

TESTY WYSIŁKOWE W KARDIOLOGII



REDAKTOR DZIAŁU

dr n. med.

Sebastian Szmit

I Katedra i Klinika

Kardiologii Warszawski

Uniwersytet Medyczny

oraz Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut

Medyczny w Warszawie

e-mail: s.szmit@gmail.com

Szanowne Koleżanki, Szanowni Koledzy!

European Society of Hypertension zaleca wysiłek fizyczny jako element zmiany stylu życia, którego celem jest prewencja pierwotna i wtórna nadciśnienia tętniczego.

W artykule proponujemy Państwu przegląd badań klinicznych, które udowadniają zmniejszenie ciśnienia tętniczego dzięki regularnej aktywności fizycznej. Najbardziej efektywny wydaje się trening o obciążeniu od lekkiego do umiarkowanego, głównie aerobowy. Taki wysiłek jest bezpieczny nawet u chorych z nadciśnieniem tętniczym drugiego stopnia z istotnymi chorobami współistniejącymi. Daje korzyść chociażby w zmniejszeniu liczby stosowanych leków hipotensyjnych, zmniejsza ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego związanego z przerostem mięśnia lewej komory serca oraz poprawia jakość życia.

Sebastian Szmit

Aktywność fizyczna a ciśnienie tętnicze krwi

PAWEŁ BALSAM,¹ SEBASTIAN SZMIT^{1,2}

¹ I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Adres do korespondencji: I Katedra i Klinika Kardiologii SP Centralnego Szpitala Klinicznego, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (8): 68-72

Wysiłek a ryzyko nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest bardzo istotnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia [1, 2]. Związek między chorobami serca i naczyń a NT ma charakter ciągły i jest niezależny od innych czynników ryzyka [3]. Śmiertelność i zachorowalność podwajają się przy każdym wzroście ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg i rozkurczowego o 10 mm Hg powyżej 115/75 mm Hg [4]. Według danych WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) nadciśnienie tętnicze dotyka około miliarda ludzi. Z powodu NT rocznie umiera około 7,1 miliona pacjentów. Z wiekiem rośnie odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym. U osób do 45 roku życia NT częściej rozpoznawane jest wśród mężczyzn, natomiast po 54 roku życia u kobiet. W przypadku pacjenta w wieku 55 lat

bez nadciśnienia tętniczego ryzyko rozwoju choroby do końca życia wynosi 90% [5].

Nawet mała redukcja ciśnienia tętniczego (blood pressure, BP) u chorych z NT zmniejsza śmiertelność związaną z chorobami serca lub udarami mózgu. Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 5 mm Hg wiąże się z 34% zmniejszeniem liczby udarów mózgu oraz ograniczeniem o 21% częstości występowania choroby wieńcowej. Dalsze obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 7,5 lub 10 mm Hg wiąże się odpowiednio z 46 i 56% redukcją częstości udarów oraz z 29 i 37% zmniejszeniem częstości rozpoznawania choroby wieńcowej [1].

Istnieje dużo epidemiologicznych lub interwencyjnych badań klinicznych wskazujących na redukcję ciśnienia tętniczego dzięki regularnej aktywności

fizycznej wykonywanej odpowiednio często i intensywnie [6].

Wyniki badań epidemiologicznych, które określały codzienną aktywność fizyczną na podstawie kwestionariusza lub testu wysiłkowego na ruchomej bieżni, wskazują na odwrotnie proporcjonalną zależność między sprawnością fizyczną a wartościami ciśnienia tętniczego [7-10]. Kobiety w średnim wieku ze sprawnością wysiłkową od umiarkowanej do dużej mają statystycznie znacząco niższe rozkurczowe ciśnienie tętnicze (5-7 mm Hg) niż kobiety z małą wydolnością [10]. Jednocześnie istnieją dane wskazujące na podwyższone ryzyko (o 35-70%) rozwoju nadciśnienia tętniczego wśród osób prowadzących siedzący tryb życia [11].

Wyniki badań epidemiologicznych zostały potwierdzone badaniami interwencyjnymi. Okazuje się, że regularny kontrolowany wysiłek umożliwia obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 10,5 mm Hg, a rozkurczowego o 7,6 mm Hg. W grupie kontrolnej spadki wynosiły tylko 3,8 i 1,3 mm Hg [6]. Bardzo duża metaanaliza uwzględniająca 72 badania z udziałem 3936 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego również wykazała redukcję ciśnienia skurczowego o 6,9 mm Hg oraz rozkurczowego o 4,9 mm Hg w grupie chorych wykazujących regularną aktywność fizyczną [12].

