

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Tomasz Kameczura

**Wpływ regularnego wysiłku interwałowego aerobowego na
sztywność tętnic i funkcję śródbłónka naczyniowego u pacjentów
z nadciśnieniem tętniczym**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med Marek Rajzer

Praca wykonana w I Oddziale Klinicznym Kardiologii i Elektrokardiologii
Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu
Jagiellońskiego
w Krakowie

Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

Kraków 2013

Pragnę przekazać wyrazy wdzięczności Panu dr hab. n. med. Markowi Rajzerowi za poświęcony czas i pomoc przy powstaniu niniejszej rozprawy. Dzięki Pana wsparciu i życzliwej atmosferze, jaka panowała podczas jej powstawania, praca naukowa stała się czystą przyjemnością.

Wyrażam wdzięczność Pani Prof. dr hab. med. Danucie Czarneckiej za ciągłą motywację i umożliwienie rozwoju naukowego w kraju i za granicą.

Spis treści

Spis treści	3
Spis rycin	7
Spis tabel	8
Alfabetyczny wykaz najczęściej stosowanych skrótów	9
1. WSTĘP	11
Wprowadzenie	11
1.0. Nadciśnienie tętnicze, dane epidemiologiczne	11
1.1. Znaczenie interwencji nefarmakologicznej w nadciśnieniu tętniczym	15
1.1.1. Znaczenie wysiłku fizycznego u chorych z nadciśnieniem tętniczym	17
1.2. Subkliniczne uszkodzenia narządowe	19
1.2.1. Pozycja sztywności tętnic wśród subklinicznych uszkodzeń narządowych	20
1.2.2. Etiopatogeneza sztywności tętnic	21
1.2.3. Teoretyczne podstawy i wskaźniki opisujące sztywność tętnic	23
1.3. Sztywność tętnic a dysfunkcja śródbłónka naczyniowego	26
1.4. Wpływ wysiłku fizycznego na funkcję śródbłónka naczyń	27
1.5. Wpływ wysiłku fizycznego na sztywność tętnic	29
1.6. Wpływ wysiłku fizycznego na układ krążenia	29
1.7. Określenie ryzyka związanego z wysiłkiem fizycznym	32
1.8. Zasady oszacowania intensywności treningu	33
1.9. Teoria treningu interwałowego	34
1.10. Ocena stanu czynnościowego śródbłónka naczyniowego	38
1.11. ADMA a dysfunkcja śródbłónka i sztywność tętnic	39
1.12. Mikroalbuminuria a dysfunkcja śródbłónka i sztywność tętnic	41

1.13.	Białko CRP oznaczone metodą wysoce-czułą w badaniach nad ryzykiem sercowo-naczyniowym, dysfunkcją śródbłónka i sztywnością tętnic	42
2.	CELE PRACY	45
3.	MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ	46
3.1.	Grupa badana – kryteria włączenia i wyłączenia z badania	46
3.2.	Protokół badania	47
3.3.	Pomiary antropometryczne	50
3.4.	Pomiary gabinetowego ciśnienia tętniczego krwi	50
3.5.	Badania przyrządowe sztywności tętnic	50
3.5.1.	PWV (szyjno-udowa prędkość fali tętna) oznaczona urządzeniem Complior®	51
3.5.2.	PWV (szyjno-udowa prędkość fali tętna) oznaczona urządzeniem SphygmoCor®	51
3.6.	Podstawowe badania biochemiczne	52
3.7.	Biochemiczne markery czynności śródbłónka	54
3.7.1.	Oznaczenie osoczkowego stężenia ADMA	54
3.7.2.	Oznaczenie osoczkowego stężenia CRP metodą wysoce-czułą	55
3.7.3.	Oznaczenie mikroalbuminurii w dobowej zbiorce moczu	55
3.8.	Interwencja – trening interwałowy aerobowy	55
3.9.	Wykorzystane metody statystyczne	57
4.	WYNIKI	58
4.1.	Wyjściowa charakterystyka grupy badanej i kontrolnej	58
4.1.1.	Wskaźniki antropometryczne i biochemiczne	58
4.1.2.	Wskaźniki sztywności tętnic i ciśnienia centralne	59
4.1.3.	Wskaźniki biochemiczne oceny czynności śródbłónka	60

4.2.	Efekty obserwowane jako skutek treningu interwałowego – porównanie grupy badanej i kontrolnej – analiza wariancji	61
4.2.1.	Wyniki kontroli ciśnienia tętniczego gabinetowego, tętna spoczynkowego i wskaźnika masy ciała	61
4.2.2.	Wyniki kontroli wskaźników lipidowych osocza	65
4.2.3.	Wyniki kontroli szyjno-udowej prędkości fali tętna i wskaźników tonometrii aplanacyjnej	68
4.2.4.	Wyniki kontroli biochemicznych wskaźników czynności śródbłónka naczyniowego	74
4.3.	Analiza regresji dla zmiany sztywności tętnic i centralnego ciśnienia tętna	75
5.	WNIOSKI	77
6.	DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW	78
6.1.	Charakterystyka badanej grupy i plan sesji treningowych	78
6.2.	Gabinetowe ciśnienia skurczowe i rozkurczowe u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego	79
6.3.	Tętno spoczynkowe u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego	81
6.4.	Wskaźnik masy ciała u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego	83
6.5.	Wskaźniki lipidowe osocza u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego	84
6.6.	Szyjno-udowa prędkość fali tętna u chorych na nadciśnienie tętnicze mierzona urządzeniem Complior® i SphygmoCor® po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego	86
6.7.	Wskaźniki tonometrii aplanacyjnej u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego	88

6.8.	ADMA jako marker funkcji śródbłónka u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego	91
6.9.	Mikroalbuminuria jako marker funkcji śródbłónka u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego	93
6.10.	Białko CRP oznaczone metodą wysoce-czułą jako marker funkcji śródbłónka u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego	95
7.	PODSUMOWANIE	99
8.	STRESZCZENIE	101
9.	ABSTRAKT	105
10.	PIŚMIENNICTWO	107

Spis rycin

Rycina 1.	Przerwy korzystne pełne i niepełne w treningu interwałowym	35
Rycina 2.	Ogólny schemat treningu interwałowego	37
Rycina 3.	Plan badania	49
Rycina 4.	Przykładowy, indywidualny zapis sesji treningowej składającej się z 5-ciu interwałów – wydruk z urządzenia monitorującego	56
Rycina 5.	Gabinetowe ciśnienie skurczowe	62
Rycina 6.	Gabinetowe ciśnienie rozkurczowe	63
Rycina 7.	Tętno spoczynkowe	64
Rycina 8.	Wskaźnik masy ciała (BMI)	64
Rycina 9.	Osoczowe stężenie cholesterolu całkowitego	66
Rycina 10.	Osoczowe stężenie HDL-cholesterolu	66
Rycina 11.	Osoczowe stężenie LDL-cholesterolu	67
Rycina 12.	Osoczowe stężenie triglicerydów	67
Rycina 13.	Szyjno-udowa prędkość fali tętna mierzona urządzeniem Complior®	69
Rycina 14.	Szyjno-udowa prędkość fali tętna mierzona urządzeniem SphygmoCor®	70
Rycina 15.	Centralne ciśnienie skurczowe	71
Rycina 16.	Centralne ciśnienie rozkurczowe	71
Rycina 17.	Centralne ciśnienie tętna	72
Rycina 18.	Centralny wskaźnik wzmocnienia fali tętna	73
Rycina 19.	Obwodowy wskaźnik wzmocnienia fali tętna	73
Rycina 20.	Osoczowe stężenia asymetrycznej dimetyloargininy	75

