow-up examinations in the Healthy Men Clinic, Medical University of Lodz. Of the 132 men who responded to the invitation to participate in this study, 101 men were eligible for the non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis indices. Self-reported PA was assessed by interviewer-administered validated questionnaires. During the latest follow-up subclinical atherosclerosis was measured by assessing the coronary artery calcification (CAC), the carotid intima-media thickness (IMT) and the reactive hyperemia index (RHI) using peripheral arterial tonometry (EndoPAT2000). **Results:** Preliminary results have been elaborated in the group of 60 men (mean age: 61.3±8.85 years). The participants were predominantly white collar workers with low occupational LTPA. The cohort was divided into 3 groups according to the LTPA level. Both dose and energy expenditure of recreational PA significantly correlated with CA, IMT and RHI in the whole cohort. The majority of men maintained their baseline PA throughout the observation period. Men with the highest LTPA level had significantly lower mean CAC, IMT ($p < 0.01$), and significantly higher mean RHI ($p < 0.05$) compared to the least active group. On final examination men with high PA had also the most favorable cardiovascular profile. **Conclusions:** The preliminary results indicate the protective effect of high LTPA level in the context of subclinical atherosclerosis in men. *Med Pr* 2013;64(6):785–795

Key words: physical activity, subclinical atherosclerosis, men

Autor do korespondencji / Corresponding author: Magdalena Kwaśniewska, Zakład Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersytet Medyczny, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, e-mail: magdalena.kwasniewska@umed.lodz.pl
Nadesłano: 12 września 2013, zatwierdzono: 14 listopada 2013

WPROWADZENIE

Systematyczna aktywność fizyczna ma udokumentowaną rolę w profilaktyce przewlekłych chorób niezakaźnych. W licznych badaniach epidemiologicznych zaobserwowano, że aktywny tryb życia koreluje ze znacznie korzystniejszymi wskaźnikami zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu krążenia (cardiovascular diseases – CVD) i ich najważniejszych czynników ryzyka – na czele z zaburzeniami lipidowymi, otyłością, nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą (1–3). Optymalna dawka wysiłku fizycznego w profilaktyce miażdżycy jest jednak nadal przedmiotem rozważań, a większość danych pochodzi z badań przekrojowych lub krótkotrwałych, w których metodologii uwzględnia się procedury oceniające jedynie pośrednie efekty wysiłku fizycznego.

Do najczęściej stosowanych metod oceny subklinicznej miażdżycy należy badanie uwapnienia naczyń wieńcowych (coronary artery calcification – CAC) oraz grubości kompleksu intima-media (intima-media thickness – IMT) w obrębie tętnic szyjnych. Nieliczne opublikowane dotychczas wyniki badań zależności między aktywnością fizyczną a wymienionymi wskaźnikami wskazują na istotne rozbieżności, które prawdopodobnie są efektem niejednorodnej metodologii badań w zakresie czasu trwania obserwacji, doboru podmiotów badawczych, różnego rodzaju wysiłku fizycznego i odmiennych narzędzi stosowanych do oceny aktywności fizycznej (4–8).

Celem niniejszej pracy była ocena zależności między poziomem AF a wybranymi wskaźnikami subklinicznej miażdżycy w grupie aktywnych zawodowo mężczyzn w wieku średnim i starszych. Mając na uwadze kluczowe znaczenie dysfunkcji śródbłonna

naczyniowego – jako najwcześniejszego wykrywalnego zaburzenia w historii naturalnej miażdżycy – poza oceną CAC i IMT, w metodologii wykorzystano także badanie wskaźnika reaktywnego przekrwienia (reactive hyperemia index – RHI) w obwodowym łożysku naczyniowym (9).

MATERIAŁ I METODY

Grupa badana

Do udziału w projekcie zakwalifikowano wieloletnich podopiecznych Poradni Zdrowego Człowieka Uniwersytetu Medycznego i Zakładu Medycyny Zapobiegawczej w Łodzi, którzy w latach 1985–1990 i 2011–2012 uczestniczyli w regularnych badaniach kontrolnych oraz spełnili wszystkie kryteria włączenia do badania. Do podstawowych kryteriów należały:

- udział w co najmniej 4 badaniach, w tym w badaniu wstępnym i końcowym,
- brak dolegliwości krążeniowych i nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, które mogłyby sugerować istnienie CVD o podłożu miażdżycowym,
- nieprzyjmowanie preparatów modyfikujących ryzyko miażdżycy.

W trakcie wizyty wstępnej (która miała miejsce w latach 1985–1990) i kolejnych wizyt kontrolnych u wszystkich uczestników przeprowadzono obszerny wywiad kwestionariuszowy, podmiotowe i przedmiotowe badanie lekarskie, badania dodatkowe (pomiar antropometryczne, spoczynkowe EKG, submaksymalny test wysiłkowy i badania biochemiczne). Wstępnie do udziału w niniejszym projekcie zaproszono w latach 2011–2012 grupę 193 mężczyzn (średnia wieku: 63,4±7 lat), u których w poprzednim badaniu kontrolnym (2003–2005) nie

stwierdzono obecności CVD ani leczenia przeciwmiażdżycowego. Spośród 134 mężczyzn, którzy odpowiedzieli na zaproszenie, 33 osoby zostały zdyskwalifikowane z dalszych badań z powodu występowania dolegliwości sercowo-naczyniowych, nieprawidłowości w badaniu spoczynkowego EKG, badaniu ultrasonograficznym serca lub w teście wysiłkowym.