Liczba badań oceniających wpływ regularnej aktywności fizycznej na wartości ciśnienia tętniczego mierzonego ambulatoryjnie metodą Holtera jest bardzo mała. Dostępne prace wskazują na redukcję ciśnienia tętniczego, ale w mniejszym stopniu niż ciśnienia mierzonego w spoczynku [13, 14]. Opisane badania charakteryzowały się małą liczbą badanych, brakiem grupy kontrolnej oraz różnicami w sposobie oceny ciśnienia tętniczego.

Badanie HARVEST oceniające wpływ aktywności fizycznej (co najmniej raz na tydzień) na wartości ciśnienia tętniczego mierzonego przez 24 godziny wykazało redukcję ciśnienia rozkurczowego o 3 mm Hg w porównaniu z ciśnieniem osób nieaktywnych fizycznie [8]. Większość autorytetów w dziedzinie rehabilitacji uważa, że do obniżenia ciśnienia tętniczego dochodzi, gdy trening odbywa się w większość dni w tygodniu [15]. Prawdopodobnie ze względu na udział w badaniu HARVEST osób trenujących tylko raz na tydzień redukcja ciśnienia tętniczego była bardzo mała. Bazując na ograniczonych danych dotyczących ambulatoryjnej kontroli ciśnienia tętniczego dostępnych w American College of Sports Medicine, ustalono, że aktywność fizyczna zmniejszała ciśnienie tętnicze o 3-3,3 mm Hg [15].

Kolejne epidemiologiczne badanie pokazuje redukcję dobowych wartości ciśnienia tętniczego [16]. W sumie włączono do niego 600 pacjentów. Dobowe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego kobiet o tygodniowej aktywności fizycznej od umiarkowanej do

dużej zmniejszyły się odpowiednio o 8 i 4 mm Hg w porównaniu z ciśnieniem kobiet, które wykazywały małą aktywność fizyczną. W przypadku mężczyzn wspomniane wartości wynosiły odpowiednio 9 i 5 mm Hg [16].

Optymalna intensywność wysiłku a redukcja ciśnienia tętniczego krwi

Wpływ regularnej aktywności fizycznej na BP jest w pełni udowodniony. Istotne jest ustalenie częstości oraz intensywności wysiłku fizycznego tak, żeby uzyskać poprawę stanu zdrowia przy małym ryzyku wystąpienia urazu. Wydaje się, że skuteczniejszą metodą redukcji ciśnienia tętniczego jest trening o obciążeniu od lekkiego do umiarkowanego (60-85% maksymalnego tętna przewidzianego dla wieku) niż wysiłek o dużej intensywności [17]. Podobne wyniki uzyskano również w dużym epidemiologicznym badaniu oceniającym ciśnienie tętnicze w spoczynku, dobowe zmiany BP oraz wartości w nocy. BP w grupie o dużej i umiarkowanej wydolności fizycznej były podobne [16]. Wynika z tego, że do obniżenia ciśnienia tętniczego dochodzi podczas treningu o umiarkowanym obciążeniu bez dodatkowych korzyści powyżej tego poziomu. Jest to o tyle istotne, że powyższy efekt można osiągnąć dzięki regularnym 30-40-minutowym spacerom 5-7 razy na tydzień. Opisowana intensywność jest możliwa do osiągnięcia przez większość osób w średnim i starszym wieku [17]. Podobnie wyniki badania Trial of Hypertension Prevention wskazują, że aktywność fizyczna o obciążeniu 3-6 METs co najmniej 2-3 razy na tydzień powinna być rekomendowana w ogólnej populacji [18].

