



Effets bénéfiques de l'activité physique et sportive en prévention primaire et tertiaire

*Professeur Martine DUCLOS
Service de Médecine du Sport
CHU Clermont-Ferrand
Clermont Université, Université d'Auvergne
Unité de Nutrition Humaine,
Présidente de l'Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité*

1. Impact de l'activité physique sur la santé

L'activité physique (AP) et sportive régulière est un facteur de santé à la fois en terme de prévention des principales maladies chroniques (expertise collective ANSES 2016), de maintien voire de l'amélioration du capital santé et de la prise en charge de la plupart des maladies chroniques (Expertise collective INSERM, 2008; Pedersen et al. 2015).

Quelques chiffres résument, de façon non exhaustive, les principales données scientifiques (les données seront développées par thématique dans les chapitres suivants¹) :

- 1) **L'inactivité physique est la première cause de mortalité évitable** dans les pays développés, devant le tabagisme. Elle est responsable de 5 millions de décès par an dans le monde et de 10% des décès en Europe (Lee et al. 2012). A l'inverse, l'activité physique régulière diminue le risque de mortalité précoce de 30% (expertise collective ANSES 2016).

La quantité minimale d'AP d'intensité modérée pour obtenir cet effet est de 15 minutes de marche tous les jours (diminution la mortalité précoce de 14%), chez les sujets en bonne santé comme chez ceux présentant déjà une pathologie chronique (diabète, obésité, hypertension)(Wen et al. 2011).

Et si on tient compte de l'indice de masse corporelle (IMC), 20 minutes d'AP d'intensité modérée quotidiennes permettent de diminuer la mortalité de 16 à 30 % : -30% chez les sujets d'IMC normal et -16% chez les sujets obèses (Ekelund et al. 2016).

¹ Certaines données développées dans ce chapitre peuvent présenter quelques redondances avec les chapitres suivants, ce qui est volontaire car il est fort probable que le lecteur ne lise pas l'ensemble du document de façon continue, mais plutôt en fonction de ses besoins (donc par chapitres).

2) **Les maladies cardiovasculaires** représentent la première cause de mortalité chez les femmes et la 2^{ème} cause chez les hommes. Selon l’OMS, 80% des infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral pourraient être évités si les sujets pratiquaient 30 min d’AP d’intensité modérée à intense 5 fois par semaine (150 min/sem), arrêtaient le tabagisme et avaient une alimentation équilibrée. La pratique d’une AP régulière (indépendamment du tabagisme et de la nutrition) permet d’éviter 30% des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral).

3) **Effet de l’activité physique régulière sur la prévention des cancers**

- **AP et prévention de la survenue d’un cancer**

Une AP régulière permet d’éviter 20 à 25% des cancers du sein, du colon et de l’endomètre (utérus), indépendamment des autres facteurs de risque (expertise collective ANSES 2016).

- **Effet de l’activité physique régulière sur la prévention des récurrences de cancer**

La survie relative à cinq ans des patients atteints de cancer dépasse 50 %, toutes pathologies confondues, et plus d’un tiers des 350 000 personnes diagnostiquées avec un cancer chaque année en France vont définitivement guérir de leur maladie. Ainsi, environ trois millions de personnes sont ou ont été atteintes par un cancer en France. Il est important chez ces patients de maintenir une santé optimale et de minimiser les effets délétères du cancer et de ses traitements (fatigue, surpoids, stress, anxiété, déconditionnement physique et inactivité physique).

Plusieurs essais thérapeutiques et méta-analyses montrent l’effet bénéfique de l’AP régulière, AP pendant et/ou après le (les) traitement(s) du cancer sur la survie des patients, d’une part, mais aussi sur la qualité de vie après le cancer.

Activité physique et survie après un cancer du côlon, du sein ou de la prostate

Plusieurs travaux ont démontré que le niveau d’AP démarré après le diagnostic de cancer diminue significativement la mortalité globale, la mortalité par cancer et le nombre de récurrences du cancer du sein, du colon ou de la prostate.