Do nieinwazyjnej oceny wskaźników subklinicznej miażdżycy zakwalifikowano ostatecznie 101 mężczyzn bez objawów CVD w wieku 50–77 lat (średnia wieku: $61,3 \pm 8,8$ lat), którzy uczestniczyli w regularnych badaniach kontrolnych w latach 1985–2012. Wyniki wstępne, będące przedmiotem niniejszej analizy, opracowano w odniesieniu do 60 mężczyzn przebadanych od listopada 2011 do sierpnia 2012. Badani w większości charakteryzowali się średnim i wyższym wykształceniem, byli aktywni zawodowo, a poziom ich zawodowej AF był niski.

Wszyscy uczestnicy zostali poinformowani o celu i metodologii proponowanych badań, a następnie podpisali imienną zgodę do udziału w projekcie. Niniejsze badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (uchwała nr RNN/571/10/KB z 07.09.2010).

Procedury badawcze

Badania wykonywano w 2 etapach:

1. W Zakładzie Medycyny Zapobiegawczej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – przeprowadzono tam badanie kwestionariuszowe (obejmujące podstawowe dane demograficzne i socjoekonomiczne, ocenę jakości życia, wywiad rodzinny i chorobowy, palenie tytoniu, sposób żywienia, spożycie alkoholu, poziom AF), badania antropometryczne (wysokość, ciężar ciała, obwód pasa, grubość fałdów skórno-tłuszczowych), spoczynkowe EKG, ultrasonograficzne badanie serca, przedmiotowe badanie lekarskie, submaksymalny test wysiłkowy oraz pobrano krew na czczo na badania biochemiczne (ocena stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglicerydów, kwasu moczowego).
2. W Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnym Szpitalu Weteranów w Łodzi – wykonano tam badania USG naczyń szyjnych oraz tomografię komputerową naczyń wieńcowych.

Ocena aktywności fizycznej

W latach 1985–2002 poziom aktywności fizycznej oceniany był podczas wywiadu lekarskiego. Ocena

uwzględniała rodzaj, częstotliwość i intensywność wysiłku fizycznego w roku poprzedzającym badanie (10). Na tej podstawie wyliczano średni tygodniowy wydatek energetyczny, wykorzystując tabele Foxa i wsp. (11). Od roku 2003 aktywność fizyczna była dodatkowo oceniana za pomocą walidowanych kwestionariuszy, m.in. Seven-Day PA Recall Questionnaire.

Dla celów niniejszej pracy badanych podzielono na 3 grupy ze względu na wyjściowy poziom aktywności fizycznej (równoważnik metaboliczny, metabolic equivalent – MET):

- niski – < 1000 MET/min/tydzień,
- średni – 1000 – 2000 MET/min/tydzień,
- wysoki – > 2000 MET/min/tydzień.

Na podstawie analizy poziomu aktywności fizycznej w kolejnych badaniach kontrolnych zaobserwowano, że jedynie 3 osoby zmieniły (2 zwiększyły, a jedna zmniejszyła) swój wyjściowy poziom aktywności fizycznej. Z tego powodu autorzy niniejszej publikacji przyjęli założenie o względnie stałym poziomie aktywności fizycznej badanej grupy w trakcie całej obserwacji.

Ocenę wydolności fizycznej przeprowadzono pośrednio, wyliczając wartość maksymalnego pochłaniania tlenu (VO_{2max}) podczas submaksymalnego testu wysiłkowego na ergometrze rowerowym Ergomedic 818E (prod. Monark, Szwecja).

Ocena wskaźników subklinicznej miażdżycy

Uwapnienie naczyń wieńcowych

Uwapnienie naczyń wieńcowych (CAC) było oceniane za pomocą 64-rzędowej tomografii komputerowej Somatom Sensation 64 (prod. Siemens Medical Solutions, Niemcy) o następujących parametrach: czas rotacji – 330 ms, rozdzielczość czasowa – 83–165 ms, oraz automatycznego systemu Syngo CaScore (prod. Siemens Healthcare, Niemcy).

Wskaźnik CAC Score był oceniany osobno dla każdej głównej tętnicy wieńcowej (tj. gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, pnia lewej tętnicy wieńcowej, gałęzi okalającej i prawej tętnicy wieńcowej), a całkowity CAC obliczano poprzez zsumowanie wyników uzyskanych w obrębie poszczególnych naczyń. Wskaźnik uwapnienia oceniano metodą Agatston, dokonując podziału na następujące kategorie w jednostkach Agatston: 0,1–100, powyżej 100 oraz powyżej 400 (12).

Grubość kompleksu intima-media

Ultrasonograficzna ocena IMT została przeprowadzona przez jednego badacza za pomocą aparatu

tu Acuson S2000 (głowica liniowa 9L4; 4–9 MHz, prod. Siemens Healthcare, USA). Głównym celem tego badania była ocena kompleksu intima-media, który podczas obrazowania ultrasonograficznego jest odzwierciedleniem wewnętrznych i zewnętrznych linii echogenych w projekcji B-mode. Pomiar grubości kompleksu intima-media dokonano 10 mm, 15 mm, 20 mm, 25 mm i 30 mm proksymalnie od ostrogi podziału tętnic szyjnych wspólnych. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi za prawidłową uznano wartość IMT poniżej 0,9 mm, natomiast wartości większe lub równe 0,9 mm uznano za pogrubienie IMT (13,14).