Spis tabel

Tabela 1.	Zbiornicze podsumowanie metodyki wykonanych badań biochemicznych	54
Tabela 2.	Wyjściowa charakterystyka grupy badanej i kontrolnej – wskaźniki antropometryczne, gabinetowe pomiary ciśnienia tętniczego, badania biochemiczne	58
Tabela 3.	Wyjściowa charakterystyka grupy badanej i kontrolnej – wskaźniki sztywności tętnic zmierzone urządzeniem SphygmoCor® i Complior®	60
Tabela 4.	Wyjściowa charakterystyka grupy badanej i kontrolnej – biochemiczne markery czynności śródbłnka naczyniowego	60
Tabela 5.	Analiza wariancji dla zmiennych: ciśnienie tętnicze gabinetowe, tętno spoczynkowe i wskaźnik masy ciała dla grupy badanej i kontrolnej na wizycie początkowej i końcowej	62
Tabela 6.	Analiza wariancji dla zmiennych: wskaźniki lipidowe osocza dla grupy badanej i kontrolnej na wizycie początkowej i końcowej	65
Tabela 7.	Analiza wariancji dla zmiennych: PWV Complior®, PWV SphygmoCor® oraz wskaźników uzyskanych z tonometrii aplanacyjnej urządzeniem SphygmoCor® dla grupy badanej i kontrolnej na wizycie początkowej i końcowej	68
Tabela 8.	Analiza wariancji dla zmiennych: biochemiczne wskaźniki czynności śródbłnka naczyniowego dla grupy badanej i kontrolnej na wizycie początkowej i końcowej	74

Alfabetyczny wykaz najczęściej używanych skrótów

ADMA	<i>Asymmetric Dimethylarginine</i> - asymetryczna dimetyloarginina
AIT	<i>Aerobic Interval Training</i> - interwałowy trening aerobowy
AIx, AI	<i>Augmentation Index</i> - wskaźnik wzmocnienia fali tętna
AIx-c	centralny wskaźnik wzmocnienia fali tętna
AIx-o	obwodowy wskaźnik wzmocnienia fali tętna
AP	<i>Augmentation Pressure</i> - ciśnienie wzmocnienia fali tętna
ASCOT	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial</i> - badanie ASCOT
BMI	<i>Body Mass Index</i> - wskaźnik masy ciała
CAFE	<i>Conduit Artery Function Evaluation (substudy of ASCOT)</i> - badanie CAFE, podbadanie badanie ASCOT
cPP	<i>central Pulse Pressure</i> - centralne ciśnienie tętna
CRP	<i>C-Reactive Protein</i> - białko C-reaktywne
cSBP	<i>central Systolic Blood Pressure</i> - centralne ciśnienie skurczowe
CTK	<i>Ciśnienie tętnicze krwi</i>
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension study</i> - badanie DASH
FMD	<i>Flow Mediated Dilatation</i> - hyperemia po niedokrwieniu (poszerzenie naczyń po przywróceniu przepływu)
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i> - wskaźnik filtracji kłębuszkowej
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> - osoczowe stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości
HIIT	<i>High Intensity Interval Training</i> - wysoce-intensywny trening interwałowy
HOT	<i>Hypertension Optimal Treatment Study</i> - badanie HOT

IMT	<i>Intima Media Thickness</i> - grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> - osoczowe stężenie lipoprotein o niskiej gęstości
LIFE	<i>The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension study</i> - badanie LIFE
LVMI	<i>Left Ventricle Mass Index</i> - wskaźnik masy lewej komory
MA	<i>mikroalbuminuria</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease study</i> - badanie MDRD
MMP's	<i>Matrix Metaloproteinase 's</i> - metaloproteinazy macierzy tkanki łącznej
NATPOL	<i>Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timerzy Ryzyka Chorób Układu Krążenia</i>
Pol - MONICA Warszawa	<i>Program kompleksowej oceny stanu zdrowia ludności Warszawy i jego zmian</i>
PP	<i>Pulse Preassure</i> - ciśnienie tętna
PWV	<i>Pulse Wave Velocity</i> - prędkość fali tętna
PWV Complior®	szyjno-udowa prędkość fali tętna zmierzona urządzeniem Complior®
PWV SphygmoCor®	szyjno-udowa prędkość fali tętna zmierzona urządzeniem SphygmoCor®
RAAS	<i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i> - układ renina-angiotensyna-aldosteron
SBP	<i>Systolic Blood Pressure</i> - ciśnienie tętnicze skurczowe
TG	<i>Triglicerides</i> - osoczowe stężenie triglicerydów
WHR	<i>Waist-hip ratio</i> - stosunek obwodu talia biodra

1. WSTĘP

Wprowadzenie

1.0. Nadciśnienie tętnicze, dane epidemiologiczne

Nadciśnienie tętnicze, według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Międzynarodowego Banku Rozbudowy i Rozwoju, opublikowanych jako oficjalny dokument „*Global Burden of Disease and Risk Factors*”, jest główną przyczyną zgonów na świecie [1]. W Polsce choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze, stanowią główny problem zdrowotny. Umieralność spowodowana chorobami sercowo-naczyniowymi w naszym kraju należy do najwyższych w Europie [2]. Od 1991 roku umieralność spowodowana tymi schorzeniami w Polsce systematycznie maleje, jednak nadal pozostaje jedną z największych w państwach Unii Europejskiej. Główny wpływ na to niepokojące zjawisko miał wzrost dobrobytu i zamożności polskiego społeczeństwa, a co za tym idzie upodobanie do zachodniego stylu życia, co obejmowało palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej oraz dietę wysokokaloryczną [3].

Wzrost zapadalności na przewlekłe choroby niezakaźne, w tym m.in. nadciśnienie tętnicze, obniża jakość życia społeczeństwa, skraca przewidywaną średnią długość życia oraz zwiększa koszty, jakie państwo musi ponieść z powodu zaistniałego inwalidztwa, opieki socjalnej i utraty potencjalnych podatników w okresie ich aktywności zawodowej [3].

Nadciśnienie tętnicze należy rozpatrywać jako chorobę pociągającą za sobą liczne powikłania wiążące się z inwalidztwem chorego i wzrostem nakładów na jego leczenie. Wymienić wśród nich należy: udar mózgu, zawał serca, niewydolność serca, przewlekłą niewydolność nerek, encefalopatię nadciśnieniową i przyspieszenie tempa progresji demencji naczyniowej.

Pionierami badań nad epidemiologią nadciśnienia tętniczego byli w latach 1905–1915 Janeway, Brunton i Cook [4]. Badacze ci jako pierwsi zwrócili uwagę na zależności średnich wartości ciśnienia tętniczego od rasy, wieku oraz płci osoby badanej. Podjęli się także próby usystematyzowania i oceny zaawansowania choroby nadciśnieniowej, tzn. zdefiniowali prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi oraz podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Jako pierwsi zauważyli zależność pomiędzy umieralnością, a podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Podobnymi zagadnieniami epidemiologicznymi zajmowali się kolejni badacze, jak Comstock, Miall, Pickering, Platt. Duży wkład w prowadzone nad nadciśnieniem tętniczym badania mieli także polscy naukowcy: Tochowicz, Falkiewicz i Askanas [4-10].