Les données récemment publiées portant sur l’impact de l’AP dans sept cohortes prospectives de femmes porteuses d’un cancer du sein non métastasé (Ibrahim et al. 2011 ; Schmid et al. 2014), six cohortes de patients ayant un cancer colique non métastasé (Des Guetz et al. 2013) et trois cohortes de patients ayant un cancer de la prostate non métastasé (Bonn et al. 2012) suivis plusieurs années après la fin du/des traitement(s) retrouvent une association entre l’activité physique démarrée après le diagnostic du cancer et une diminution du risque relatif de décès par ce cancer mais aussi lié à d’autres causes. Une activité physique de 150 min (sein, prostate) à 3 à 4h par semaine d’intensité modérée (colon) est associée à une réduction de près de 40% du risque relatif de récurrence du cancer et à une réduction de près de 40% du risque relatif de décès par ce cancer. Ce gain de survie en cas de pratique de l’AP au décours des soins pour cancer existe en analyse

multivariée intégrant les facteurs pronostiques classiques du cancer considéré.

Autres effets bénéfiques de l'AP chez les patients atteints de cancer :

Le rôle bénéfique de l'AP sur la fatigue et la qualité de vie a été démontré chez les patients atteints de cancer, pendant ou après les traitements, dans plusieurs essais thérapeutiques et méta-analyses avec haut niveau de preuve (Fong et al. 2012).

- 4) Le coût du **diabète de type 2** en France en 2007 s'élevait à 13 milliards d'euros auxquels s'ajouteraient quelques 5 milliards d'euros de frais indirects (diabète de type 2 : 5% des français avant 65 ans et plus de 15% après 65 ans, en progression constante ; coût annuel du traitement d'un DT2 : entre 3000 et 5900 euros par patient).

L'AP régulière peut prévenir la survenue de la moitié des diabètes de type 2 chez des sujets pré-diabétiques.

Ces résultats sont très encourageants car même si ces programmes ne font que retarder l'apparition de la maladie, le retentissement sur l'état de santé des personnes peut être important car les complications du diabète sont étroitement liées à la durée d'exposition à l'hyperglycémie et aux cofacteurs de risque vasculaire. Un retard de l'apparition du diabète pourrait également générer un retard à l'apparition de ses complications, ce qui représente un véritable bénéfice en termes de morbi-mortalité. Et c'est là le rôle de l'APS (pour une revue cf Duclos et al. 2013)

- prévention et/ou retard à l'apparition du DT2
- diminution des facteurs de risque cardiovasculaires associés (Kodama et al. 2013)
- diminution de l'incidence des autres complications dégénératives du diabète (rein, œil, neuropathie).

- 5) Chez l'enfant, l'AP régulière augmente le capital osseux de 10% (capital acquis pour toute la vie), ce qui permet chez la femme de **retarder la survenue de l'ostéoporose (après la ménopause) de 13 ans** (âge moyen de la survenue de la ménopause en France 54 ans).
- 6) Chez la personne âgée, la pratique d'une AP peut **retarder la survenue de la dépendance (perte de l'autonomie) de 7 à 10 ans**.
- 7) Chaque année, le nombre de **chutes accidentelles** suivies d'un recours aux urgences hospitalières est estimé à 450 000 **chez les personnes âgées de 65 ans et plus**. Dans 37 % des cas, elles donnent lieu à une hospitalisation en court séjour après passage aux urgences.

Les programmes d'AP reposant sur plusieurs types d'exercices (stimulation de l'équilibre et de la marche, exercices de renforcement musculaire), pratiqués en groupes, diminuent le taux de chutes de 29 % et le risque de chuter de 15 %. Ils sont également efficaces lorsqu'ils sont pratiqués en individuel au domicile : le taux de chutes est diminué de 32 % et le risque de chuter de 22 % (Expertise collective INSERM 2015).