Wskaźnik reaktywnego przekrwienia

Badanie tonometryczne naczyń obwodowych zostało przeprowadzone za pomocą nieinwazyjnego systemu Endo-PAT2000 (prod. Itamar Medical Ltd, Izrael). Urządzenie to zostało zaprojektowane do oceny funkcji śródbłonka naczyniowego poprzez pomiar wielkości i dynamiki zmian napięcia tętniczego w obwodowych łożyskach tętniczych. System Endo-PAT2000 zawiera przyrząd pomiarowy z parą czujników, które wykorzystując technologię pletyzmograficzną, przekazują ujednoczone pole ciśnienia na dystalne 2/3 palców badanego, włącznie z ich koniuszkami. Dane uzyskane za pośrednictwem czujników są analizowane przez firmowe oprogramowanie, zainstalowane na komputerze osobistym.

Do oceny funkcji śródbłonka naczyniowego oznaczano wskaźnik reaktywnego przekrwienia, automatycznie wyliczany przez oprogramowanie (prod. Itamar Medical, Ltd, Izrael). Wartości RHI < 1,67 świadczą o dysfunkcji śródbłonka naczyniowego (15,16).

Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia przeprowadzono za pomocą oprogramowania Statistica Windows XP wersja 9.1. Zmienne ciągle wyrażono jako średnią \pm odchylenie standardowe. Do oceny rozkładu wartości CAC, IMT i RHI w badanych grupach i różnic między nimi użyto testu dokładnego Fischera, Kruskala-Wallisa, testu porównań wielokrotnych Dunnetta (test *post-hoc* zastosowany po przeprowadzeniu analizy wariancji), testu χ^2 oraz testu χ^2 z poprawką Yatesa.

Ocenę korelacji między zmiennymi określającymi poziom AF a wskaźnikami subklinicznej miażdżycy przeprowadzono, wyliczając współczynnik korelacji Spearmana. Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono na poziomie istotności 0,05.

WYNIKI

Charakterystykę badanych mężczyzn przedstawiono w tabeli 1. Analiza poziomu LTPA wykazała, że badani wykonywali przede wszystkim ćwiczenia o dużej i bardzo dużej intensywności (> 6 MET), poświęcając na nie średnio 6,3 \pm 2,4 godziny tygodniowo. Ćwiczenia o małej i umiarkowanej intensywności (< 6 MET) zajmowały przeciętnie 2,7 \pm 3,1 godzin na tydzień.

Najwięcej czasu na ćwiczenia o co najmniej dużej intensywności przeznaczali mężczyźni o wydatku energetycznym > 2000 MET/min/tydzień (7,9 \pm 3,2 godz./tydzień), mniej czasu – grupa wydatkująca 1000–2000 MET/min/tydzień (4,4 \pm 2,2 godz./tydzień), a najmniej – mężczyźni wydatkujący poniżej 1000 MET/min/tydzień (0,2 \pm 0,3 godz./tydzień). Znamienność statystyczna dla grupy > 2000 MET/min/tydzień vs < 1000 MET/min/tydzień wynosiła $p < 0,01$.

Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie wykonywania ćwiczeń o małej i umiarkowanej intensywności między wyodrębnionymi grupami.

W tabeli 2. przedstawiono zmiany w zakresie najważniejszych czynników ryzyka CVD o etiologii miażdżycowej w czasie około 25-letniej obserwacji. W badaniu wstępnym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych zmiennych między grupami o różnym poziomie LTPA. Ponadto wyjściowo u żadnego z uczestników badania nie stwierdzono otyłości, nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego i cukrzycy. W ostatnim badaniu kontrolnym (2011–2012) grupa mężczyzn o wydatku energetycznym > 2000 MET/min/tydzień charakteryzowała się znamienne mniejszym stężeniem cholesterolu całkowitego, mniejszą wysokością skurczowego ciśnienia tętniczego i wyższym wskaźnikiem maksymalnego pochłaniania tlenu w porównaniu z grupą najmniej aktywną fizycznie. Nie zaobserwowano znamienych różnic między grupą o umiarkowanym poziomie AF (1000–2000 MET/min/tydzień) a pozostałymi uczestnikami badania (tab. 2).

Zarówno tygodniowa dawka wysiłku fizycznego (liczba godzin na tydzień), jak i związany z nią wydatek energetyczny istotnie korelowały z badanymi wskaźnikami subklinicznej miażdżycy (tab. 3).