Postępowanie z chorymi z ciężkim nadciśnieniem

Postępowanie z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym drugiego stopnia jest trudniejszym wyzwaniem. Chorzy ci często wymagają złożonej terapii obniżającej ciśnienie i obciążeni są dodatkowymi chorobami. Lekarze prowadzący często obawiają się, czy wysiłek fizyczny nie zaszkodzi tym chorym. Istnieją badania, które oceniały bezpieczeństwo i skuteczność regularnej aktywności fizycznej w obniżaniu BP wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym drugiego stopnia. Trening o umiarkowanym obciążeniu trwający 16 tygodni zmniejszył skurczowe ciśnienie tętnicze o 7 mm Hg, a rozkurczowe o 5 mm Hg. Co więcej, przedłużenie aktywności fizycznej o kolejne 16 tygodni spowodowało dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie o 33% liczby leków hipotensyjnych. Ciśnienie tętnicze w grupie nietrenującej w trakcie obserwacji nieznacznie się podwyższyło. Powyższe wyniki wskazują na to, że trening fizyczny jest nie tylko bezpieczny dla chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, ale również obniża ciśnienie, ograniczając liczbę stosowanych leków [19].

Wysiłek tlenowy vs trening powyżej progu tlenowego

Większość badań interwencyjnych oceniała skuteczność treningu tlenowego w obniżaniu ciśnienia tętniczego. Ograniczona jest ilość informacji dotycząca wpływu treningu siłowego na BP. Wynika to najprawdopodobniej z tego, że liczne dane wskazują na znaczne zwwyżki ciśnienia w trakcie ćwiczeń z obciążeniem. W jednym z badań oceniających wartość ciśnienia tętniczego w trakcie obciążenia obu kończyn dolnych średnie BP wyniosło 320/250 mm Hg w grupie chorych z prawidłowymi wartościami w spoczynku [20]. W innym badaniu oceniającym wpływ wykonywania przysiadów na ciśnienie tętnicze wśród chorych z rozpoznaniem NT średnie BP wyniosło 345/245 mm Hg [21]. Opisywany wzrost ciśnienia tętniczego może wynikać z obciążania znacznych grup mięśni dużym ciężarem oraz wykonywaniem manewru Valsalvy [20, 21]. Zainteresowanie treningiem siłowym wzrosło po ujawnieniu potencjalnych korzyści w prewencji osteoporozy. Nowsze badania, w których unikano ćwiczeń naśladujących manewr Valsalvy, nie wykazały znaczących skoków ciśnienia tętniczego. Dane dotyczące ewentualnej redukcji ciśnienia tętniczego nie są jednak spójne [9]. W dwóch badaniach po zastosowaniu treningu siłowego zaobserwowano spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 5 mm Hg [22]. Inne badania nie wykazały spadku BP wśród osób w wieku 70-79 lat poddanych treningowi siłowemu ani w grupie mężczyzn w średnim wieku prowadzących siedzący tryb życia [23]. Niedawna metaanaliza wykazała skuteczność ćwiczeń siłowych w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego o około 3 mm Hg [24], jednak zgodnie ze stanowiskiem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w celu redukcji ciśnienia tętniczego należy zalecać wysiłek głównie aerobowy [25].

Aktywność fizyczna a przerost mięśnia lewej komory serca

Przerost lewej komory serca (left ventricle hypertrophy, LVH) często występuje wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stanowi czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [26], zwiększający ryzyko nagłego zgonu sercowego około 3-krotnie [26].

Dane epidemiologiczne wskazują, że regularna aktywność fizyczna zmniejsza masę lewej komory (left ventricle mass, LVM). W grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano redukcję LVM o 12% po 16 tygodniach treningu [19]. Co ciekawe, redukcja LVM osiągnięta w wyniku treningu lub stosowania terapii farmakologicznej była podobna [27]. Liczba badań dotyczących wpływu redukcji LVM będącej skutkiem aktywności fizycznej na zmniejszenie śmiertelności jest ograniczona. Rodriguez i wsp. wykazali jednak niedawno, że aktywność fizyczna

chroni przed wystąpieniem udaru mózgu wśród chorych ze zwiększoną LVM [28]. W tym badaniu ryzyko udaru było podobne u chorych aktywnych fizycznie z LVH oraz pacjentów z prawidłową masą lewej komory serca. Można z tego wyciągnąć wniosek, że aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego związanego z przerostem mięśnia lewej komory serca [26].