Spośród licznych prób i badań klinicznych przeprowadzonych wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym i innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy wymienić badanie Framingham, którego wyniki w istotny sposób przyczyniły się do zrozumienia wpływu choroby nadciśnieniowej na zagrożenie chorobami układu sercowo-naczyniowego. Choroba nadciśnieniowa została uznana za jeden z najważniejszych czynników ryzyka udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca oraz niewydolności nerek [11-14]. Framingham Heart Study jest obecnie modelowym przykładem badań analitycznych na dużą skalę, na którym oparli się także autorzy polskich badań nad nadciśnieniem tętniczym – NATPOL. Pionierskie badanie Framingham Heart Study, które rozpoczęto tuż po II wojnie światowej, już w latach 60-tych ubiegłego stulecia, zaczęło owocować pierwszymi istotnymi informacjami dotyczącymi wpływu nadciśnienia tętniczego na rozwój innych chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym wzrost ryzyka udaru mózgu [15]. Ponadto badanie to dostarczyło pierwszych danych na temat wpływu czynników ryzyka, takich jak palenie tytoniu [16], podwyższony poziom cholesterolu [17], brak aktywności fizycznej [18] i otyłość [19] na chorobowość sercowo-naczyniową. Poznano także fakt wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet po menopauzie [20].

Uzyskane wyniki badań epidemiologicznych i klinicznych wskazywały, że czynniki ryzyka występujące równolegle z nadciśnieniem tętniczym działają względem siebie synergistycznie, prowadząc do spotęgowania uszkodzeń narządowych oraz zaawansowania miażdżycy.

W analizie Pol-MONICA-Warszawa wyniki wskazują, że w 12-letniej obserwacji odległej ryzyko zgonu osoby z nadciśnieniem (bez innych czynników ryzyka) jest 3-krotnie wyższe u mężczyzn i 2-krotnie wyższe u kobiet w porównaniu do osób bez nadciśnienia. Ponadto stwierdzono, że przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego i 6 innych czynników ryzyka (T. Chol/HDL-C>5,0; TG>200 mg/dl; palenie papierosów; BMI>30,0; obecne objawy choroby niedokrwiennej serca; dodatni wywiad rodzinny dotyczący chorób układu krążenia), ryzyko zgonu wzrasta odpowiednio 14- i

15-krotnie w odniesieniu do osób bez nadciśnienia i bez żadnego z wymienionych czynników ryzyka [21].

Jak pokazuje raport NATPOL 2011 – na podstawie Ogólnopolskiego Badania Rozpowszechnienia Czynn timer Ryzyka Chorób Układu Krążenia przeprowadzonego w 2011 roku na reprezentatywnej grupie prawie 2,4 tys. osób w wieku od 18 do 79 lat, na nadciśnienie tętnicze cierpi aż 9,5 mln Polaków w wieku 18–79 lat i prawie 1 mln osób po 80 roku życia [22]. Odsetek dorosłych Polaków leczących się na nadciśnienie tętnicze, wzrósł w latach 2002–2011 z 30% do 32%. Należy jednak zaznaczyć, że jednocześnie prawie dwukrotnie wzrosła skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego. Obecnie ocenia się, że 26% pacjentów ma prawidłowo leczone nadciśnienie tętnicze – przypomnijmy, że w 2003 r. ten wskaźnik wynosił jedynie 12% [22], a według wyników badania WOBASZ opublikowanych w 2005 roku kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskano u 14,1% chorych leczonych z powodu nadciśnienia [23].

Niestety jednocześnie stwierdzono w badaniu NATPOL 2011 pogorszenie parametrów zdrowotnych u osób młodych. U 33,5% osób w wieku 18–34 lat stwierdzono hipercholesterolemię, zwiększył się odsetek młodych z nadwagą (z 21,5% w 2002 r. do 25,7% w 2011 r.), natomiast odsetek młodych z otyłością wzrósł o 2,2% (do 9,1%). Obserwując te trendy, autorzy raportu wnioskują, że w 2035 r. odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym wzrośnie z 32% do 50% [22].

Przytoczone dane nie są optymistyczne i utwierdzają w przekonaniu, że pomimo ogromnych nakładów na profilaktykę chorób układu sercowo-naczyniowego, promocję zdrowego trybu życia i sukcesywny wzrost świadomości prozdrowotnej w społeczeństwie, zmiany na lepsze wymagają kolejnych działań natury profilaktyki pierwotnej jak i wtórnej, szczególnie w populacji ludzi młodych.

Badanie kliniczne, które dostarczyło bardzo istotnych informacji na temat wpływu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi na ryzyko sercowo-naczyniowe to badanie HOT (*ang. Hypertension Optimal Treatment Study*). Analiza jego wyników pozwoliła odpowiedzieć na pytanie do jakiego poziomu należy obniżać ciśnienie tętnicze krwi, aby zredukować do minimum ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego. Najmniejszą zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego obserwowano, gdy ciśnienie rozkurczowe obniżono do wartości 83 mmHg, a najmniejsze ryzyko zgonu z powodu tych chorób, gdy średnie ciśnienie rozkurczowe wynosiło 87 mmHg. Ponadto uzyskano dodatkową informację na temat używania

małych dawek aspiryny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, która to przyczyniała się do redukcji epizodów sercowo-naczyniowych o 15%, w tym częstości samego zawału serca o 36% – nie potwierdzono wpływu na redukcję zachorowalności na udar mózgu [24].

Do tej pory wykazano w licznych badaniach, że istnieje liniowa zależność pomiędzy chorobowością i śmiertelnością w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego, a wysokością ciśnienia tętniczego, tak skurczowego jak i rozkurczowego. Podobnie wygląda zależność pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego i zachorowalnością na udary mózgu i chorobę niedokrwienną serca, a także korelacja pomiędzy skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi i niewydolnością serca, miażdżycą naczyń obwodowych oraz schyłkową niewydolnością nerek [25-31]. Należy zaznaczyć, że w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, obniżenie wartości skurczowych CTK poniżej 130 mmHg nie wiąże się z uchwytą redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, a wręcz przeciwnie, może je zwiększać. Obecnie przyjmuje się, że docelowa wartość obniżania ciśnienia skurczowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca powinna się mieścić w przedziale 130–139 mmHg [32-34]. Znalazło to odbicie w nowelizacji wytycznych ESH/ESC z 2009 [35] i obowiązujących aktualnie wytycznych ESC/ESH z 2013 r. [36]. W największej dostępnej obecnie metaanalizie danych obejmującej ponad milion chorych z 61 badań prospektywnych (*Prospective Studies Collaboration*) wykazano, że ciśnienie skurczowe i rozkurczowe są bezpośrednimi, silnymi i niezależnymi predyktorami ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, przy czym stwierdzenie to nie dotyczyło wartości poniżej punktu odcięcia 115/75 mmHg [26].