Tabela 4. przedstawia różnice wartości wskaźników subklinicznej miażdżycy w odniesieniu do różnych poziomów AF. Grupa mężczyzn o wysokim poziomie LTPA (> 2000 MET/min/tydzień) charakteryzowała się istotnie niższym średnim wskaźnikiem uwapnienia naczyń wieńcowych i średnią grubością kompleksu

Tabela 1. Charakterystyka badanych mężczyzn w ostatnim badaniu kontrolnym (2011–2012)
Table 1. Characteristics of the study group at final examination (2011–2012)

Badana zmienna Variable	Badani Respondents (N = 60)
Wiek [w latach] / Age [years], M±SD	61,3±8,8
< 50 [n]	4
50–65 [n]	40
> 65 [n]	16
Wykształcenie / Education [n]	
podstawowe / elementary	1
średnie / secondary	19
wyższe / university	40
Zatrudnienie / Employment [n]	
pracujący / employed	38
bezrobotny / unemployed	0
emeryt / retired	22
Wskaźnik masy ciała / Body mass index, M±SD	25,8±3,2
< 25	26
25–29,9	29
≥ 30	5
SCORE, M±SD	4,8±3,8
Ciśnienie tętnicze / Blood pressure [mm Hg], M±SD	
skurczowe / systolic	127,6±13,7
rozkurczowe / diastolic	79,9±6,5
Cholesterol całkowity / Total cholesterol [mg/dl], M±SD	208,5±32,5
Glikemia / Glucose [mg/dl], M±SD	90,5±16,0
Palenie tytoniu / Smoking [n]	
obecnie / current smokers	11
byli palacze / ex-smokers	5
Aktywność fizyczna w czasie wolnym [MET./min/tydzień] / Leisure-time physical activity – LTPA [MET/min/week] [n]	
< 1000	12
1000–2000	10
> 2000	38
Aktywność fizyczna w czasie wolnym [godz./tydzień] / Leisure-time physical activity – LTPA [h/week], M±SD	
mała/umiarkowana intensywność / low/moderate intensity (≤ 6 METs)	2,7±3,1
duża / bardzo duża intensywność / high / very high intensity (> 6 METs)	6,3±2,4

M – średnia / mean; SD – odchylenie standardowe / standard deviation.

MET – równoważnik metaboliczny / metabolic equivalent.

SCORE – skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego / Systematic Coronary Risk Evaluation.

Tabela 2. Zmiany w zakresie wybranych zmiennych klinicznych w latach 1985–1990 i 2011–2012 w zależności od poziomu rekreacyjnej aktywności fizycznej badanych mężczyzn
Table 2. Changes in selected clinical variables in the years 1985–1990 and 2011–2012 according to the level of leisure-time physical activity in the study group of men

Zmienna Variable	Aktywność fizyczna w czasie wolnym Leisure-time physical activity					
	< 1 000 MET/min/tydzień MET/min/week (N = 12) (a)		1 000–2 000 MET/min/tydzień MET/min/week (N = 10) (b)		> 2000 MET/min/tydzień MET/min/week (N = 38) (c)	
	1985–1990	2011–2012	1985–1990	2011–2012	1985–1990	2011–2012
Wiek [w latach] / Age [years]	36,55±8,02	64,25±0,52	34,33±8,79	63,20±0,67	35,10±7,25	60,23±0,51
Wskaźnik masy ciała / Body mass index	24,60±2,5	26,50±2,80	23,60±2,40	25,20±2,10	24,80±2,70	25,90±3,50
Obwód pasa / Waist circumference [cm]	86,50±10,3	94,70±7,50	88,30±4,90	92,30±6,00	87,60±9,00	94,30±11,50
Cholesterol całkowity / Total cholesterol [mg/dl]	186,10±22,8	245,50±16,70	174,30±34,30	207,40±26,70	187,20±28,60	203,50±35,40*
Glukoza / Glucose [mg/dl]	79,70±6,8	89,50±8,40	85,00±8,90	100,40±32,40	80,40±8,30	88,30±9,80
Skurczowe ciśnienie tętnicze / Systolic blood pressure [mm Hg]	114,30±10,1	139,30±10,10	115,00±7,00	131,00±12,40	119,70±11,20	123,50±14,10*
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze / Diastolic blood pressure [mm Hg]	73,70±5,8	80,0±5,30	75,50±6,80	82,00±5,80	76,90±8,50	77,10±6,80
VO _{2max} [ml/kg/min]	37,90±8,4	27,40±5,20	42,10±8,80	33,70±8,90	41,80±9,50	37,30±8,40*
Tętno spoczynkowe [liczba uderzeń/min] / / Heart rate [beats/min]	67,70±8,0	77,70±9,30	67,20±9,00	72,70±8,10	68,70±7,00	72,10±10,00
Palenie tytoniu / Smoking [n]	3,00	3,00	6,00	4,00	5,00	4,00

VO_{2max} – maksymalne pochłanianie tlenu / maximal oxygen uptake.

MET – równoważnik metaboliczny / metabolic equivalent.

Wartości liczbowe podane jako średnia ± odchylenie standardowe (z wyjątkiem rozpowszechnienia palenia tytoniu) / All data are presented as mean ± standard deviation (except for the prevalence of smoking).

* p < 0,05 – różnice między grupą „a” a grupą „c” w badaniu 2011–2012 / differences between the groups “a” and “c” in 2011–2012.

Tabela 3. Współczynnik korelacji między wskaźnikami subklinicznej miażdżycy a poziomem aktywności fizycznej w czasie wolnym (LTPA) od pracy w badanej grupie mężczyzn (N = 60)

Table 3. Correlation coefficients of subclinical atherosclerosis indices and leisure-time physical activity (LTPA) in the study group of men (N = 60)

Aktywność fizyczna Physical activity	Wskaźniki miażdżycy Atherosclerosis indices		
	CAC	IMT	RHI
Dawka LTPA [godz./tydzień] / Dose of LTPA [h/week]	r = -0,25*	r = -0,22*	r = 0,37**
Wydatek energetyczny [MET/min/tydzień] / Energy expenditure [MET/min/week]	r = -0,27*	r = -0,21*	r = 0,34**

MET – równoważnik metaboliczny / metabolic equivalent.