Zmiany ciśnienia tętniczego w trakcie wysiłku fizycznego

W trakcie wysiłku o wzrastającym obciążeniu obserwowany jest wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego, podczas gdy ciśnienie rozkurczowe może się nie zmieniać lub zmniejszyć. Fizjologicznie skurczowe BP może wzrosnąć do 200 mm Hg. Według kilku autorów skurczowe BP >200 mm Hg, a rozkurczowe >110 mm Hg na szczycie wysiłku mogą być związane z ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz podwyższoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [29]. Zwwyżki ciśnienia tętniczego w trakcie wysiłku fizycznego mogą zostać zniwelowane dzięki regularnej aktywności fizycznej. Istnieją prace, które wskazują na to, że większa wydolność fizyczna związana jest z mniejszymi wartościami ciśnienia tętniczego w teście sześciominutowego marszu [10]. Niższe ciśnienie było obserwowane w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym poddanych ośmiotygodniowemu treningowi aerobowemu [30]. W innym badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego zaobserwowano znaczącą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 20-27 i 10-14 mm Hg na szczycie wysiłku po 16 tygodniach treningu aerobowego. Jednocześnie uzyskano znaczący wzrost obciążenia po zakończonej sesji treningowej. Obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego na szczycie wysiłku o 20 mm Hg przy tej samej częstotliwości rytmu serca sugeruje spadek oporu obwodowego [31].

Mechanizm obniżania ciśnienia tętniczego podczas wysiłku fizycznego

Dokładny mechanizm obniżania ciśnienia tętniczego w wyniku regularnej aktywności fizycznej nie jest w pełni poznany. Z pewnością wynika to z korzystnego wielokierunkowego oddziaływania na fizjologiczne mechanizmy układu krążenia. Prawdopodobnie dochodzi do spadku oporu obwodowego i pojemności minutowej serca [26].

W wielu badaniach zaobserwowano zmniejszenie pojemności minutowej serca, stężenia norepinefryny w osoczu i oporu obwodowego [31]. Metaanaliza obejmująca 72 badania i 3936 pacjentów wskazuje na zmniejszenie stężenia norepinefryny w osoczu, oporu obwodowego i aktywności reniny jako na główne czynniki wpływające na redukcję ciśnienia tętniczego w wyniku

TABELA. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego dotyczące wysiłku fizycznego jako elementu zmiany stylu życia [25]

Trening	Zalecenie
Częstość	Większość dni w tygodniu
Intensywność	Umiarkowane wysiłki (60-85% szacowanej maksymalnej częstości rytmu lub 40-60% rezerwy VO ₂)
Czas trwania wysiłku	Powyżej >30 minut w ciągu dnia
Rodzaj aktywności fizycznej	Głównie wysiłek aerobowy (wytrzymałościowy) z małym (10%) dodatkiem ćwiczeń z obciążeniem

regularnych treningów fizycznych [12]. Dodatkowo wiele badań wskazuje na upośledzenie czynności śród-błonka w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym [32]. Poprawa czynności śród-błonka dzięki aktywności fizycznej może być kolejnym czynnikiem obniżającym ciśnienie tętnicze [33].

Aktualne rekomendacje

Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego zaleca wysiłek fizyczny jako element zmiany stylu życia, którego rezultatem jest prewencja i leczenie nadciśnienia tętniczego [25]. Zalecenia zostały zawarte w tabeli.

Podsumowanie

Wielu ekspertów podkreśla korzystną zależność między wysiłkiem fizycznym o odpowiedniej częstości i intensywności a redukcją ciśnienia tętniczego [11].

Najnowsze dane sugerują, że zmiany strukturalne i czynnościowe pojawiają się wcześniej, niż dotychczas uważano. Około 26% pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym ma LVH. Czynnikiem wywołującym przerost mięśnia może być hiperkinetyczne krążenie w trakcie codziennych aktywności fizycznych. Zwiększone obciążenie może wpływać na przyrost masy mięśniowej serca. Względnie wysokie ciśnienie tętnicze w trakcie wysiłku oraz LVM w grupie pacjentów z małą wydolnością fizyczną w porównaniu z ciśnieniem pacjentów o wydolności od umiarkowanej do wysokiej sugeruje, że brak wytrenowania jest odpowiedzialny za zwyczajki ciśnienia tętniczego w trakcie codziennej aktywności. Można z tego wywnioskować, że zwiększenie aktywności fizycznej przez regularne 30-40-minutowe spacerowanie mogą obniżyć BP i zapobiec rozwojowi LVH [16].

