

Ο ρόλος της άσκησης στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση*

Ε. Γαβριηλάκη
Ε. Γκαλιαγκούση
Μ. Δούμας
Ν. Παπαδόπουλος
Κ. Πετίδης
Σ. Δούμα

**Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς χαρακτηρίζεται από αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές επιβεβαιώνουν τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα, που εκδηλώνονται κλινικά μέσω της βελτίωσης της ρύθμισης των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (παχυσαρκία, διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση). Πληθώρα παθοφυσιολογικών μηχανισμών έχουν προταθεί, που αφορούν κυρίως στην επίδραση της άσκησης στη λειτουργία του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ), τη φλεγμονώδη απάντηση και την αγγειακή λειτουργία. Παρά τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα, η οξεία και έντονη φυσική ή σεξουαλική δραστηριότητα έχει τεκμηριωθεί ως παράγων πρόκλησης οξέων καρδιακών συμβαμάτων. Παθοφυσιολογικά, ενοχοποιούνται μηχανισμοί που σχετίζονται με το ΣΝΣ, τις οδούς της πήξης και της ινωδολύσης και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας καθώς ευθύνεται για περίπου 7 εκατομμύρια θανάτους ετησίως¹. Η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) έχει συσχετιστεί με σημαντική ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας². Επιδημιολογικά δεδομένα και τυχαιοποιημένες μελέτες υποστηρίζουν πως η αλλαγή του τρόπου ζωής μπορεί να συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Η σημασία της υγιεινοδιατροφικής παρέμβασης γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη, καθώς ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και της έλλειψης σωματικής άσκησης αυξάνει τόσο διεθνώς³ όσο και στην Ελλάδα⁴. Ωστόσο, στη διεθνή κλινική πρακτική η δυνατότητα αυτή υποεκτιμάται, καθώς οδηγίες για μείωση του σωματικού βάρους και έναρξη τακτικής σωματικής άσκησης δίνονται σε λιγότερο από το 1/3 των επισκέψεων σε ασθενείς που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση⁵. Είναι πιθανόν ότι σημαντικό ρόλο στη διστακτική στάση απέναντι στη

* Το πρωτόκολλο αυτό έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Αντιπυρετασική Εταιρεία.

σωματική άσκηση να διαδραματίζει ο αυξημένος επιπολασμός της ΑΥ σε ηλικιωμένα άτομα καθώς και οι αρνητικές συνέπειες της έντονης άσκησης. Ακόμη, αμφίβολη είναι και η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων στην κοινωνία που αποσκοπούν στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και περιλαμβάνουν κοινωνικές προσεγγίσεις με σκοπό την ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ή περιβαλλοντικές αλλαγές, εκστρατείες από τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης και ατομικοκεντρικές προσεγγίσεις. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση δείχνει πως η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων αυτών στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας δεν μπορεί να τεκμηριωθεί από τα ως τώρα δεδομένα⁹.

1. Άσκηση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Το 1953 οι Morris και συν. τεκμηρίωσαν για πρώτη φορά τις ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα με τη μελέτη τους σε εργαζόμενους στις αστικές συγκοινωνίες του Λονδίνου. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε πως η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου ήταν εντυπωσιακά υψηλότερη στους οδηγούς λεωφορείων σε σχέση με τους εισπράκτορες που είχαν αναπόφευκτα αυξημένη φυσική δραστηριότητα⁷. Έκτοτε, πληθώρα μελετών έχουν δείξει πως η συστηματική άσκηση συμβάλλει στην ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου⁸. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, η συστηματική φυσική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 30-40%⁹. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ακόμη πως η συστηματική άσκηση συμβάλλει στη μείωση της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο κατά 50%^{10,11}. Η ικανότητα για άσκηση, όπως αυτή μετράται από τα μεταβολικά ισοδύναμα (METs – Metabolic Equivalents) κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης, έχει αποδειχθεί ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της ολικής θνησιμότητας σε υπερτασικούς και προ-υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου^{12,13}. Επίσης η ικανότητα για άσκηση σε METs έχει αποδειχθεί ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων ολικής θνησιμότητας για άνδρες άνω των 65 ετών¹⁴. Παρομοίως, σε γυναίκες του ίδιου ηλικιακού φάσματος οι οποίες έχουν αυξημένη τακτική φυσική δραστηριότητα έχει παρατηρηθεί ελάττωση τόσο της ολικής όσο και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ανεξάρτητα από το ιστορικό κα-

πνίσματος, το δείκτη μάζας σώματος, τη συνύπαρξη άλλων νοσημάτων και την αρχική φυσική τους κατάσταση¹⁵.

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως τα ευεργετικά αποτελέσματα των προγραμμάτων άσκησης εξαρτώνται από τον τύπο της άσκησης [άσκηση ενδυνάμωσης (strength ή resistance exercise) ή αεροβική άσκηση αντοχής (endurance exercise)], τη συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση της άσκησης. Η πλειοψηφία των ευεργετικών επιδράσεων της άσκησης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο που αναφέρθηκαν αφορούν στην αεροβική άσκηση. Φαίνεται, λοιπόν, πως ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος της αεροβικής άσκησης ποικίλλει ανάλογα με την έντασή της. Η ένταση της αεροβικής άσκησης μετράται στις περισσότερες μελέτες ως ποσοστό της VO_2max , που χαρακτηρίζει τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου κατά την άσκηση. Έτσι, η έντονη αεροβική άσκηση χαρακτηρίζεται από επίτευξη περίπου 90% της VO_2max , ενώ η μέτριας έντασης από επίτευξη 40-60% της VO_2max , που αντιστοιχεί περίπου σε 30-45 λεπτά ζωηρού περπατήματος τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας. Μέσω της έντονης άσκησης επιτυγχάνεται υψηλότερη αεροβική ικανότητα σε σχέση με την άσκηση μέτριας έντασης και παράλληλα υψηλότερη ενεργειακή δαπάνη¹⁶. Αν και τα ως τώρα δεδομένα δεν επιτρέπουν ασφαλή συμπεράσματα, στην πλειοψηφία των κλινικών μελετών η έντονη άσκηση ήταν περισσότερο αποτελεσματική στην τροποποίηση ενός ή περισσότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με την άσκηση μέτριας έντασης^{17,18}.