CAC – wskaźnik uwapnienia naczyń wieńcowych / coronary artery calcification.

IMT – grubość kompleksu intima-media / intima-media thickness.

RHI – wskaźnik reaktywnego przekrwienia / reactive hyperemia index.

r – współczynnik korelacji Spearmana / Spearmana correlation coefficient.

* p < 0,05; ** p < 0,01.

intima-media tętnic szyjnych w porównaniu z grupą o wydatku energetycznym < 1000 MET/min/tydzień (p < 0,01) oraz istotnie wyższym średnim wskaźnikiem

reaktywnego przekrwienia RHI w porównaniu z grupą o wydatku energetycznym 1000–2000 MET/min/tydzień (p < 0,05) (tab. 4).

Tabela 4. Wskaźniki subklinicznej miażdżycy w zależności od poziomu rekreacyjnej aktywności fizycznej badanych mężczyzn
Table 4. Indices of subclinical atherosclerosis according to leisure-time physical activity level in the study group of men

Wskaźniki miażdżycy Atherosclerosis indices	Poziom aktywności fizycznej [MET/min/tydzień] Physical activity level [MET/min/week]		
	< 1000 (N = 10) (a)	1 000–2 000 (N = 12) (b)	> 2 000 (N = 38) (c)
CAC [j. Agatstona] / [Agatston units], M±SD	448,10±449,00	130,0±181,70	98,10±227,30**
0 [n (%)]	1,00 (10,00)	2,00 (16,70)	18,00 (47,40)
> 0 [n (%)]	6,00 (60,00)	8,00 (66,70)	18,00 (47,40)
> 400 [n (%)]	3,00 (30,00)	2,00 (26,60)	2,00 (5,20)
IMT [mm], M±SD	0,82±0,22	0,70±0,15	0,65±0,40*
≥ 0,9 [n (%)]	3,00 (30,00)	2,00 (26,6)	1,00 (2,6)
RHI, M±SD	1,62±0,36	1,64±0,36	2,00±0,55*

CAC – wskaźnik uwapnienia naczyń wieńcowych / coronary artery calcification.

IMT – grubość kompleksu intima-media / infima-media thickness.

RHI – wskaźnik reaktywnego przekrwienia / reactive hyperemia index.

MET – równoważnik metaboliczny / metabolic equivalent.

M – średnia / mean; SD – odchylenie standardowe / standard deviation.

* p < 0,05; **p < 0,01 dla porównania między grupą „a” a grupą „c” / for the comparisons between the groups “a” and “c”.

OMÓWIENIE

Niniejsze badanie jest pierwszą analizą wpływu wieloletniej aktywności fizycznej na ryzyko subklinicznej miażdżycy u mężczyzn z uwzględnieniem tak szerokiego panelu badań diagnostycznych. Poza regularnymi pomiarami poziomu aktywności fizycznej oraz rozpowszechnienia tradycyjnych czynników ryzyka chorób układu krążenia w ostatnim badaniu kontrolnym oceniono wskaźniki subklinicznej miażdżycy.

Uzyskane wyniki wstępne wskazują, że systematyczny wysiłek fizyczny o tygodniowym wydatku energetycznym powyżej 2000 MET/min może zapobiegać niekorzystnym zmianom w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwojowi miażdżycy naczyń w następstwie starzenia się organizmu. Dotychczasowe badania oceniające zależność między aktywnością fizyczną a subkliniczną miażdżycą miały najczęściej charakter przekrojowy lub obejmowały krótki okres obserwacji. Uniemożliwia to precyzyjne porównanie wyników naszych analiz z doniesieniami innych autorów.

Istotne zróżnicowanie w zakresie CAC w odniesieniu do różnych poziomów aktywności fizycznej, zaobserwowane u uczestników niniejszego badania, jest jednak do pewnego stopnia zbieżne z wynikami przedstawionymi przez Desai i wsp. (2004) (4). W grupie 520 mężczyzn bez objawów CVD w średnim wieku, z co najmniej 2 metabolicznymi czynnikami ryzyka, regularnie podejmują-

cych wysiłek fizyczny, odnotowano znamienne rzadziej CAC powyżej 0 oraz cechy poważnego uwapnienia naczyń w porównaniu z mężczyznami mniej aktywnymi i prowadzącymi siedzący tryb życia (4).

Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu wskazują na istotne właściwości protekcyjne wysokiego poziomu aktywności fizycznej, tj. związanego z wydatkiem > 2000 MET/min/tydzień. Autorzy niniejszej publikacji nie odnotowali natomiast istotnych różnic między wynikami uzyskanymi w grupie o małym (< 1000 MET/min/tydzień) i umiarkowanym (1000–2000 MET/min/tydzień) wysiłku fizycznym.