Według dostępnych danych z podsumowania wyników badania Framingham, podjęte działania w zakresie profilaktyki oraz farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego pozwoliły na osiągnięcie bardzo dobrych efektów, tzn. osłabienia populacyjnej relacji pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego, a śmiertelnością sercowo-naczyniową [37].

Udowodniono, że u osób starszych ryzyko sercowo-naczyniowe jest wprost proporcjonalne do ciśnienia skurczowego, natomiast w przypadku podobnych wartości ciśnienia skurczowego decydującym czynnikiem jest tzw. ciśnienie tętna ([ciśnienie skurczowe]-[ciśnienie rozkurczowe]), (*ang. Pulse Pressure, PP*). Widać zatem, iż ryzyko incydentu sercowo naczyniowego jest odwrotnie proporcjonalne do wartości

rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, a wartość ciśnienia tętna ma największą wartość predykcyjną [38-41]. Jego rolę doceniono w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u osób starszych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 r. [42]. U osób w wieku podeszłym wysoka wartość ciśnienia tętna jest wskaźnikiem sztywności tętnic, a co za tym idzie zaawansowania uszkodzeń narządowych i jako taka może być rozpatrywana jako bezobjawowe uszkodzenie narządowe [42,43]. Stanowisko to znalazło odzwierciedlenie w wytycznych ESH/ESC z 2013 r., w których ciśnienie tętna >60 mmHg wymieniane jest wśród bezobjawowych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.

Wśród wymienionych czynników ryzyka, które należy wziąć pod uwagę stratyfikując ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego z 2013 r. uwzględniają: wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, wiek (mężczyźni >55 lat, kobiety >65 lat), palenie tytoniu, dyslipidemię, podwyższone stężenie glukozy w osoczu na czczo, nieprawidłowy wynik testu tolerancji glukozy, otyłość brzuszna oraz przedwczesną chorobę układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie rodzinnym. Należy także zwrócić uwagę na bardzo dużą wartość nadawaną przez wytyczne ESC/ESH i PTNT w szacowaniu tzw. ryzyka dodanego współistniejących z nadciśnieniem schorzeń takich jak zespół metaboliczny i cukrzyca oraz subklinicznych uszkodzeń narządowych [36,42,44].

Podjęta na 57 World Health Assembly rezolucja, do której przystąpiła także Polska, miała na celu rozpoczęcie działań prowadzących m.in. do redukcji chorobowości i inwalidztwa z powodu nadciśnienia tętniczego i innych chorób cywilizacyjnych. Ze względu na to, że niektóre czynniki ryzyka chorób mają charakter modyfikowalny, należy szczególnie intensywnie egzekwować od pacjentów dyscyplinę redukującą te czynniki. Pośród wspomnianych modyfikowalnych czynników ryzyka w dokumencie World Health Assembly z 2004 roku wymienia się m.in. palenie tytoniu, niewłaściwą dietę oraz brak aktywności fizycznej. Z punktu widzenia leczenia nadciśnienia tętniczego czynniki te są obiektem interwencji nefarmakologicznej [45].

1.1. Znaczenie interwencji nefarmakologicznej w nadciśnieniu tętniczym

Obowiązujące standardy dotyczące postępowania i leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ESH/ESC 2007 i 2013 r.) systematyzują obecny stan wiedzy

na temat nefarmakologicznych metod postępowania w tej jednostce chorobowej [36,44]. W podobny sposób ujmują zagadnienie Dickinson i wsp. [46]. Obcennie pojęcie zmiany stylu życia obejmuje:

- zaprzestanie palenia tytoniu
- redukcję (i ustabilizowanie) masy ciała
- zmniejszenie nadmiernego spożycia alkoholu
- regularny wysiłek fizyczny
- zmniejszenie spożycia soli
- zwiększenie spożycia owoców i warzyw oraz zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych i łącznego spożycia tłuszczów.

Wymienione zalecenia należy wprowadzić u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym, łącznie z tymi, którzy mają już włączone leczenie farmakologiczne, jak również u osób ze zdiagnozowanym ciśnieniem wysokim prawidłowym. Celem tej modyfikacji stylu życia jest redukcja liczby czynników ryzyka, zmniejszenie dawek leków hipotensyjnych oraz obniżenie ciśnienia tętniczego. Należy jednak pamiętać, że postępowanie nefarmakologiczne nie może opóźniać momentu rozpoczęcia farmakoterapii u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ze względu na niski stopień długoterminowego przestrzegania wymienionych zaleceń, ich przekaz nie powinien być jedynie ustny, a wsparty odpowiednimi technikami behawioralnymi oraz regularnie monitorowany i ponawiany [47]. Palenie tytoniu jest niewątpliwie bardzo silnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a jego rzucenie prawdopodobnie najbardziej skuteczną w profilaktyce pojedynczą metodą zmiany stylu życia. Jednak jak się wydaje rzucenie palenia nie wpływa na samo obniżenie się ciśnienia tętniczego [48].

Wiele badań wskazuje na bezpośrednią zależność ilości tkanki tłuszczowej w organizmie i podwyższonych wartości CTK [49,50]. Redukcja masy ciała o 5,1 kg wiązała się ze zmniejszeniem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 4,4 i 3,6 mmHg [51].

Metaanaliza przeprowadzona przez Rimm i wsp. wykazała, że zależność pomiędzy ilością spożywanego alkoholu, a ryzykiem choroby wieńcowej ma kształt krzywej U lub J, tzn., że picie umiarkowanych ilości alkoholu etylowego zmniejsza ryzyko, natomiast większe spożycie zwiększa ryzyko zachorowania na chorobę niedokrwienną serca [52]. Podobna zależność dotyczy relacji między wysokością

ciśnienia tętniczego, a wielkością deklarowanej konsumpcji alkoholu. Stąd wytyczne np. ESH/ESC zalecają ograniczenie spożycia alkoholu do 20–30 g etanolu na dzień u mężczyzn i do 10–20 g/dzień u kobiet.

W randomizowanych próbach klinicznych udowodniono, że istnieje liniowa zależność pomiędzy ilością spożywanej soli a wysokością ciśnienia tętniczego [53,54], stwierdzono również, że ograniczenie spożycia sodu z 10,5 g/dzień do 4,7–5,8 g/dzień, łączyło się z przeciętnym spadkiem ciśnienia tętniczego o 4–6 mmHg [46]. Co ciekawe, o ile ten rodzaj interwencji obniża ciśnienie tętnicze, to brak danych przemawiających za redukcją śmiertelności i zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku ograniczenia spożycia soli [55]. Sytuacja przedstawia się zatem z punktu widzenia epidemiologicznego odwrotnie niż w przypadku palenia tytoniu. Zalecane dobowe spożycie sodu to 65 mmol/dobę, co odpowiada 3,8 g/dobę chlorku sodu [56].