Από την άλλη πλευρά, η άσκηση ενδυνάμωσης έχει ως σκοπό την αύξηση της μυϊκής μάζας και η αποτελεσματικότητά της στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου παραμένει αμφίβολη. Βέβαια, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει αντίστροφη συσχέτιση της μυϊκής δύναμης με την ολική θνησιμότητα¹⁹ και τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου^{20,21} ανεξάρτητα από την καρδιοαναπνευστική ικανότητα (cardiorespiratory fitness). Ως αποτέλεσμα, η άσκηση ενδυνάμωσης έχει γίνει αποδεκτή ως τμήμα των προγραμμάτων άσκησης με σκοπό την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη ασθένειας, τόσο από την Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας (American Heart Association, AHA)²² όσο και από την Αμερικανική Ένωση Διαβητολογίας (American Diabetes Association)²³.

Συνοπτικά, αναφέρονται παρακάτω οι επιβεβαιωμένες δράσεις της άσκησης ενδυνάμωσης στους παράγοντες κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση

ενδυνάμωσης ελαττώνει τη μάζα του λιπώδους ιστού σε άνδρες και γυναίκες, ανεξάρτητα από τον περιορισμό σε θερμιδική κατανάλωση^{24,25}. Ακόμη, όπως ήδη αναφέρθηκε, η άσκηση ενδυνάμωσης ελαττώνει σημαντικά τα επίπεδα της HbA1c σε διαβητικούς ασθενείς. Τέλος, όσον αφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ, τα αποτελέσματα των μελετών με προγράμματα άσκησης ενδυνάμωσης είναι αντιφατικά, όπως διαπιστώνεται σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση²⁶. Η ευεργετική επίδραση της άσκησης ενδυνάμωσης φαίνεται πως επικεντρώνεται στην ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.

1.1. Επίδραση της άσκησης στη βελτίωση της ρύθμισης των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου

Η πλειονότητα των μελετών έχει δείξει ότι η άσκηση δρα ευεργετικά ως προς τη ρύθμιση όλων των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, η συστηματική άσκηση είναι σημαντική για τη διατήρηση ή απώλεια σωματικού βάρους. Πρόσφατη μετα-ανάλυση 18 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα που ακολούθησαν πρόγραμμα δίαιτας και άσκησης σε σύγκριση με την ομάδα που ακολούθησε πρόγραμμα μόνο δίαιτας²⁷. Η φυσική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί σημαντικά ωφέλιμη και στη διατήρηση της απώλειας βάρους. Μάλιστα, το Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητιατρικής (American College of Sports Medicine)²⁸ σε πρόσφατες οδηγίες συνιστά υψηλά επίπεδα άσκησης (>250 λεπτά/εβδ.) για τη διατήρηση της απώλειας βάρους, όπως υποδεικνύεται από τις πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες^{29,30}.

Επιπλέον, αρχικές παρατηρήσεις σε επιδημιολογικά δεδομένα έδειξαν συσχέτιση της σωματικής άσκησης με αυξημένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης^{31,32}. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν από μια πληθώρα μελετών παρέμβασης που επιβεβαίωσαν την ωφέλιμη δράση της αεροβικής άσκησης στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών συνοψίζονται στη μετα-ανάλυση των Kodama και συν.³³, όπου η μέση αύξηση της HDL στην ομάδα της παρέμβασης υπολογίστηκε σε 2,53 mg/dL, ενώ ο απαιτούμενος ουδός άσκησης για την εμφάνιση των ευεργετικών αποτελεσμάτων ήταν 120 λεπτά/εβδ. Οι επιδράσεις της άσκησης στο λοιπό λιπιδαιμικό προφίλ, ωστόσο, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες. Σε παλαιότερη μετα-ανάλυση, ελάττωση της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και των τρι-

γλυκεριδίων παρατηρείται λιγότερο συχνά από την αύξηση της HDL³⁴. Σε πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιορίστηκε σε γυναικείο πληθυσμό, η αεροβική άσκηση είχε ως συνέπεια την ελάττωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων³⁵. Ακόμη, πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων της Απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB) και του λόγου LDL/HDL, αλλά όχι της LDL σε μεσήλικες υπέρβαρους άνδρες μετά την εφαρμογή ετήσιου προγράμματος αεροβικής άσκησης³⁶. Επιπλέον, δεδομένα πρόσφατης μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων μελετών σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 5-19 ετών) αναφέρουν πως η αεροβική άσκηση οδηγεί σε στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στα υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα³⁷.

Σημαντική ευεργετική επίδραση της άσκησης αναφέρεται και σε σχέση με το βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Μετα-αναλύσεις του 2001 και του 2006 αναφέρουν στατιστικά σημαντική ελάττωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά 0,66% και 0,80% αντίστοιχα, σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II που ακολούθησαν προγράμματα τακτικής άσκησης^{38,39}. Το ενδιαφέρον των νεότερων μελετών εστιάζει στη σύγκριση αεροβικής άσκησης και άσκησης ενδυνάμωσης (resistance training). Ειδικότερα, δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες (DARE και HART-D) αποδεικνύουν την υπεροχή του συνδυασμού αεροβικής άσκησης και άσκησης ενδυνάμωσης στην ελάττωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)^{40,41}. Ακόμη, αξίζει να επισημανθεί η ωφέλιμη επίδραση του συνδυασμού αεροβικής άσκησης και άσκησης αντοχής στην ελάττωση της ινσουλινοαντοχής σε παχύσαρκους ασθενείς ηλικίας 60-80 ετών⁴². Συνολικά, δεδομένα από 47 τυχαιοποιημένες μελέτες (8538 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II) που αναλύθηκαν σε πρόσφατη μετα-ανάλυση⁴³ δείχνουν πως εφαρμογή προγράμματος αεροβικής άσκησης, άσκησης αντοχής ή συνδυασμού των δύο ελαττώνει τα επίπεδα HbA1c κατά 0,73%, 0,57% και 0,51% αντίστοιχα. Αντίθετα, οι οδηγίες για έναρξη σωματικής άσκησης έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων της HbA1c, κατά 0,58%, μόνο όταν συνδυάζονται με διατροφικές συμβουλές. Δεδομένης της στενής σχέσης μεταξύ Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II και υπέρτασης και των ευεργετικών αποτελεσμάτων του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου σε υπέρτασιους διαβητι-