Analiza Wilunda i wsp. (2008) – obejmująca 7 byłych sportowców wyczynowych, którzy po zakończeniu kariery sportowej utrzymywali bardzo wysoki poziom aktywności fizycznej – wykazała brak istotnej zależności między wydatkiem energetycznym i objętością wysiłku a wielkością uwapnienia naczyń wieńcowych (8). Autorzy powyżej wskazanej pracy stwierdzili natomiast słabą korelację między wydolnością fizyczną a logCAC. Warto jednak podkreślić ograniczoną wartość analizy statystycznej w niniejszym badaniu z uwagi na nieliczną grupę badawczą.

W przeciwieństwie do wyników naszej obserwacji kilku innych autorów nie odnotowało istotnych zależności między aktywnością fizyczną a wskaźnikiem CAC (5,6). Z kolei wśród 6814 uczestników projektu Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA, Wie-

lokulturowe Badanie Miażdżycy) nie zaobserwowano wprawdzie zależności między różnymi domenami aktywności fizycznej a CAC, ale odnotowano silny niezależny wpływ szybkości marszu na wskaźniki uwapnienia naczyń (17). Podobnie Hamer i wsp. (2010) wykazała odwrotnie proporcjonalną zależność między obiektywnie oszacowaną szybkością marszu a CAC (18).

Analiza wpływu wieloletniego wysiłku fizycznego na grubość kompleksu intima-media wykazała, że u osób utrzymujących wysoki poziom AF (> 2000 MET/min/tydzień) średnia wartość IMT naczyń szyjnych jest istotnie mniejsza niż u osób o niższym poziomie aktywności fizycznej. Większość, chociaż nie wszystkie (6,17,20), wcześniejszych doniesień wskazuje na silny profilaktyczny wpływ wysiłku fizycznego na IMT w obrębie naczyń szyjnych (5,19,21).

Istnieją pojedyncze doniesienia o potencjalnym wpływie wysiłku fizycznego na zahamowanie progresji miażdżycy (22). Sześcioletnie randomizowane, kontrolowane placebo, badanie wśród 140 mężczyzn w wieku średnim (trening aerobowy lub brak interwencji) wykazało blisko 40-procentową redukcję progresji IMT tętnic szyjnych po wykluczeniu osób przyjmujących statyny (22).

Z kolei wyniki uzyskane w innych badaniach są niejednorodne, a istnienie statystycznych zależności odnotowano w odniesieniu do wybranych domen aktywności fizycznej lub rodzajów wysiłku i ich intensywności. W cytowanym wcześniej badaniu MESA Bertoni i wsp. (2008) wykazali istotną zależność jedynie między szybkością (tempem) marszu a IMT u mężczyzn w wieku średnim i starszych (17). Z kolei z analizy projektu Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC – Badanie Ryzyka Zagrożenia Miażdżycą) wynika, że poziom LTPA i uprawianie sportu nie wpływają istotnie na IMT, podczas gdy wysoka aktywność zawodowa może zmniejszać ryzyko zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych (6).

W przeciwieństwie do przekrojowego badania ARIC, wśród uczestników Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHDRF Study – Ocena Czynnika Ryzyka Choroby Niedokrwiennej Serca w Kuopio) w 11-letniej obserwacji mężczyzn w wieku średnim zaobserwowano, że wysoki wydatek energetyczny związany z wykonywaną pracą zawodową koreluje z nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych (21). Należy jednocześnie podkreślić, że niekorzystne efekty wysokiej aktywności zawodowej dotyczyły głównie mężczyzn w starszym wieku, z istniejącą stenozą naczyń szyjnych i obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-na-

czyniowym (w tym z rozpoznaną chorobą wieńcową). Krause i wsp. (2007) sugerują, że uzyskane wyniki potwierdzają hemodynamiczną teorię miażdżycy, według której nadmierny wydatek energetyczny związany z wykonywaną pracą może powodować dynamiczną progresję zmian miażdżycowych w grupach o największym ryzyku sercowo-naczyniowym (21).

Autorzy niniejszego artykułu w dostępnym piśmiennictwie nie znaleźli publikacji odnoszących się do badań wpływu wysiłku fizycznego na funkcję śródbłonna naczyniowego z wykorzystaniem nieinwazyjnej metody oceny tonometrycznej naczyń obwodowych. Hamburg i wsp. (2008) przeprowadzili przekrojowe badanie zależności między obecnością i natężeniem tradycyjnych czynników ryzyka a wielkością i dynamiką zmian napięcia tętniczego w obwodowych łożyskach tętniczych, jednak nie uwzględnili poziomu aktywności fizycznej wśród badanych zmiennych (23).

Jak wynika z wcześniejszych badań wpływu aktywności fizycznej na funkcję śródbłonna, opartych na odmiennej metodologii, wysiłek fizyczny może w istotny sposób zapobiegać utracie zdolności naczyniorozszerzających, związanych z wiekiem (24). Uważa się, że korzystny efekt aktywności fizycznej jest związany ze wzmożonym przepływem krwi podczas wykonywania ćwiczeń, co prowadzi do zwiększenia naprężenia ścinającego (shear stress). W konsekwencji dochodzi do stymulacji produkcji tlenu azotu, zwiększenia jego biodostępności, dzięki czemu następują korzystne przemiany w budowie i funkcji ścian tętnic (25).

Nadal przedmiotem rozważań pozostaje poziom aktywności fizycznej mający znaczenie w profilaktyce dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Wyniki niniejszych badań wstępnych wskazują, że wymiernych efektów można oczekiwać w odpowiedzi na wieloletni wysiłek fizyczny o dużym tygodniowym wydatku energetycznym. Tak jak w przypadku badań CAC i IMT również wskaźnik RHI okazał się istotnie wyższy w grupie mężczyzn wydatkujących na ćwiczenia fizyczne powyżej 2000 MET/min/tydzień.