- 8) La pratique de l'AP régulière associée à une nutrition équilibrée, sans tabagisme et sans consommation excessive d'alcool fait gagner 11 à 14 années de vie en bonne santé en plus

15 à 20 minutes de marche tous les jours (sans autre mesure comportementale associée) font gagner 3 années de vie (Khaw et al. 2008).

- 9) **L'AP en milieu de travail** diminue de 32% les arrêts de travail (soit une économie de 4,2 milliards d'euros potentiels), diminue les troubles musculo-squelettiques et augmente la productivité de 12%.

Néanmoins, les études actuellement disponibles montrent que quelles que soient les tranches d'âge, l'activité physique de la population est considérée comme insuffisante au regard des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé.

2. Types d'activité physique (expertise collective ANSES 2016)

2.1 Activités développant l'aptitude cardio-respiratoire

La capacité cardio-respiratoire, également appelée endurance aérobie, se traduit par l'aptitude à maintenir des exercices prolongés, continus ou intermittents ; c'est une forme d'endurance qui se démarque de l'endurance musculaire qui sera évoquée plus loin.

L'efficacité des activités développant l'aptitude cardio-respiratoire est jugée sur l'évolution de variables physiologiques mesurées au cours d'épreuves fonctionnelles représentatives, comme la puissance maximale aérobie (consommation maximale d'oxygène, $VO_2\text{max}$) ou la capacité sous-maximale d'endurance. Des AP peuvent augmenter $VO_2\text{max}$ de 10 à 30 % (ACSM position stand, 1998). Des marqueurs indirects de la capacité sous-maximale d'endurance peuvent également être améliorés de 10 à 20 % par l'entraînement, indépendamment de $VO_2\text{max}$ (ACSM position stand, 1998).

Modalités d'amélioration de l'aptitude cardio-respiratoire

Les exercices qui développent l'aptitude cardio-respiratoire sont des activités associées à des mouvements des segments corporels qui mobilisent une masse musculaire importante, et qui doivent être maintenus sur de longues durées.

Les formes d'activités permettant de développer l'aptitude cardio-respiratoire sont nombreuses : la marche rapide, les montées d'escalier, etc. De nombreuses disciplines sportives permettent aussi de développer ces qualités, comme la course à pied, la marche nordique, le cyclisme et cyclotourisme, le ski de fond, l'aviron, la natation, etc. Ces activités seront proposées en fonction d'une intensité, d'une durée d'application et d'une fréquence hebdomadaire (ou quotidienne) de pratique.

Des études récentes ont également montré que ces exercices physiques réalisés à haute intensité, sur de courtes durées, entrecoupés de périodes de récupération, et répétés (high intensity, intermittent training, HIIT), avaient des effets aussi marqués sur l'amélioration des capacités cardio-respiratoires que des exercices d'intensité moindre et maintenus beaucoup plus longtemps (Gunnarson et al. 2012). Cette modalité de pratique est associée à une réduction du temps consacré à l'AP, ce qui peut, dans certaines conditions, être considéré comme présentant un intérêt.

2.2 Activités développant les fonctions musculaires

L'AP permet de développer deux qualités essentielles et complémentaires du muscle, la force/puissance et l'endurance :

- la force musculaire est définie comme la capacité à développer une tension contre une résistance. La force maximale représente la tension maximale développée sur une période de quelques secondes. Les contractions dynamiques peuvent être développées selon 2 modalités, en mode concentrique (avec raccourcissement du corps musculaire) ou excentrique (avec étirement du corps musculaire).

La puissance musculaire est une propriété du muscle, différente de la force. La puissance représente le travail musculaire réalisé par unité de temps (soit la force/distance/unité de temps, soit la force/vitesse de contraction). La puissance musculaire développée résulte d'une interaction entre la force développée et la vitesse de contraction.