κούς⁴⁴, η άσκηση αναδεικνύεται ως σημαντικό μέσο παρέμβασης για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

1.2. Επίδραση της άσκησης στη ρύθμιση της ΑΠ

Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση 21 τυχοιοποιημένων μελετών σε πληθυσμό 1346 ασθενών με ήπια ιδιοπαθή ΑΥ (μέσος όρος ΑΠ 141/90 mmHg), η αεροβική άσκηση είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική ελάττωση της ΣΑΠ κατά 4.6 mmHg και της ΔΑΠ κατά 2.3 mmHg σε σχέση με την ομάδα ελέγχου⁴⁵. Στην πλειοψηφία των μελετών, η παρέμβαση αφορούσε την εφαρμογή προγράμματος αεροβικής άσκησης διάρκειας 30-60 λεπτών, 3-5 ημέρες/εβδομάδα. Αξίζει βέβαια να επισημανθεί πως ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν 48 έτη, άτομα δηλαδή μέσης ηλικίας. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης συμφωνούν και με παλαιότερη μετα-ανάλυση 54 μελετών σε πληθυσμό 2419 ατόμων ηλικίας 21-79 ετών, αναδεικνύοντας την ευεργετική επίδραση της αεροβικής άσκησης στα επίπεδα της ΑΠ⁴⁶, χωρίς ωστόσο να γίνεται ανάλυση κατά ηλικιακές ομάδες. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε πως σε μελέτες διάρκειας άνω των 6 μηνών οι ασθενείς παρουσίαζαν μικρότερη ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ, πιθανότατα λόγω της δυσκολίας διατήρησης ενός τακτικού προγράμματος άσκησης. Παλαιότερες μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (άνω των 60 ετών) δείχνουν εντυπωσιακή ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ μετά την εφαρμογή προγραμμάτων αεροβικής άσκησης. Συγκεκριμένα, σε υπερτασικούς ασθενείς 60-69 ετών, η εφαρμογή 9-μηνου προγράμματος ελαττωμένης έντασης αεροβικής άσκησης είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική μείωση της διαστολικής ΑΠ κατά 11-12 mmHg και της συστολικής ΑΠ κατά 20 mmHg⁴⁷. Ακόμη, σε άτομα 70-79 ετών παρατηρήθηκε πτώση της διαστολικής ΑΠ κατά 5 mmHg μετά την εφαρμογή 6-μηνου προγράμματος αεροβικής άσκησης. Στην ίδια μελέτη η πτώση της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ σε άτομα με αυξημένες τιμές ΑΠ (>140/90 mmHg) ήταν 8 και 9 mmHg αντίστοιχα⁴⁸. Σε συμφωνία με τα ανωτέρω δεδομένα, τόσο οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση στους ηλικιωμένους⁴⁹ όσο και οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες JNC7⁵⁰ συνιστούν τακτική αεροβική άσκηση διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών, τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας, που αναμένεται να συμ-

βάλλει στην ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ κατά 4-9 mmHg.

Όσον αφορά στο ρόλο της άσκησης ενδυνάμωσης σε ασθενείς με ΑΥ, τα ως τώρα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Δύο παλαιότερες μετα-αναλύσεις (σε πληθυσμό 320⁵¹ και 341⁵² ατόμων αντίστοιχα) έχουν δείξει στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ κατά περίπου 3 mmHg μετά την εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης ενδυνάμωσης διάρκειας τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Ωστόσο, αξίζει να επισημανθεί πως οι ασθενείς με ΑΥ αποτελούν ένα μικρό υπο-πληθυσμό των μετα-αναλύσεων αυτών, ενώ έχουν συμπεριληφθεί και μελέτες που δε δίδουν δεδομένα όσον αφορά στη λήψη ή μη αντιυπερτασικής αγωγής του υπό μελέτη πληθυσμού. Αυτά τα μειονεκτήματα συνυπάρχουν και στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση επί του θέματος των Cornelissen και συν.⁵³ Συνολικά αναλύθηκαν 28 τυχοιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με 1012 συμμετέχοντες σε 33 υπο-ομάδες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ΑΠ (κατά μέσο όρο 3,9 mmHg τόσο για τη ΣΑΠ όσο και για τη ΔΑΠ) στις 28 υπο-ομάδες των ατόμων με φυσιολογική ΑΠ ή προ-υπέρταση. Αντίθετα, στις 5 υπο-ομάδες υπερτασικών ασθενών παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική ελάττωση της ΑΠ. Στην ίδια μετα-ανάλυση μελετήθηκε και η επίδραση της άσκησης ενδυνάμωσης στους λοιπούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση μόνο του σωματικού λίπους και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά 0.6% και 0.11 mmol/L αντίστοιχα, ενώ η μείωση του βάρους και των επιπέδων LDL και HDL χοληστερόλης και γλυκόζης νηστείας δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Συμπεραίνουμε, λοιπόν, πως για να διευκρινιστεί η επίδραση της άσκησης ενδυνάμωσης σε ασθενείς με ΑΥ απαιτούνται περαιτέρω, καλά σχεδιασμένες μελέτες σε πληθυσμό αμιγώς υπερτασικών ασθενών.