Niniejsza analiza, podobnie jak wcześniejsze publikacje jej autorów, wykazuje, że systematyczny, wysoki poziom aktywności fizycznej umożliwia utrzymanie korzystnego profilu kardiometabolicznego. W obserwacjach wieloletnich autorzy niniejszych badań wykazali korzyści zdrowotne wynikające z aktywności o umiarkowanym poziomie, jednak znaczące efekty w profilaktyce kardiologicznej były związane z wysokim poziomem aktywności fizycznej (>2000 kcal/tydzień) (10,26). W aktualnie prezentowanym badaniu

zdecydowana większość mężczyzn spełnia rekomendacje ekspertów dotyczące zalecanej dawki wysiłku fizycznego w promocji zdrowia (2), ale grupa o najwyższym poziomie aktywności fizycznej odniosła największe korzyści w zakresie profilaktyki miażdżycy.

W literaturze przedmiotu od lat pojawiają się doniesienia o kluczowej roli intensywności, a nie objętości ćwiczeń fizycznych w profilaktyce kardiometabolicznej. Liczne analizy przeprowadzone wśród uczestników Harvard Alumni Health Study (Badanie Absolwentów Uniwersytetu Harvard) wykazały, że jedynie ćwiczenia o dużej intensywności (≥ 6 MET) wpływały istotnie na wskaźniki chorobowości i umieralności z przyczyn krążeniowych (27). Analiza intensywności ćwiczeń uczestników niniejszego badania wykazała, że mężczyźni o wysokim poziomie aktywności fizycznej najczęściej wykonywali ćwiczenia o intensywności przekraczającej 6 MET, co mogłoby potwierdzać znaczenie intensywności wysiłku fizycznego.

Przedstawione badanie jest doniesieniem wstępnym nadal toczącego się projektu badawczego. Dokładna analiza wszystkich danych gromadzonych w całej kohorcie pozwoli na bardziej precyzyjne określenie roli aktywności fizycznej (w zakresie dawki, intensywności ćwiczeń, wydolności fizycznej) w modyfikowaniu ryzyka miażdżycy.

Wśród ograniczeń opisanego badania należy przede wszystkim wymienić subiektywną ocenę poziomu aktywności fizycznej, dokonywaną przez samych uczestników. Może to wiązać się z niedokładnym oszacowaniem wydatku energetycznego. Od początku obserwacji stosowane były jednak narzędzia badawcze o uznanej rzetelności i wiarygodności, a regularne badania wydolnościowe pozwalały na obiektywną ocenę zaangażowania badanych w systematyczne treningi fizyczne. Badana kohorta nie została wyłoniona drogą losowania i stanowi homogeną grupę pod względem socjodemograficznym, dlatego uzyskane wyniki nie są reprezentatywne dla wszystkich mężczyzn w wieku średnim. Należy także zauważyć, że liczebność badanej grupy stanowi pewne ograniczenie w uzyskaniu dostatecznej mocy w analizie statystycznej. Z pewnością obliczenia wykonane w całej badanej grupie po zakończeniu projektu, tj. dotyczące 101 mężczyzn, pozwolą zwiększyć siłę badanych zależności.

Niekwestionowanym atutem niniejszego badania jest bardzo długi czas obserwacji i precyzyjny dobór uczestników projektu. W celu uzyskania niezależnego efektu aktywności fizycznej w badanej kohorcie znaleźli się wyłącznie mężczyźni bez objawów CVD, nieprzyjmują-

cy żadnych leków modyfikujących ryzyko sercowo-naczyniowe. Z uwagi na doniesienia o istotnym wpływie fluktuacji w zakresie LTPA na zachorowalność i umieralność z przyczyn krążeniowych (28) autorzy niniejszej publikacji dokonali analizy wieloletnich zachowań uczestników badania. Dzięki włączeniu do obserwacji mężczyzn o porównywalnym profilu socjodemograficznym możliwe było zredukowanie wpływu potencjalnych czynników zakłócających (jak np. wiek, status socjoekonomiczny, jakość życia) na wyniki niniejszego badania.

WNIOSKI

Wyniki niniejszej analizy wstępnej wskazują na protekcyjny wpływ wieloletniego wysokiego poziomu rekreacyjnej aktywności fizycznej w zakresie występowania i natężenia subklinicznej miażdżycy u mężczyzn w wieku średnim i starszych. U mężczyzn wykonujących regularne ćwiczenia fizyczne, związane z wydatkiem energetycznym powyżej 2000 MET/min/tydzień, stwierdzono istotnie korzystniejsze wskaźniki uwapnienia naczyń wieńcowych, zaawansowania miażdżycy w naczyniach szyjnych oraz funkcji śród-błonka naczyniowego. Istnieje więc potrzeba propagowania regularnego wysokiego poziomu aktywności fizycznej wśród mężczyzn w średnim wieku.