- l'endurance musculaire, ou endurance de force, peut être définie comme la capacité d'un groupe musculaire à réaliser des contractions répétées dans le temps ou une contraction unique prolongée pendant 60 à 90 secondes. Cette qualité musculaire est indispensable afin de pouvoir exprimer l'aptitude cardio-respiratoire dans la réalisation de toute AP. L'amélioration de l'endurance musculaire à la suite de la pratique d'exercices spécifiques n'a pas été particulièrement étudiée à ce jour ; c'est une propriété du muscle qui répond à l'entraînement, mais son niveau d'amélioration reste très imprécis.

Modalités de sollicitation des fonctions musculaires

Les fonctions musculaires (force, puissance, endurance) sont sollicitées, voire développées, par le travail musculaire. La résistance contre laquelle le muscle s'exerce peut être engendrée par des activités de la vie quotidienne (montées et descentes d'escaliers, levers de chaise, port de charges, etc.) ou lors de séances dédiées (utilisation du poids du corps ou de bracelets lestés, de bandes élastiques, d'appareils spécifiques, etc.).

Le niveau de développement de l'aptitude à développer de la force avec l'entraînement spécifique dépend de l'état initial des fonctions musculaires, du type d'exercices réalisés, de leur fréquence, durée, intensité et de l'âge des sujets. On peut cependant l'évaluer à 25-30 % sur une période de 6 mois de pratique d'un entraînement dédié (Fleck et Kraemer, 1997).

2.3 Activités de souplesse et mobilité articulaire

La souplesse se caractérise par la capacité à assurer l'amplitude de déplacement la plus complète possible des segments osseux autour d'une articulation. Cette propriété articulaire qu'est sa mobilité peut être évaluée par l'amplitude maximale de l'articulation. Elle dépend de la distensibilité de la capsule articulaire, de la viscosité musculaire, de la compliance des ligaments et tendons.

2.4 Activités d'équilibre

L'équilibre permet d'assurer le maintien de postures contre la gravité, en dynamique ou en statique. Son importance est donc fondamentale pour la réalisation de tous les mouvements de la vie quotidienne. Chez les sujets avançant en âge, le maintien de

l'équilibre et de la position érigée contribuent fortement à la prévention des chutes et au maintien de l'autonomie et à la qualité de vie.

2.5 Intensités d'activités physiques

Les différentes activités physiques peuvent aussi être classées en 5 grandes catégories en fonction de leur intensité estimée en MET :

- activités sédentaires < 1,6 MET ;
- $1,6 \text{ MET} \leq$ activités de faible intensité < 3 METs ;
- $3 \text{ METs} \leq$ activités d'intensité modérée < 6 METs ;
- $6 \text{ METs} \leq$ activités d'intensité élevée < 9 METs ;
- activités d'intensité très élevée $\geq 9 \text{ METs}$.

3. Intérêts de l'endurance et/ou du renforcement musculaire sur la santé

3.1 Intérêts de l'endurance sur la santé

La capacité cardio-respiratoire (cardio-respiratory fitness [CRF]) est reconnue aujourd'hui comme un facteur prédictif puissant et indépendant de mortalité. La capacité cardio-respiratoire (mesurée lors d'une épreuve d'effort, exprimée en consommation maximale d'oxygène ($\text{VO}_2 \text{ max}$) ou en Metabolic Equivalent Task [MET] avec un MET = consommation d'oxygène au repos [3,5 ml/kg /min]), est un excellent témoin de la capacité individuelle d'exercice et est augmentée par l'AP régulière (cf paragraphes précédents). Tout gain de capacité cardio-respiratoire de 1 MET s'accompagne d'une réduction de 12% de la mortalité que les sujets soient indemnes de toute pathologie cardiovasculaire ou soient porteurs d'une pathologie chronique (cardiovasculaire, métabolique ou respiratoire) (Myers et al. 2002), ceci quel que soit leur âge (60-65ans, >70 ans) (Kokkinos et al 2010).

3.2 Effet de l'entraînement de type renforcement musculaire sur la santé

La force et la masse musculaires sont développées au cours de l'entraînement de type renforcement musculaire. Cependant depuis une dizaine d'années, les effets démontrés de ce type d'activité physique sur la santé cardio-métabolique et osseuse ont conduit à proposer ce type d'activité physique dans les programmes d'activité physique régulière, en prévention primaire et tertiaire.