2. Παθοφυσιολογία θετικών επιδράσεων της άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η άσκηση επιδρά ευεργετικά στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω αρκετών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Πρωτεύοντα ρόλο παίζει η ευεργετική επίδραση της άσκησης στο Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΣΝΣ), μέσω της ελάττωσης της αυξημένης δραστηριότητάς του που απαντάται συχνά

στα καρδιαγγειακά νοσήματα⁵⁴⁻⁵⁶. Εκτός αυτού, η άσκηση ασκεί προστατευτικό ρόλο ενάντια στην εξασθένηση του αντανακλαστικού των αντανακλαστικών των τασεοϋποδοχέων (baroreflex function) που επέρχεται με την ηλικία⁵⁷. Ακόμη, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την αντιφλεγμονώδη δράση της άσκησης, μέσω επαγωγής της έκκρισης αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως Ιντερλευκίνη-1ra (IL-1ra) και η Ιντερλευκίνη-10 (IL-10), και αναστολής της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)⁵⁸.

Ανάμεσα στις ευεργετικές δράσεις της άσκησης συμπεριλαμβάνεται τέλος και η ευνοϊκή επίδραση της στην αγγειακή λειτουργία μέσω βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση μέσω της αυξημένης διαμητρικής τάσης (shear stress) που εφαρμόζεται στο αγγείο οδηγεί σε αύξηση της αγγειοδιαστολής. Αυτή επιτυγχάνεται μέσω αυξημένης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide, NO) ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS)⁵⁹. Σε κλινικό επίπεδο, οι ανωτέρω ευεργετικές δράσεις μεταφράζονται ως βελτίωση της αορτικής ανελαστικότητας και της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η πλειονότητα των μελετών αφορά στην εφαρμογή αεροβικής άσκησης ενώ για την άσκηση ενδυνάμωσης τα δεδομένα είναι λιγότερο σαφή και αντικρουόμενα σε σχέση με την επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

A. Αορτική ανελαστικότητα

Η ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών και της αορτής αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της αγγειακής λειτουργίας και της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ⁶⁰. Η πιο ακριβής μέθοδος εκτίμησης της αορτικής ανελαστικότητας θεωρείται η μέτρηση της ταχύτητας του αορτικού σφυγμικού κύματος (Aortic Pulse-Wave Velocity-PWV)⁶¹. Η ευεργετική επίδραση της τακτικής σωματικής άσκησης στους δείκτες αορτικής ανελαστικότητας έχει αποδειχθεί από μελέτες σε υγιείς μεσήλικες⁶² ή ηλικιωμένους άνδρες⁶³ και προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{64,65}.

Ωστόσο, η διάρκεια, η ένταση και η συχνότητα της άσκησης που απαιτούνται για τη βελτίωση της αορτικής ανελαστικότητας δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί⁶⁶. Η εφαρμογή τρίμηνου προγράμμα-

τος αεροβικής άσκησης μέτριας έντασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁶⁷ και ηλικιωμένους άνδρες⁶³ χωρίς τακτική φυσική δραστηριότητα επαναφέρει την αορτική ανελαστικότητα στα βελτιωμένα επίπεδα ατόμων της ίδιας ηλικίας με τακτική φυσική δραστηριότητα. Όσον αφορά ηλικιωμένους ασθενείς (71,4 \pm 0,7 ετών) αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου με ΑΥ, ΣΔ τύπου ΙΙ και δυσλιπιδαιμία, η εφαρμογή 3-μηνου προγράμματος έντονης αεροβικής άσκησης προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση της αορτικής PWV κατά 13,9%, σε αντίθεση με την εφαρμογή προγράμματος μη αεροβικής άσκησης που προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση της αορτικής PWV κατά 4,4%⁶⁸. Σχετικά με την ένταση της απαιτούμενης άσκησης, πρόσφατη μελέτη έδειξε πως τόσο η μέτρια όσο και η έντονη φυσική δραστηριότητα τρίμηνης διάρκειας έχουν ευεργετική επίδραση στην αορτική ανελαστικότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁶⁹.

B. Ενδοθηλιακή λειτουργία

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως είναι η ΑΥ, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η στεφανιαία νόσος και θεωρείται ως το πρώτο στάδιο της αθηροσκλήρωσης⁷⁰. Μέθοδος εκλογής για τη μέτρηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αποτελεί η εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (Flow-Mediated Dilatation, FMD)⁷¹. Εναλλακτική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ευρέως πριν από την καθιέρωση του FMD είναι η επεμβατική μέθοδος της ροής αίματος του άνω άκρου (Forearm Blood Flow, FBF).

Έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας που προκαλείται από την άσκηση αποτελεί έναν από τους προστατευτικούς μηχανισμούς στο καρδιαγγειακό σύστημα⁷². Μελέτες σε ανθρώπους, έδειξαν πως η εφαρμογή τρίμηνου προγράμματος αεροβικής άσκησης βελτιώνει την FBF τόσο σε υπερτασικούς ασθενείς όσο και σε νορμοτασικούς^{73,74}. Το φαινόμενο αυτό φαίνεται να είναι στο μεγαλύτερο ποσοστό του εξαρτώμενο από την ενδοθηλιακή παραγωγή του NO καθώς σε πρόσφατη μελέτη σε υγιείς εθελοντές φάνηκε ότι η μέτριας έντασης αεροβική άσκηση είχε ευεργετική δράση στην ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή με αύξηση της FBF, γεγονός το οποίο καταργείται με τη χορήγηση αναστολέα της eNOS⁷⁵. Αξιοση-

μείωτο ωστόσο είναι ότι κατά τη διάρκεια μεγάλης έντασης άσκησης παρατηρήθηκε αύξηση του οξειδωτικού stress, όπως αυτό μετράται με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της 8-ισοπροστάνης ενώ η ενδοθηλιακή λειτουργία δεν ήταν τεχνικά εφικτό να μετρηθεί. Πιθανόν λοιπόν τα ευεργετικά αποτελέσματα της μέτριας σε ένταση αεροβικής άσκησης να αναιρούνται κατά την διάρκεια της έντονης άσκησης λόγω του αυξημένου οξειδωτικού stress το οποίο μειώνει τη διαθεσιμότητα του ενδοθηλιακού NO⁷⁶.