Ponadto stwierdzono, że redukcja spożycia sodu oraz wprowadzenie tzw. diety DASH (*ang. Dietary Approaches to Stop Hypertension*) – o dużej zawartości owoców, warzyw i ubogotłuszczowych produktów mlecznych, natomiast zmniejszonej zawartości cholesterolu, tłuszczów nasyconych oraz całkowitej zawartości tłuszczów również obniża ciśnienie krwi [57]. Efekt ten jest potęgowany zwiększoną podażą wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (najczęściej przy spożyciu ≥ 3 g dziennie) [58]. Średni zanotowany spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po implementacji powyższych modyfikacji dietetycznych wynosił odpowiednio 4,0 i 2,5 mmHg [58]. Obecnie pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powinno zalecać się większe spożycie owoców i warzyw (4–5 porcji lub 300 g warzyw dziennie), większej ilości ryb oraz mniejszej tłuszczów nasyconych i cholesterolu [59,60].

1.1.1. Znaczenie wysiłku fizycznego u chorych z nadciśnieniem tętniczym

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 i 2013 r. zwrócono uwagę na aktywność fizyczną jako jeden z modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego istotnie wpływający na średnie wartości ciśnienia tętniczego u chorych [36,44]. Ta forma interwencji nefarmakologicznej została szczególnie podkreślona, gdyż jej wprowadzenie jest stosunkowo łatwe, a wiąże się z istotną redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka [61].

Udowodniono, że dynamiczny aerobowy trening o typie wytrzymałościowym zmniejsza ciśnienie skurczowe i rozkurczowe odpowiednio o 3,0 i 2,4 mmHg w spoczynku, a średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w ciągu dnia w monitorowaniu ambulatoryjnym o odpowiednio 3,3 i 3,5 mmHg. Obserwowano także, że regularny trening fizyczny powodował spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w spoczynku większy w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, odpowiednio 6,9 i 4,9 mmHg, niż w grupie osób bez nadciśnienia tętniczego odpowiednio o 1,9 i 1,6 mmHg [62]. Aktywność fizyczna wiązała się z redukcją masy ciała [63], zmniejszeniem ilości tkanki tłuszczowej w organizmie [64], zmniejszeniem obwodu pasa [65], zwiększeniem wrażliwości tkanek na insulinę oraz wzrostem stężenia frakcji cholesterolu HDL u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [66].

Obecnie w ramach postępowania nefarmakologicznego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym prowadzących siedzący tryb życia wytyczne ESC/ESH zalecają systematyczną aktywność fizyczną o umiarkowanej intensywności, 30–45 minut codziennie, o typie wytrzymałościowym, taką jak: chodzenie, pływanie, bieganie [66] uzupełnione ćwiczeniami oporowymi [44]. Podobne zalecenia odnośnie rodzaju najbardziej optymalnej formy aktywności fizycznej podają stanowiska American College of Sports Medicine [68] oraz American College of Chest Physician [69]. Zalecany trening fizyczny powinien być dostosowany do stanu układu sercowo-naczyniowego chorego, jego wydolności fizycznej i innych danych oceny klinicznej. Obecne wytyczne nie zalecają stosowania jako interwencji nefarmakologicznej w nadciśnieniu tętniczym intensywnego wysiłku o charakterze izometrycznym, takiego jak np. podnoszenie ciężarów - ten rodzaj wysiłku może się wiązać ze wzrostem ciśnienia tętniczego i jest przeciwwskazany [36]. W przypadku złej kontroli ciśnienia tętniczego ciężkie wysiłki fizyczne oraz wykonywanie prób wysiłkowych z maksymalnym obciążeniem powinny być odroczone do czasu uzyskania obniżenia ciśnienia tętniczego właściwym leczeniem farmakologicznym.

Interwałowy trening aerobowy jako forma interwencji nefarmakologicznej w nadciśnieniu tętniczym nie jest obecnie rekomendowany w żadnych oficjalnych zaleceniach ponieważ brak badań klinicznych i doniesień w literaturze na temat jego przydatności w tym wskazaniu.

1.2 Subkliniczne uszkodzenia narządowe

W opublikowanych w 2007 r. wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [44] modyfikacji uległa lista uszkodzeń narządowych nadciśnienia tętniczego uwzględnianych w szacowaniu globalnego ryzyka.

Uwzględniono w niej:

- przerost lewej komory oceniany za pomocą badania elektrokardiograficznego (wskaźnik Sokołowa-Lyona > 38 mm; Cornell > 2440 mm\ms) lub za pomocą badania echokardiograficznego ($LVMIM \geq 125$ g/m², $K \geq 110$ g/m²),
- pogrubienie ściany tętnicy szyjnej ($IMT > 0,9$ mm) lub obecność blaszki miażdżycowej,
- szybkość fali tętna mierzoną między tętnicą szyjną a udową > 12 m/s,
- wskaźnik kostka–ramię $< 0,9$,
- zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu (M: 115–133 mmol/l)(1,3–1,5 mg/dl), K: 107–124 mmol/l (1,2–1,4 mg/dl), niską oszacowaną szybkość przesączania kłębuszkowego wg. wzoru MDRD (< 60 ml/min/1,73 m²) lub klirens kreatyniny wg wzoru Cockrofta-Gaulta (< 60 ml/min)),
- mikroalbuminurię 30–300 mg/24h lub stosunek wydalania albumina–kreatynina: ≥ 22 (M); lub ≥ 31 (K) mg/g kreatyniny [44].

W wytycznych ESH/ESC z 2013 r. obok modyfikacji zaliczającej ciśnienie tętna ≥ 60 mmHg do powikłań narządowych, modyfikacji uległa również wartość PWV, od której rozpoznajemy uszkodzenie narządowe (sztywność tętnic), tzn. od wartości > 10 m/s. Ta ostatnia zmiana nie wynika jednak z danych epidemiologicznych, lecz z próby dostosowania do rzeczywistej oceny długości aorty w badaniach obrazowych. W praktyce oznacza to mnożenie zmierzonej (np. urządzeniem Complior) wartości PWV przez współczynnik 0,8. Dla potrzeb porównania z dostępnym piśmiennictwem, w tej pracy podajemy rzeczywistą zmianę wartości PWV bez przeliczania wg. nowych wytycznych.

Subkliniczne uszkodzenia narządowe są nieuniknionym skutkiem wieloletniego, źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego. Podobnie jak klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, uszkodzenia narządowe również determinują ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Obecnie mamy wiele dowodów naukowych, potwierdzających niekorzystny wpływ uszkodzeń narządowych na wymienione ryzyko. Znany jest związek mikroalbuminurii ze

zwiększoną zapadalnością na incydenty sercowo-naczyniowe, zarówno u chorych na cukrzycę jak i bez niej [70]. Podobnie u pacjentów z przerostem lewej komory [71,72] oraz pogrubiałym kompleksem błony środkowej i wewnętrznej (*ang. Intima – Media Thickness, IMT*) udokumentowano niekorzystny wpływ tych uszkodzeń narządowych na rokowanie [73].

Devereux i wsp. wykazali istotną korelację pomiędzy redukcją masy lewej komory w przebiegu zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego, a redukcją incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelnością [74]. Podobnie w badaniu LIFE (*ang. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension study*) [75] oraz badaniu ASCOT (*ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) [76] z ramieniem BPLA (*ang. Blood Pressure-Lowering Arm*) – wykazano, że redukcja białkomoczu w przebiegu zastosowanego leczenia hipotensyjnego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego.

W badaniu Strong Heart Study niezależnie od obecności cukrzycy białkomocz istotnie wpływał na redukcję prawdopodobieństwa przeżycia pacjenta. W grupie bez białkomoczu w 10-letnim okresie obserwacji przeżycie wynosiło 90%, w grupie z białkomoczem 40% [77].