L'entraînement de type renforcement musculaire est associé à (pour une revue cf Hurley et al. 2011):

- augmentation de la force musculaire, des capacités physiques
- limitation de la perte de la masse et de la fonction musculaires liée au vieillissement, prévention de la sarcopénie,
- prévention de l'ostéoporose
- prévention des chutes, fractures et des incapacités fonctionnelles résultantes
- augmentation de la qualité de vie
- en présence d'un syndrome métabolique :
 - Diminution du risque de maladies cardiovasculaires
 - Diminution de l'insulino-résistance

- Diminution de la masse grasse viscérale
- Diminution de la pression artérielle
- diminution des facteurs de risques cardiovasculaires chez la femme ménopausée (Lee et al. 2016).

D'autres effets de ce type d'AP sont associés à la prévention et/ou à la prise en charge d'autres symptomatologies et/ou pathologies mais le niveau d'évidence est encore trop faible pour les citer.

3.3 Entraînement combiné : endurance et renforcement musculaire

L'association d'une AP de type endurance et renforcement musculaire est recommandée pour la prévention et la prise en charge des pathologies cardio-métaboliques : obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2, prévention cardiovasculaire (en particulier chez femmes ménopausées), cancer, mais aussi vieillissement (prévention de la perte d'autonomie, ostéoporose, chutes, sarcopénie...).

4. Les recommandations d'activité physique

4.1 AP en prévention primaire

Les nouvelles recommandations d'AP en prévention primaire (expertise collective ANSES 2016) sont :

- Activité physique

Les AP développant l'aptitude cardio-respiratoire : au moins 30 min d'AP par jour, d'une AP d'intensité modérée à élevée. Ces AP devraient être répétées au moins 5 jours par semaine, et si possible tous les jours.

Les AP de renforcement musculaire contre résistance peuvent être réalisées avec ou sans charges lors des activités de la vie quotidienne (montées d'escalier, port de charges, etc.) ou lors de séances dédiées (utilisation du poids du corps ou de bracelets lestés, de bandes élastiques, etc.).

En termes de recommandations pratiques, les AP réalisées lors de séances dédiées devraient présenter les caractéristiques suivantes :

- 8 à 10 exercices différents impliquant les membres supérieurs et inférieurs, répétés 10 à 15 fois par série ; chaque série peut être répétée 2 à 3 fois ;
- ils sont recommandés 1 à 2 fois par semaine. Il conviendra de respecter 1 à 2 jours de récupération entre deux séances

Les exercices d'étirement, d'assouplissement et de mobilité articulaire : réalisés régulièrement, au minimum 2 à 3 fois par semaine

- Sédentarité

Quel que soit le contexte (travail, transport, domestique, loisirs), il est recommandé :

- de réduire le temps total quotidien passé en position assise, autant que faire se peut ;
- d'interrompre les périodes prolongées passées en position assise ou allongée, toutes les 90 à 120 min, par une AP de type marche de quelques minutes (3 à 5), accompagné de mouvements de mobilisation musculaire.

4.2 AP en prévention secondaire ou tertiaire

Les recommandations sont les mêmes en prévention tertiaire, mais à adapter en fonction des traitements et des pathologies. Dans tous les cas, l'AP doit être adaptée aux capacités physiques des patients, progressive et si elle est n'est pas autonome, encadrée par un professionnel de l'AP formé à la pathologie du patient.

Conclusion

L'AP pratiquée régulièrement et à tous les âges de la vie a des effets incontestables bénéfiques pour la santé, effets reposant sur des preuves scientifiques.