3. Άσκηση και οξεία καρδιακά συμβάματα

Παρά τις καλά τεκμηριωμένες ωφέλιμες δράσεις της τακτικής σωματικής άσκησης, η οξεία και έντονη φυσική δραστηριότητα έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας πρόκλησης οξέων καρδιακών συμβαμάτων. Πράγματι η συσχέτιση αυτή έχει διερευνηθεί ήδη από τη δεκαετία του 1990 με μελέτες οι οποίες κατέδειξαν την άμεση συσχέτιση της οξείας και έντονης άσκησης με την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ιδιαίτερα σε άτομα τα οποία ακολουθούσαν καθιστική ζωή^{77,78}. Μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση της έντονης άσκησης με το έμφραγμα του μυοκαρδίου⁷⁹⁻⁸¹ αλλά και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο⁸¹⁻⁸³, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Αντίστοιχες μελέτες έχουν αποδείξει και τη συσχέτιση της σεξουαλικής δραστηριότητας με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου⁸⁴. Με βάση το σχετικό κίνδυνο που υπολογίστηκε και στις δύο μεγάλες μελέτες, η αύξηση του ετησίου κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου που σχετίζεται με τη σεξουαλική δραστηριότητα είναι ιδιαίτερα χαμηλός, της τάξης του 0.004%. Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν αναιρούν τη συμβουλευτική των ασθενών με καρδιακή νόσο που περιλαμβάνει την έναρξη σωματικής και σεξουαλικής δραστηριότητας.

Σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, πρόσφατη μετα-ανάλυση 14 μελετών τεκμηρίωσε την ισχυρή συσχέτιση των οξέων καρδιακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος) με την οξεία φυσική και σεξουαλική δραστηριότητα⁸⁵. Η συσχέτιση αυτή παραμένει και σε άτομα με υψηλά επίπεδα συνήθους φυσικής δραστηριότητας, αν και ο σχετικός κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ελαττώνεται κατά 45% και

30% αντίστοιχα για κάθε επιπλέον φορά/εβδομάδα που το άτομο έχει συνήθη φυσική δραστηριότητα.

3.1. Παθοφυσιολογία πρόκλησης οξέων καρδιακών συμβαμάτων με την άσκηση

3.1.1. Συσχέτιση με τη δραστηριότητα του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ)

Παθοφυσιολογικά, πολλαπλοί παράγοντες θα μπορούσαν να συνδέσουν την έντονη άσκηση με τα οξεία καρδιακά συμβάματα. Σημείο αναφοράς αποτελεί η χαρακτηριστική κικαδία διακύμανση της συχνότητας των οξέων καρδιακών συμβαμάτων, που παρατηρούνται σε μέγιστη συχνότητα τις πρώτες πρωινές ώρες⁸⁶. Συγκεκριμένα, η δραστηριότητα του ΣΝΣ διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁸⁷. Ανάμεσα σε μια πληθώρα παραγόντων που επηρεάζουν τη φυσιολογική κικαδία διακύμανση της αρτηριακής πίεσης (όπως η ηλικία, η φυλή, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ ή καφεΐνης, η πρόσληψη άλατος, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η συγκέντρωση κορτιζόλης στο πλάσμα, τα επίπεδα του NO)⁸⁸, το ΣΝΣ θεωρείται ο σημαντικότερος ίσως ρυθμιστής της διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης τόσο βραχυχρόνια όσο και μακροχρόνια⁸⁹. Πράγματι, διαδοχικές μετρήσεις των κατεχολαμινών στο πλάσμα κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου δείχνουν ότι οι μεταβολές στα επίπεδα της νοραδρεναλίνης και της αδρεναλίνης σχετίζονται ισχυρά με την κικαδία διακύμανση των τιμών της αρτηριακής πίεσης⁹⁰. Ακόμη, η υπέρμετρη πρωινή αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης έχει συσχετιστεί με την αγγειακή αναδιαμόρφωση και την ανάπτυξη ασταθών αθηρωματικών πλακών⁹¹. Επομένως, η πρωινή αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών, μέσω της θετικής ινότροπης και χρονότροπης δράσης και της αγγειοσύσπασης, δύνανται να συμβάλλουν στη ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας και την πρόκληση οξέος καρδιακού συμβάματος⁹². Οι συνθήκες αυτές, οξείας αύξησης της αρτηριακής πίεσης και των κατεχολαμινών⁹³, αναπαράγονται κατά τη διάρκεια της οξείας και έντονης άσκησης.