Uzyskana leczeniem przeciwnadciśnieniowym redukcja kolejnego uszkodzenia narządowego, tzn. sztywności aorty u pacjentów z terminalną niewydolnością nerek wiązała się z istotną redukcją śmiertelności i incydentów sercowo-naczyniowych [78].

Monitorowanie obecności subklinicznych/bezobjawowych uszkodzeń/powikłań narządowych oraz ich regresji może być przydatnym narzędziem w ocenie skuteczności stosowanego postępowania farmakologicznego i nefarmakologicznego.

1.2.1. Pozycja sztywności tętnic wśród subklinicznych uszkodzeń narządowych

Wytyczne ESH i ESC z 2007 r. wymieniają po raz pierwszy sztywność tętnic ocenianą szyjno-udową prędkością fali tętna (*ang. Pulse Wave Velocity, PWV*) wśród uszkodzeń narządowych, które powinny być brane pod uwagę w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [44]. Stanowisko to, z modyfikacją wartości PWV służącą do rozpoznania punktu odcięcia dla sztywności tętnic podtrzymują wytyczne ESH/ESC z 2013 r. [36]. Wcześniej wskaźnik ten został uznany za „złoty standard” oceny regionalnej sztywności tętnic przez Komitet Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [79]. Wartość prognostyczna

sztywności dużych tętnic ocenianej za pomocą prędkości fali tętna (PWV) została potwierdzona w badaniu przeprowadzonym we Francji, w którym u 710 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą oceniono ryzyko sercowo naczyniowe wykorzystując wskaźnik PWV i wskaźnik ryzyka FRS (*ang. Framingham Risk Score, FRS*). Okazało się, że PWV charakteryzuje się lepszą wartością predykcyjną ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w nadciśnieniu niż wskaźnik FRS. Zależność tą obserwowano zarówno w grupie z nadciśnieniem bez miażdżycy jak i nadciśnieniem z udokumentowaną miażdżycą [80], a wartość $PWV > 13 \text{ m/s}$ okazała się graniczną, po przekroczeniu której liczba epizodów sercowo-naczyniowych istotnie rosła.

Wyniki badania CAFE (ramienia badania ASCOT) wykazały, że leczenie zmniejszające sztywność tętnic (ocenianą centralnym ciśnieniem tętna) jest efektywniejsze w redukcji punktów końcowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż leczenie obniżające w takim samym stopniu jedynie ciśnienie tętnicze mierzone na tętnicy ramieniowej [81].

Ze względu na unikalny charakter sztywności tętnic jako uszkodzenia narządowego wynikający z:

- jej potencjalnej odwracalności pod wpływem leczenia,
- ścisłego i bardzo mocnego związku z rokowaniem sercowo-naczyniowym,
- zależności uzyskanego efektu redukcji powikłań nadciśnienia od redukcji

sztywności tętnic, a także ze względu na to, że wskaźniki sztywności tętnic są jednymi z głównych ocenianych parametrów w zaplanowanym przez nas w badaniu, poniżej omówiono w sposób bardziej szczegółowy wybrane zagadnienia związane ze sztywnością tętnic.

1.2.2. Etiopatogeneza sztywności tętnic

Tętnice sprężyste zawierające dużą ilość elastyny (aorta, tętnice udowe i tętnice szyjne) odpowiadają za konwersję przepływu pulsacyjnego w przepływ ciągły. Niejako zaprzeczeniem tej ich funkcji jest zjawisko sztywności tętnic. U pacjentów starszych i u chorych z nadciśnieniem tętniczym obserwuje się predyspozycję do wzrostu sztywności tętnic co najlepiej wyraża wzrost szyjno-udowej prędkości fali tętna. Proces ten ma wieloczynnikową etiologię. W budowie histologicznej tętnic notuje się wzrost sztywności błony sprężystej, redukcję i rozrywanie włókien elastyny, tworzenie wiązań krzyżowych kolagenu, nadmierne gromadzenie nieprawidłowych typów kolagenu,

degenerację komórek mięśni gładkich oraz komórek śródbłónka [82]. Uważa się, że spadek podatności naczyń, a co za tym idzie wzrost ich sztywności bardzo często idzie w parze z dysfunkcją śródbłónka. Prawdopodobnie obie zmiany, są wzajemnie od siebie zależne. Z jednej strony dysfunkcja śródbłónka prowadzi do rozwoju regionalnej miażdżycy w ścianie naczynia i zmniejsza jego zdolność do rozszerzania się. Z drugiej strony wzrost sztywności prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętna. Zjawisko to promuje pulsacyjny przepływ krwi przez narządy, co zwiększa produkcję wolnych rodników i tym samym sprzyja uszkodzeniu śródbłónka [83].

Obok koncepcji zaburzeń strukturalnych i biochemicznych np. hipotezy stresu oksydacyjnego, dysfunkcji śródbłónka czy wymienionych wcześniej zaburzeń struktury kolagenu poszukuje się innych, np. genetycznych uwarunkowań sztywności tętnic. W dużym badaniu przeprowadzonym na chińskiej populacji zidentyfikowano gen ATP2B1 (*ang. Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1*), odpowiedzialny za syntezę białka współpracującego z ATP-azą i regulację gradientu jonów wapniowych w komórce, którego mutacje wiążą się bezpośrednio z rozwojem nadciśnienia tętniczego i sztywności tętnic mierzonej szyjno-udową PWV [84,85].

Obecnie intensywnie prowadzone badania dotyczące dziedziczenia sztywności tętnic opierają się na ocenie genów kandydatów związanych z układem RAAS (*ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS*). Są to geny odpowiedzialne za proliferację oraz syntezę macierzy pozakomórkowej [86]. Ponadto kolejnym kierunkiem badań mogących wpłynąć na poznanie genetycznych podstaw patofizjologii sztywności tętnic, są badania nad schorzeniami jednogenowymi, mającymi niewątpliwie związek z zaburzeniami struktury tętnic, takimi jak zespół Marfana czy Ehlersa-Danlosa [87]. Celem wyjaśnienia utraty przez tętnice podatności obecnie bada się także geny receptorów beta-adrenergicznych, receptorów dla endoteliny, interleukin zapalnych, proces apoptozy komórek śródbłónka oraz reakcje odpowiedzi immunologicznej naczyń [88].

Wiele przeprowadzonych badań skupia się na problematyce zapalenia ściany naczynia jako czynnika patogenetycznego wzrostu sztywności tętnic. Wymienione włókna elastyny wchodzące w skład ścian dużych tętnic wykazują dużą wrażliwość na działanie enzymów z grupy tzw. metaloproteinaz macierzy (*ang. Matrix Metaloproteinase, MMP*) aktywowanych w procesie zapalenia. Z wymienionych MMP największy wpływ na uszkodzenie włókien elastyny mają metaloproteinaza 9 (MMP-9),

metaloproteinaza 2 (MMP-2) oraz osoczowa elastaza. W badaniach Yasmin i wsp. potwierdzono odwrotną korelację stężenia MMP-9 ze spadkiem podatności tętnic, tzn. wzrostem szyjno-udowej prędkości fali tętna [89]. Ci sami badacze wykazali również istotnie podwyższone stężenia białka CRP (*ang. C-Reactive Protein*, CRP) u osób zdrowych ze zwiększoną sztywnością tętnicy ramieniowej i aorty, tym samym wzmacniając hipotezę czynnika zapalnego w rozwoju sztywności tętnic [90].