Pour le pratiquant, la difficulté d'une AP, quand elle est démarrée ou redémarrée après une longue période d'arrêt, est son maintien sur le long terme, voire au-delà de 3 à 6 mois. Les questions qui se posent aux médecins voulant proposer une APS à leurs patients porteurs de pathologies chroniques soit en première intention, soit en relai d'une phase de réadaptation à l'exercice en milieu spécialisé sont le plus souvent : quelle(s) activité physique et sportive leur proposer adaptée(s) à leur pathologie mais aussi à leurs goûts et d'autre part, qui soit maintenue sur le long terme ?

C'est là que l'activité sportive que peuvent proposer les fédérations sportives prend tout son intérêt : cette activité sportive sera plus structurée que celle pratiquée à titre individuel, mais aussi plus ludique, plus variée que les 150 minutes de marche ou autres activités d'endurance recommandées ; elle associera différents types d'activités physiques (endurance, renforcement musculaire, coordination, souplesse) d'intensités variables au cours de chaque séance. C'est une formidable opportunité de pratiquer une activité physique et sportive pour la santé avec un champ d'offres offrant une variété sans pareille et permettant au médecin de faire des propositions en toute connaissance du sport, de ses indications et contre-indications pour chaque pathologie.

Les points forts sont la variété, la technicité, les différents types de pratique proposés entre les mains de professionnels du sport concerné, les différents types d'entraînement pour une même pratique (endurance, renforcement musculaire, souplesse) et d'intensités, l'aspect évolutif, sans oublier le support scientifique qui sera constamment remis à jour.

Références et sources utilisées dans ce chapitre

American College of Sports. 1998. « American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults ». *Med Sci Sports Exerc* 30 (6): 975-91.

Bonn SE, Sjolander A, Lagerros YT, Wiklund F, Stattin P, Holmberg E et al. Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(1):57-64.

Des Guetz G, Uzzan B, Bouillet T, Nicolas P, Chouahnia K, Zelek L et al. Impact of Physical Activity on Cancer-Specific and Overall Survival of Patients with Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013:340851.

Dollard MF, Naser DY. Worker health is good for the economy: union density and psychosocial safety climate as determinants of country differences in worker health and productivity in 31 European countries. *Soc Sci Med* 2013; 92:114-123.

Duclos M, Oppert JM, Verges B, et al: Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. *Diabetes Metab* 39:205-216, 2013

Ekelund U, Ward HA, Norat T, Luan J, May AM, Weiderpass E et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015; 101(3):613-621.

Ekelund,U., Steene-Johannessen,J., Brown,W.J., Fagerland,M.W., Owen,N., Powell,K.E., Bauman,A., & Lee,I.M. (2016) Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* **388**, 1302-1310.

Expertise collective ANSES 2016 ; <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0155Ra.pdf>

Expertise collective INSERM. *Activité physique. Contextes et effets sur la santé.* 1-811. 2008. Les Editions INSERM.

Fleck, S.J., et W.J. Kraemer. 1997. *Designing resistance training programs.* Champaign: Human kinetics.

Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344:e70.

Gunnarsson, T.P., P. Møller Christensen, K. Hølse, D. Christiansen, et J. Bangsbo. 2012. « Effect of Additional Speed Endurance Training on Performance and Muscle Adaptations ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 44 (10): 1942-48.

Hurley DM, Accili D, Stratakis CA, Karl M, Vamvakopoulos N, Rorer E et al. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. *Journal of Clinical Investigation* 1991; 87:680-686.

Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011; 28(3):753-765.

Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med* 2008; 5(1):e12.

Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, et al. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 36:471-479, 2013

Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Panagiotakos DB, Doumas M, Pittaras A et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. *Circulation* 2010; 122(8):790-797

Lee DC, Schroeder EC. Resistance training improves cardiovascular health in postmenopausal women. *Menopause* 2016; 23(11):1162-1164.

Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380(9838):219-229.

Milani RV, Lavie CJ. Impact of worksite wellness intervention on cardiac risk factors and one-year health care costs. *Am J Cardiol* 2009; 104(10):1389-1392.

Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346:793-801, 2002

Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25 Suppl 3:1-72.

Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011; 378(9798):1244-1253.