Nawet umiarkowana redukcja ciśnienia tętniczego w grupie chorych z NT zmniejsza śmiertelność związaną z udarami mózgu oraz chorobą niedokrwienną serca [3]. Zalecenie wysiłku fizycznego o odpowiedniej intensywności oraz częstości pacjentom z nadciśnieniem

tętniczym może zmniejszać BP oraz ograniczyć liczbę przyjmowanych leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Piśmiennictwo

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692): 765-774.
2. Chaturvedi S. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): is it really practical? *Natl Med J India* 2004; 17(4): 227.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. National High Blood Pressure Education Program Working Group. *Hypertension* 1994; 23(3): 275-285.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358(9294): 1682-1686.
5. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115(5): e69-171.
6. Kokkinos PF, Narayan P, Papademetriou V. Exercise as hypertension therapy. *Cardiol Clin* 2001; 19(3): 507-516.
7. Gibbons LW, Blair SN, Cooper KH, et al. Association between coronary heart disease risk factors and physical fitness in healthy adult women. *Circulation* 1983; 67(5): 977-983.
8. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, et al. Relation between physical training and ambulatory blood pressure in stage I hypertensive subjects. Results of the HARVEST Trial. *Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. Circulation* 1994; 90(6): 2870-2876.
9. Reaven PD, Barrett-Connor E, Edelstein S. Relation between leisure-time physical activity and blood pressure in older women. *Circulation* 1991; 83(2): 559-565.
10. Kokkinos PF, Holland JC, Pittaras AE, et al. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factor association in women. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(2): 358-364.
11. Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, et al. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 1997; 26(4): 739-747.
12. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms,

- and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46(4): 667-675.
13. Blumenthal JA, Siegel WC, Appelbaum M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension. Results of a randomized controlled trial. *JAMA* 1991; 266(15): 2098-2104.
 14. Cooper AR, Moore LA, McKenna J, et al. What is the magnitude of blood pressure response to a programme of moderate intensity exercise? Randomised controlled trial among sedentary adults with unmedicated hypertension. *Br J Gen Pract* 2000; 50(461): 958-962.
 15. Jessup JV, Lowenthal DT, Pollock ML, et al. The effects of endurance exercise training on ambulatory blood pressure in normotensive older adults. *Geriatr Nephrol Urol* 1998; 8(2): 103-109.
 16. Kokkinos P, Pittaras A, Manolis A, et al. Exercise capacity and 24-h blood pressure in prehypertensive men and women. *Am J Hypertens* 2006; 19(3): 251-258.
 17. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(3): 533-553.
 18. Borhani NO. Significance of physical activity for prevention and control of hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10 Suppl 2: S7-11.
 19. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1462-1467.
 20. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, et al. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* 1985; 58(3): 785-790.
 21. Palatini P, Mos L, Munari L, et al. Blood pressure changes during heavy-resistance exercise. *J Hypertens Suppl* 1989; 7(6): S72-S73.
 22. Hurley BF, Hagberg JM, Goldberg AP, et al. Resistive training can reduce coronary risk factors without altering VO₂max or percent body fat. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20(2): 150-154.
 23. Smutok MA, Reece C, Kokkinos PF, et al. Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middle-aged men at high risk for coronary heart disease. *Metabolism* 1993; 42(2): 177-184.
 24. Kelley GA, Kelley KA, Tran ZV. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol* 2001; 4(2): 73-80.
 25. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1462-1536.
 26. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322(22): 1561-1566.
 27. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5(2): 95-110.
 28. Rodriguez CJ, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Physical activity attenuates the effect of increased left ventricular mass on the risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9): 1482-1488.
 29. Miyai N, Arita M, Miyashita K, et al. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension* 2002; 39(3): 761-766.
 30. Seals DR, Reiling MJ. Effect of regular exercise on 24-hour arterial pressure in older hypertensive humans. *Hypertension* 1991; 18(5): 583-592.
 31. Kokkinos PF, Narayan P, Fletcher RD, et al. Effects of aerobic training on exaggerated blood pressure response to exercise in African-Americans with severe systemic hypertension treated with indapamide +/- verapamil +/- enalapril. *Am J Cardiol* 1997; 79(10): 1424-1426.
 32. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, et al. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81(6): 1762-1767.
 33. 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; 102(12): 1351-1357.