3.1.2. Διαταραχές της οδού της πήξης και ινωδύλωσης

Σημαντικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει την έντονη άσκηση με τα οξεία καρ-

διακά συμβάματα θεωρούνται οι διαταραχές στην οδό πήξης και ινωδολύσης. Ειδικότερα, παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει υπέρμετρη ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού που δεν εξισορροπείται από την αντίστοιχη ενεργοποίηση του ινωδολυτικού μηχανισμού τις πρώτες πρωινές ώρες^{94,95}. Οι μελέτες αυτές επιβεβαιώθηκαν από νεότερες μελέτες της οδού της πήξης και ινωδολύσης κατά τη διάρκεια της άσκησης. Μετά από έντονη άσκηση έχει παρατηρηθεί ελάττωση του χρόνου θρομβίνης^{96,97} και μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)⁹⁸⁻¹⁰⁰ και αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα VIII¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Η έντονη και όχι η μέτρια άσκηση είχε ως αποτέλεσμα την προαγωγή σχηματισμού θρόμβου *ex vivo* σε υγιή άτομα¹⁰⁵. Ωστόσο, η έντονη άσκηση προκαλεί ενεργοποίηση και του ινωδολυτικού συστήματος. Έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA), που εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη διάρκεια και την ένταση της κόπωσης¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Επιπλέον, έχει δειχθεί σημαντική ελάττωση της ενεργότητας του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου-I (PAI-I) μετά από έντονη άσκηση^{109,110} και αύξηση της συγκέντρωσης των δ-διμερών, που αποτελούν αξιόπιστο δείκτη αποδόμησης της ινικής *in vivo*^{111,112}. Συνεπώς, η άσκηση προκαλεί ενεργοποίηση του πηκτικού και του ινωδολυτικού μηχανισμού, αν και δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί αν αυτή η ενεργοποίηση είναι ισορροπημένη. Σε μια πρόσφατη μελέτη η μέτρια άσκηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεοδιαγνωσθείσα ΑΥ προκάλεσε αύξηση του συμπλέγματος πλασμίνης-α2-αντιπλασμίνης (PAP) κατά 28% και του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης III (TAT) κατά 11%, δείχνοντας αυξημένη ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος σε σχέση με αυτή του πηκτικού¹¹³.

3.1.3. Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Ένας ακόμη παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει την έντονη άσκηση με τα οξεία καρδιακά συμβάματα είναι η αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση. Ακολουθώντας την κηράδια διακύμανση των οξέων καρδιακών συμβαμάτων, η συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων αυξάνει οξείως με την πρωινή έγερση¹¹⁴. Ακόμη, μετά από έντονη άσκηση έχει βρεθεί αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση, όπως αυτή καταδεικνύεται από τον αυξημένο όγκο αιμοπεταλίων, τα αυξημένα επίπεδα β-θρομβομοντουλίνης¹¹⁵, την αυξη-

μένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων¹¹⁶ και την αυξημένη έκφραση της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων¹¹⁷. Εντούτοις, η επίδραση της άσκησης στην ενεργότητα των αιμοπεταλίων δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη, αλλά εξαρτάται από τη διάρκεια και την ένταση της άσκησης και τη φυσική κατάσταση του ατόμου¹¹⁸. Σε άσκηση μεγάλης διάρκειας και αυξημένων απαιτήσεων η συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων βρέθηκε μειωμένη παρά τα αυξημένα επίπεδα β-θρομβομοντουλίνης¹⁰³. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη με υγιείς εθελοντές, η ομάδα που ασκούνταν συστηματικά εμφάνισε ελαττωμένη συγκολλητικότητα αιμοπεταλίων και έκφραση της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων σε ηρεμία, ενώ μετά από μικρής διάρκειας έντονη άσκηση παρατηρήθηκε αύξηση των δύο δεικτών και στις δύο ομάδες¹¹⁹. Παρομοίως σε ασθενείς με ΑΥ και στεφανιαία νόσο, η υπομέγιστη οξεία άσκηση κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης, ενώ κατέδειξε αυξημένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων (με τα αυξημένα επίπεδα Θρομβοξάνης B2), η δοκιμασία συγκόλλησης ήταν σημαντικά μειωμένη κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης¹²⁰. Η αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση ως αποτέλεσμα έντονης άσκησης έχει τεκμηριωθεί και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια¹²¹ και με σταθερή στηθάγχη¹²².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα εκδηλώνονται κλινικά μέσω της βελτίωσης της ρύθμισης των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (παχυσαρκία, διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση). Παθοφυσιολογικά, η συστηματική άσκηση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της λειτουργίας του ΣΝΣ, στη φλεγμονώδη απάντηση και στην αγγειακή λειτουργία. Αντιθέτως η οξεία έντονη φυσική και σεξουαλική δραστηριότητα έχει πλέον καθιερωθεί ως παράγων πρόκλησης οξέων καρδιακών συμβαμάτων, με πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με το ΣΝΣ, τις οδούς της πήξης και της ινωδολύσης και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

SUMMARY

Gavriilaki E, Gkaliagkousi E, Doumas M, Papadopoulos N, Petidis K, Douma S. The role of exercise

in essential hypertension. *Arterial Hypertension* 2011; 20: 105-116.