Bazując między innym na tych wynikach, wysunięto teorię, że terapia lekami przeciwzapalnymi może skutecznie hamować progresję sztywności tętnic, a tym samym zredukować ryzyko sercowo naczyniowe [91]. Korelację markerów stanu zapalnego, tzn. białka C-reaktywnego, czynnika martwicy nowotworów α (*ang. Tumour Necrosis Factor α* , TNF α), interleukiny 6 (*ang. Interleukin 6*, IL-6) z szyjno-udową prędkością fali tętna wykazano w badaniach Mahmud i wsp. [92]. Wzrost aktywności związanej z zapaleniem elastazy osoczowej zależnej od polimorfizmu genu kodującego MMP-9 u osób zdrowych miał znaczący wpływ na sztywność tętnic [93].

Zaburzenia czynności wewnątrzwydzielniczej, jak np. niedobór hormonu wzrostu (*ang. human Growth Hormon*, hGH) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (*ang. Insulin-like Growth Factor 1*, IGF-1) oraz niedoczynność przysadki, dłużej niedobór hGH i IGF-1 mogą być niezależnymi czynnikami determinującymi wzrost sztywności tętnic [94].

1.2.3. Teoretyczne podstawy i wskaźniki opisujące sztywność tętnic

Podczas rozchodzenia się fali tętna na obwód, obserwuje się wzrost amplitudy fali tętna – jest to tzw. zjawisko amplifikacji tętna (*ang. Amplification Phenomenon*, APh). Jego wyrazem są wyższe wartości ciśnienia skurczowego, a niższe rozkurczowego w tętnicach obwodowych niż w centralnych. U osób młodych obwodowe ciśnienie skurczowe może być wyższe nawet o 10-20 mmHg niż centralne [95]. Jednocześnie na kolejnych rozgałęzieniach drzewa tętniczego dochodzi do zjawiska odbicia fali tętna, powrotu fali odbitej do aorty, tamże nakładania się fal odbitych na falę postępową i wzmocnienia amplitudy ciśnieniowej fali tętna. Wskaźnikiem sztywności tętnic najlepiej opisującym zjawisko odbicia fali jest aortalny wskaźnik wzmocnienia (*ang. Augmentation Index*, AIx). Różnica wartości ciśnienia fali wytworzonej przez serce i fali wtórnie wzmocnionej przez fale powracającą nazywana jest ciśnieniem wzmocnienia. Współczynnik wzmocnienia jest liczony jako iloraz

ciśnienia wzmocnienia do wartości ciśnienia tętna w aorcie [95]. Im większy AIx, tym powrót fali odbitej jest szybszy i o większej amplitudzie.

Jeżeli fala powraca wcześniej i nakłada się na skurczową składową fali postępowej amplituda ciśnienia tętniczego (tzw. ciśnienie tętna, *ang. Pulse Pressure, PP*) wzrasta o tzw. ciśnienie wzmocnienia (*ang. Augmentation Pressure, AP*), przy czym wzrost tej wartości jest proporcjonalny do aortalnego wskaźnika wzmocnienia.

Wartości obwodowego ciśnienia tętna dla których stwierdza się wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe to ok. 65mmHg [96-98]. Odpowiadające im wartości ciśnienia centralnego są niższe i jak można wnosić z pracy Wojciechowskiej i wsp. wynoszą nieco ponad 40 mmHg [99]. To czy fala odbita powróci szybciej i zwiększy centralne PP zależy od prędkości fali tętna PWV.

U osób zdrowych wartość PWV jest niska, zaś punkty odbicia fal tętna stwierdza się głównie na początku obwodowych naczyń oporowych. Wraz z wiekiem oraz w przebiegu choroby nadciśnieniowej wartość szyjno-udowej prędkości fali tętna rośnie, dochodzi również do przybliżenia się punktów odbicia i wcześniejszego powrotu fali. Prowadzi to do nieproporcjonalnie większego wzrostu SBP niż DBP i zwiększenia centralnego PP.

W analizie tętna wykonanej metodą tonometrii aplanacyjnej (najczęściej z uciśnięcia do podłoża kostnego tętnicy promieniowej), przy zastosowaniu wysokoczułego przetwornika ciśnieniowego, widoczna jest fala tętna będąca złożeniem fali postępowej i odbitej. Możliwa jest dokładna identyfikacja punktu powrotu fali. Tonometria aplanacyjna dostarcza wielu danych, jednak najbardziej przydatne w praktyce klinicznej są: centralne ciśnienie tętna i centralny wskaźnik wzmocnienia.

Z zagadnieniem sztywności tętnic ściśle wiąże się zjawisko przemieszczania się energii kinetycznej - fali ciśnieniowej - wzdłuż ściany naczynia. Energia ta pochodzi ze zjawiska wyrzutu krwi z lewej komory serca, jednak prędkość przemieszczania się fali jest własnością naczynia - najlepiej oddającą jego sztywność. Im większa sztywność naczynia (ośrodka), tym większa prędkość rozchodzenia się w nim fali tętna.

W ocenie sztywności tętnic posługujemy się wskaźnikami, które Konsensus Komitetu Ekspertów ds. Sztywności Tętnic Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dzieli na: wskaźniki sztywności systemowej, regionalnej, lokalnej i wskaźniki pochodzące z analizy zjawiska odbicia fali [43]. Jednak z klinicznego punktu widzenia tylko wskaźniki sztywności regionalnej i lokalnej oraz wskaźniki pochodzące

z analizy zjawiska odbicia fali – tonometrii aplanacyjnej znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej.

Najczęściej stosowanym wskaźnikiem regionalnej sztywności tętnic jest szyjno-udowa prędkość fali tętna. Jest to prędkość fali ciśnieniowej tętna pomiędzy dwoma punktami rejestracji, tzn. na tętnicy szyjnej wspólnej oraz na tętnicy udowej. Do jej wyznaczenia konieczny jest pomiar czasu opóźnienia się fali tętna na tętnicy udowej, w stosunku do pojawienia się fali tętna na tętnicy szyjnej oraz odległości między punktami rejestracji fali tętna. Dwa urządzenia najczęściej wykorzystywane w badaniach klinicznych do pomiaru szyjno-udowej PWV różnią się zarówno sposobem pomiaru czasu opóźnienia fali tętna między tętnicą szyjną i udową (tzw. czasu przejścia), jak również sposobem wyznaczania drogi pokonywanej przez falę tętna. Dla urządzenia Complior® czas przejścia wyznaczany jest z jednoczesowej rejestracji obu fal tętna metodą korelacyjną, a dystans pokonywany przez falę tętna jest mierzony jako bezpośrednia odległość między punktami rejestracji fal tętna na tętnicy szyjnej i udowej. W przypadku urządzenia SphygmoCor® czas przejścia liczony jest od stopy fali do stopy fali, a dystans – droga pokonywana przez falę tętna - wyliczany jest jako różnica między bezpośrednią odległością na powierzchni ciała minus odległość od wcięcia szyjnego mostka do punktu rejestracji tętna na tętnicy szyjnej [100]. Z wymienionych powyżej różnic metodycznych wynikają różnice wielkości mierzonej przez różne urządzenia szyjno-udowej PWV. W roku 2012 Konsensus Komitetu Ekspertów ESC dokonał próby ujednolicenia zasad pomiaru PWV dla zniwelowania tych różnic. Ponadto wprowadził współczynnik korygujący pomiar odległości pokonywanej przez fale tętna na powierzchni ciała do rzeczywistej odległości między tętnicą szyjną i udową zmierzonej w rezonansie magnetycznym, wynosi on 0,8 [101]. W praktyce oznacza to, że poprzednio uzyskiwane wartości PWV powinny być pomniejszone o 20%.