PIŚMIENNICTWO

1. Sofi F., Capalbo A., Cesari F., Abbate R., Gensini G.F.: Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: An updated meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2008;15(3):247–257, <http://dx.doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f232ac>
2. Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R., Powell K.E., Blair S.N., Franklin B.A. i wsp.: 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(8):1423–1434, <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616b27>
3. Thompson P.D., Buchner D., Pina I.L., Balady G.J., Williams M.A., Marcus B.H. i wsp.: Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: A statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107(24):3109–3116, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77>

4. Desai M.Y., Nasir K., Rumberger J.A., Braunstein J.B., Post W.S., Budoff M.J. i wsp.: Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors. *Am. J. Cardiol.* 2004;94(6):729–732, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.004>
5. Stensland-Bugge E., Bønaa K.H., Joakimsen O., Njølstad I.: Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later: the Tromsø study. *Stroke* 2000;31(3):574–581, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.3.574>
6. Folsom A.R., Eckfeldt J.H., Weitzman S., Ma J., Chambless L.E., Barnes R.W. i wsp.: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke* 1994;25(1):66–73
7. Taylor A.J., Watkins T., Bell D., Carrow J., Bindeman J., Scherr D. i wsp.: Physical activity and the presence and extent of calcified coronary atherosclerosis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002;34(2):228–233, <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-200202000-00008>
8. Wilund K.R., Tomayko E.J., Evans E.M., Kim K., Ishaque M.R., Fernhall B.: Physical activity, coronary artery calcium, and bone mineral density in elderly men and women: A preliminary investigation. *Metabolism* 2008;57(4):584–591, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2007.11.024>
9. Lerman A., Zeiher A.M.: Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111(3):363–368, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14>
10. Drygas W., Kostka T., Jegier A., Kuński H.: Long-term effects of different physical activity levels on coronary heart disease risk factors in middle-aged men. *Int. J. Sports Med.* 2000;21(4):235–241, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-309>
11. Fox S.M. 3rd, Naughton J.P., Gorman P.A.: Physical activity and cardiovascular health. 3. The exercise prescription: frequency and type of activity. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* 1972;41(6):25–30
12. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.: Quantification of coronary artery calcium using ultra fast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990;15:827–832
13. de Groot E., Hovingh G.K., Wiegman A., Duriez P., Smit A.J., Fruchart J.C. i wsp.: Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl. 1):III33–III38, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000131516.65699.ba>
14. European Society of Hypertension: European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2003;21:1011–1053
15. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higo S.T., Holmes D.R. Jr, Kuvin J.T., Lerman A.: Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(11):2137–2141, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.062>
16. Kuvin J.T., Patel A.R., Sliney K.A., Pandian N.G., Sheffy J., Schnall R.P. i wsp. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am. Heart J.* 2003;146(1):168–174, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00094-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00094-2)
17. Bertoni A.G., Whitt-Glover M.C., Chung H., Le K.Y., Barr R.G., Mahesh M. i wsp.: The association between physical activity and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 2009;169(4):444–454, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwn350>
18. Hamer M., Kivimaki M., Lahiri A., Yerramasu A., Deanfield J.E., Marmot M.G. i wsp.: Walking speed and subclinical atherosclerosis in healthy older adults: The Whitehall II study. *Heart* 2010;96(5):380–384, <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2009.183350>
19. Nordstrom C.K., Dwyer K.M., Merz C.N., Shircore A., Dwyer J.H.: Leisure time physical activity and early atherosclerosis: The Los Angeles Atherosclerosis Study. *Am. J. Med.* 2003;115(1):19–25, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00242-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00242-0)
20. Krause N., Brand R.J., Kaplan G.A., Kauhanen J., Malla S., Tuomainen T.P. i wsp.: Occupational physical activity, energy expenditure and 11-year progression of carotid atherosclerosis. *Scand. J. Work Environ. Health* 2007;33(6):405–424, <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.1171>
21. Luedemann J., Schminke U., Berger K., Piek M., Willich S.N., Döring A. i wsp.: Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 2002;33(12):2929–2935, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000038422.57919.7F>
22. Rauramaa R., Halonen P., Väisänen S.B., Lakka T.A., Schmidt-Trucksäss A., Berg A. i wsp.: Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: The DNASCO Study: A six-year randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2004;140(12):1007–1014, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00010>
23. Hamburg N.M., Keyes M.J., Larson M.G., Vasan R.S., Schnabel R., Pryde M.M. i wsp.: Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(19):2467–2474, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748574>

24. Pahkala K., Heinonen O.J., Simell O., Viikari J.S., Rönkä T., Niinikoski H. i wsp.: Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. *Circulation* 2011;124(18):1956–1963, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043851>
25. Green D.J., Maiorana A., O’Driscoll G., Taylor R.: Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J. Physiol.* 2004;561:1–25, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2004.068197>
26. Drygas W., Jegier A., Bednarek-Gejo A., Kwaśniewska M., Dziańska-Zaborszczyk E., Kostka T.: Physical activity volume as a key factor influencing obesity and metabolic syndrome prevalence in middle-aged men. Long-term prospective study. *Przegl. Lek.* 2005;62(Supl. 3):8–13
27. Lee I.M., Paffenbarger R.S. Jr: Association of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151(3):293–299, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010205>
28. Petersen C.B., Grønbaek M., Helge J.W., Thygesen L.C., Schnohr P., Tolstrup J.S.: Changes in physical activity in leisure time and the risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and all-cause mortality. *Eur. J. Epidemiol.* 2012;27(2):91–99, <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-012-9656-z>