Essential hypertension represents a major public health problem associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Recent epidemiological data and randomized controlled trials have confirmed the beneficial effect of exercise on blood pressure and other cardiovascular risk factors (obesity, dyslipidemia, diabetes). A plethora of underlying mechanisms have been proposed, including the favourable effects of exercise on SNS activity, inflammatory response and vascular function. On the other hand, acute physical and sexual activity is associated with triggering of acute cardiac events. Potential pathophysiological links between exercise and acute cardiac events are SNS activity, changes in coagulation and fibrinolysis and platelet activation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Guilbert JJ.* The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)* 2003; 16: 230.
2. *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
3. *Bauman A, Bull F, Chey T, et al.* The International Prevalence Study on Physical Activity: results from 20 countries. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2009; 6: 21.
4. *Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, et al.* First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 330-8.
5. *Mellen PB, Palla SL, Goff DC, Bonds DE.* Prevalence of nutrition and exercise counseling for patients with hypertension. United States, 1999 to 2000. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 917-24.
6. *Baker PR, Francis DP, Soares J, Weightman AL, Foster C.* Community wide interventions for increasing physical activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD 008366.
7. *Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW.* Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953; 265: 1111-20.
8. *Blair SN, Morris JN.* Healthy hearts—and the universal benefits of being physically active: physical activity and health. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 253-6.
9. *Shiroma EJ, Lee IM.* Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 2010; 122: 743-52.
10. *Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB.* The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.
11. *Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE.* Physical activity and coronary heart disease in women: is “no pain, no gain” passe? *JAMA* 2001; 285: 1447-54.
12. *Kokkinos P, Manolis A, Pittaras A, et al.* Exercise capacity and mortality in hypertensive men with and without additional risk factors. *Hypertension* 2009; 53: 494-9.
13. *Kokkinos P, Myers J, Doumas M, et al.* Exercise capacity and all-cause mortality in prehypertensive men. *Am J Hypertens* 2009; 22: 735-41.
14. *Kokkinos P, Myers J, Faselis C, et al.* Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. *Circulation* 2010; 122: 790-7.
15. *Gregg EW, Cauley JA, Stone K, et al.* Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA* 2003; 289: 2379-86.
16. *Swain DP, Franklin BA.* VO(2) reserve and the minimal intensity for improving cardiorespiratory fitness. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 152-7.
17. *Kemi OJ, Wisloff U.* High-intensity aerobic exercise training improves the heart in health and disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010; 30: 2-11.
18. *Swain DP, Franklin BA.* Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *Am J Cardiol* 2006; 97: 141-7.
19. *Artero EG, Lee DC, Ruiz JR, et al.* A prospective study of muscular strength and all-cause mortality in men with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1831-7.
20. *Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN.* Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 1849-55.
21. *Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, et al.* Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1301-7.
22. *Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al.* AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000; 101: 828-33.
23. *Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C.* Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2518-39.
24. *Hunter GR, Bryan DR, Wetzstein CJ, Zuckerman PA, Bamman MM.* Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1023-8.
25. *Prabhakaran B, Dowling EA, Branch JD, Swain DP, Leutholtz BC.* Effect of 14 weeks of resistance training on lipid profile and body fat percentage in premenopausal women. *Br J Sports Med* 1999; 33: 190-5.
26. *Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS.* Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 2009;

- 60: 614-32.
27. Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev* 2009; 10: 313-23.
 28. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 459-71.
 29. Jakicic JM, Marcus BH, Lang W, Janney C. Effect of exercise on 24-month weight loss maintenance in overweight women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1550-1559; discussion 1559-60.
 30. Lee IM, Djousse L, Sesso HD, Wang L, Buring JE. Physical activity and weight gain prevention. *JAMA* 2010; 303: 1173-1179.
 31. Kokkinos PF, Holland JC, Narayan P, Collieran JA, Dotson CO, Papademetriou V. Miles run per week and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy, middle-aged men. A dose-response relationship. *Arch Intern Med* 1995; 155: 415-20.
 32. Williams PT. High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Engl J Med* 1996; 334: 1298-303.
 33. Kodama S, Tanaka S, Saito K, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 999-1008.
 34. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6 Suppl): S502-515; discussion S528-09.
 35. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13: 1148-64.
 36. Holme I, Hostmark AT, Anderssen SA. ApoB but not LDL-cholesterol is reduced by exercise training in overweight healthy men. Results from the 1-year randomized Oslo Diet and Exercise Study. *J Intern Med* 2007; 262: 235-43.
 37. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2007; 191: 447-53.
 38. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-27.
 39. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29: 2518-27.
 40. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2253-62.
 41. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 357-69.
 42. Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009; 169: 122-31.
 43. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1790-9.
 44. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18: 308-47.
 45. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24: 215-33.
 46. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493-503.
 47. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64: 348-53.
 48. Cononie CC, Graves JE, Pollock ML, Phillips MI, Summers C, Hagberg JM. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-yr-old men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 505-11.
 49. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2037-114.
 50. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
 51. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000; 35: 838-43.
 52. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23: 251-9.
 53. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of Resistance Training on Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2011.
 54. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996; 9: 113S-

- 120S.
55. *Mueller PJ*. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 377-84.
 56. *Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al*. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169-75.
 57. *Monahan KD, Dinunno FA, Tanaka H, Clevenger CM, De Souza CA, Seals DR*. Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardiovascular baroreflex sensitivity in healthy men. *J Physiol* 2000; 529 Pt 1: 263-71.
 58. *Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al*. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011; 17: 6-63.
 59. *Kojda G, Hambrecht R*. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res* 2005; 67: 187-97.
 60. *Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al*. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
 61. *Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al*. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
 62. *Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al*. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456-62.
 63. *Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, De Souza CA, Seals DR*. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 2000; 102: 1270-5.
 64. *Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K*. Home-based resistance training improves arterial stiffness in healthy premenopausal women. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107: 113-7.
 65. *Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR*. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18): 127-32.
 66. *Seals DR, Walker AE, Pierce GL, Lesniewski LA*. Habitual exercise and vascular ageing. *J Physiol* 2009; 587: 5541-9.
 67. *Moreau KL, Donato AJ, Seals DR, DeSouza CA, Tanaka H*. Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 861-8.
 68. *Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS*. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes Care* 2009; 32: 1531-5.
 69. *Sugawara J, Otsuki T, Tanabe T, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M*. Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1032-6.
 70. *Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA*. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-60.
 71. *Donald AE, Charakida M, Cole TJ, et al*. Non-invasive assessment of endothelial function: which technique? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1846-50.
 72. *Niebauer J, Cooke JP*. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1652-60.
 73. *DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, et al*. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation* 2000; 10: 1351-7.
 74. *Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al*. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999; 100: 1194-202.
 75. *Goto C, Higashi Y, Kimura M, et al*. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003; 108: 530-5.
 76. *Goto C, Nishioka K, Umemura T, et al*. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am J Hypertens* 2007; 20: 825-30.
 77. *Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE*. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329(23): 1677-83.
 78. *Willich SN, Lewis M, Lowel H, Arntz HR, Schubert F, Schroder R*. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1684-90.
 79. *Giri S, Thompson PD, Kiernan FJ, et al*. Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *JAMA* 1999; 282: 1731-6.
 80. *Hallqvist J, Moller J, Ahlbom A, Diderichsen F, Reuterwall C, de Faire U*. Does heavy physical exertion trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis nested in a population-based case-referent study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 459-67.
 81. *Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH*. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA* 1996; 275: 1405-9.
 82. *Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE*. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000; 343: 1355-61.
 83. *Whang W, Manson JE, Hu FB, et al*. Physical exertion, exercise, and sudden cardiac death in women. *JAMA* 2006; 295: 1399-403.
 84. *Moller J, Ahlbom A, Hulth J, et al*. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme

- (SHEEP). *Heart* 2001; 86: 387-90.
85. *Dahabreh II, Paulus JK.* Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1225-33.
 86. *Muller JE.* Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 1999; 12: 35S-42S.
 87. *Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE.* Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993; 87: 1442-50.
 88. *White WB.* Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit* 2001; 6: 63-72.
 89. *Izzo J.* Sympathetic nervous system in acute and chronic blood pressure elevation. In: *Oparil S WM* (ed). *Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney.* WB Saunders: Philadelphia, 2000; 42-58.
 90. *Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L.* Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 14-22.
 91. *Kario K.* Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. *Hypertension* 2007; 49: 771-2.
 92. *White WB.* Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2003; 21: S9-15.
 93. *Doumas MN, Douma SN, Petidis KM, Vogiatzis KV, Basagiannis IC, Zamboulis CX.* Different effects of losartan and moxonidine on endothelial function during sympathetic activation in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 682-9.
 94. *Ehrly AM, Jung G.* Circadian rhythm of human blood viscosity. *Biorheology* 1973; 10: 577-83.
 95. *Rosing DR, Brakman P, Redwood DR, et al.* Blood fibrinolytic activity in man. Diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. *Circ Res* 1970; 27: 171-84.
 96. *el-Sayed MS.* Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med* 1996; 22: 282-98.
 97. *Ferguson EW, Bernier LL, Banta GR, Yu-Yahiro J, Schomaker EB.* Effects of exercise and conditioning on clotting and fibrinolytic activity in men. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1416-21.
 98. *Hyers TM, Martin BJ, Pratt DS, Dreisin RB, Franks JJ.* Enhanced thrombin and plasmin activity with exercise in man. *J Appl Physiol* 1980; 48: 821-5.
 99. *van den Burg PJ, Hospers JE, van Vliet M, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA.* Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1457-64.
 100. *Weiss C, Seitel G, Bartsch P.* Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 246-51.
 101. *Hansen JB, Wilsgard L, Olsen JO, Osterud B.* Formation and persistence of procoagulant and fibrinolytic activities in circulation after strenuous physical exercise. *Thromb Haemost* 1990; 64: 385-9.
 102. *Lin X, El-Sayed MS, Waterhouse J, Reilly T.* Activation and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise. *Int J Sports Med* 1999; 20: 149-53.
 103. *Rock G, Tittley P, Pipe A.* Coagulation factor changes following endurance exercise. *Clin J Sport Med* 1997; 7: 94-9.
 104. *Wheeler ME, Davis GL, Gillespie WJ, Bern MM.* Physiological changes in hemostasis associated with acute exercise. *J Appl Physiol* 1986; 60: 986-90.
 105. *Cadroy Y, Pillard F, Sakariassen KS, Thalamos C, Boneu B, Riviere D.* Strenuous but not moderate exercise increases the thrombotic tendency in healthy sedentary male volunteers. *J Appl Physiol* 2002; 93: 829-33.
 106. *El-Sayed MS.* Exercise intensity-related responses of fibrinolytic activity and vasopressin in man. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 494-500.
 107. *Handa K, Terao Y, Mori T, et al.* Different coagulability and fibrinolytic activity during exercise depending on exercise intensities. *Thromb Res* 1992; 66: 613-6.
 108. *Szymanski LM, Pate RR.* Effects of exercise intensity, duration, and time of day on fibrinolytic activity in physically active men. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 1102-8.
 109. *Gough SC, Whitworth S, Rice PJ, Grant PJ.* The effect of exercise and heart rate on fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 179-82.
 110. *Rankinen T, Vaisanen S, Penttila I, Rauramaa R.* Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity. *Thromb Haemost* 1995; 73: 281-6.
 111. *Hegde SS, Goldfarb AH, Hegde S.* Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 887-92.
 112. *Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, et al.* Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted physical exercise. *Thromb Res* 1998; 89: 73-8.
 113. *Lekakis J, Triantafyllidi H, Galea V, et al.* The immediate effect of aerobic exercise on haemostatic parameters in patients with recently diagnosed mild to moderate essential hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 179-84.
 114. *Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al.* Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987; 316: 1514-8.
 115. *Gonzales F, Manas M, Seiquer I, et al.* Blood platelet function in healthy individuals of different ages. Effects of exercise and exercise conditioning. *J Sports Med Phys Fitness* 1996; 36: 112-6.
 116. *Ahmadizad S, El-Sayed MS.* The effects of graded resistance exercise on platelet aggregation and activation. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1026-32.
 117. *Rocker L, Gunay S, Gunga HC, et al.* Activation of blood platelets in response to maximal isometric exercise of the dominant arm. *Int J Sports Med* 2000; 21: 191-4.
 118. *El-Sayed MS.* Exercise and training effects on platelets in health and disease. *Platelets* 2002; 13: 261-6.
 119. *Wang JS, Li YS, Chen JC, Chen YW.* Effects of exercise

- training and deconditioning on platelet aggregation induced by alternating shear stress in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 454-60.
120. *Petidis K, Douma S, Doulas M, Basagiannis I, Vogiatzis K, Zamboulis C.* The interaction of vasoactive substances during exercise modulates platelet aggregation in hypertension and coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8: 11.
121. *Gibbs CR, Blann AD, Edmunds E, Watson RD, Lip GY.* Effects of acute exercise on hemorheological, endothelial, and platelet markers in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. *Clin Cardiol* 2001; 24: 724-9.
122. *Scalone G, Lanza GA, Sgueglia GA, et al.* Predictors of exercise-induced platelet reactivity in patients with chronic stable angina. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10: 891-7.