Wskaźniki pochodzące z tonometrii aplanacyjnej, tzn. centralny wskaźnik wzmocnienia oraz ciśnienia centralne urządzenie SphygmoCor® (AtCor Medical, Sydney, Australia) wyznacza w oparciu o pomiar ciśnienia tętniczego na tętnicy ramieniowej wykonywany standardowym sfigmomanometrem oraz rejestrację fali ciśnienia na tętnicy promieniowej i wykorzystanie tzw. funkcji przejścia (*ang. transfer function*). Funkcja ta pozwala z fali tętna zarejestrowanego wysokoczułym

przetwornikiem typu Miliar na tętnicy promieniowej wyliczyć i wykreślić falę tętna w aorcie [102].

Przyczyn podnoszonej w wielu badaniach [103-105] wysokiej wartości prognostycznej wskaźników sztywności tętnic, zwłaszcza szyjno-udowej PWV, należy upatrywać w hemodynamicznych następstwach sztywności tętnic. Wysokie ciśnienia centralne pociągają za sobą wzrost obciążenia następczego dla lewej komory, rozwój przerostu mięśnia i dysfunkcji rozkurczowej [106,107]. Obniżone ciśnienie rozkurczowe wynikające z wcześniejszego powrotu fali odbitej pogarsza perfuzję wieńcową. W połączeniu z przerostem mięśnia lewej komory przyczynia się do niedokrwienia miokardium [108]. Izolowane nadciśnienie skurczowe (następstwo sztywności tętnic) z wysokim ciśnieniem pulsu przenoszącym się wskutek utraty zdolności buforujących aorty na mikrokążenie w wielu narządach, może być rozpatrywane jako czynnik patogenetyczny powikłań mózgowych czy nerkowych [109,110].

1.3. Sztywność tętnic, a dysfunkcja śródbłónka naczyńiowego

Śródbłonek naczyńiowy odgrywa bardzo ważną rolę strukturalną i regulacyjną w układzie krążenia zapewniając optymalne warunki przepływu. Rola ta jest możliwa dzięki złożonej funkcji metabolicznej tej tkanki, m.in. produkcji licznych mediatorów regulujących tonus mięśniówki naczyńiowej, funkcje płytek krwi, metabolizm tkanki łącznej i komórek układu immunologicznego w ścianie naczynia. Znaczenie śródbłónka naczyńiowego, a ściślej jego upośledzonej funkcji w rozwoju sztywności tętnic zostało udokumentowane w licznych doniesieniach w literaturze. U pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym Wallace i wsp. stwierdzili niezależną od wieku relację między dysfunkcją śródbłónka ocenianą przekrwieniem po przywróceniu przepływu, a podwyższoną wartością szyjno-udowej prędkości fali tętna [111]. Związek między nieprawidłową czynnością śródbłónka, a innym wskaźnikiem sztywności tętnic, tzn. aortalnym wskaźnikiem wzmocnienia wykazali McEniery i wsp. [112]. Ta sama grupa autorów eksperymentalnie wykazała u zwierząt doświadczalnych wzrost wartości lokalnie mierzonej fali tętna (PWV) po podaniu endoteliny [113]. Siasos i wsp. u palących pacjentów, po trzech dniach stosowania L-argininy (donora tlenu azotu) wykazali poprawę funkcji śródbłónka ocenianej wzrostem FMD na tętnicy promieniowej przy jednoczesnym obniżeniu się wartości aortalnego wskaźnika

wzmocnienia i szyjno-udowej prędkości fali tętna [114]. Butt i wsp. wykazali, że u kobiet rasy kaukaskiej czynność śródbłónka monitorowana osoczymym stężeniem czynnika von Willebranda korelowała odwrotnie proporcjonalnie ze sztywnością tętnic [115], natomiast Nigam i wsp. wykazali istotną zależność pomiędzy sztywnością tętnic, a funkcją śródbłónka u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (CHNS) lub z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej. Do oceny funkcji śródbłónka tętnicy ramieniowej autorzy wykorzystali metodę FMD, natomiast sztywność tętnic oceniano wskaźnikami tonometrii aplanacyjnej [116]. W doświadczeniu u zdrowych ochotników podanie egzogenego tlenu azotu dotętniczo obniżało wskaźniki sztywności tętnic wtórnie do obserwowanej poprawy czynności śródbłónka monitorowanej FMD [117].

U chorych z nadciśnieniem tętniczym wzajemna relacja sztywności tętnic i zaburzonej czynności śródbłónka może mieć wspólne ogniwo patogenetyczne jakim jest podwyższone ciśnienie tętnicze. Dysfunkcja śródbłónka (niedobór mediatorów wazodylacyjnych) podwyższa opór systemowy i ciśnienie tętnicze. Wzrost ciśnienia prowadzi do remodelingu ściany naczynia i wzrostu jej sztywności - lub odwrotnie: sztywność tętnic i jej następstwo – wzrost ciśnienia tętniczego, a zwłaszcza jego składowej pulsacyjnej spowalnia przepływ, redukuje stres ścinający i obniża produkcję mediatorów przez śródbłonek.

1.4. Wpływ wysiłku fizycznego na funkcję śródbłónka naczyń

Dysfunkcja śródbłónka naczyniowego, remodeling naczynia i wzrost sztywności tętnic są wczesnymi zmianami w strukturze naczyń predysponującymi do rozwoju miażdżycy. Badania dotyczące wpływu wysiłku fizycznego, jego intensywności i jakości na funkcję śródbłónka czy sztywność tętnic są nieliczne.

Pahkala i wsp. w badaniach w ramach *Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children* w grupie nieobciążonych chorobami dzieci, przeprowadzili ocenę aortalnego IMT oraz FMD tętnicy ramieniowej. Badanie wykonano 3-krotnie, kolejno w wieku 13, 15 i 17 lat u 494 dzieci biorących udział w badaniu. Następnie zestawiono uzyskane dane ze średnim czasem aktywności fizycznej dla każdego badanego. W tym przypadku badani sami organizowali sobie rodzaj i określali czas wykonywanej aktywności fizycznej, przy czym po każdej wypełniali formularz, a wyniki zbiorcze były porównywane z odczytem pedometru lub akcelerometru. Wyniki potwierdziły pozytywną zależność funkcji śródbłónka i liczby

godzin aktywności fizycznej [118]. U badanych, którzy wykazywali największą aktywność fizyczną, maksymalny FMD był istotnie większy ($p=0.031$), w porównaniu do osób w grupie o najniższej aktywności fizycznej.

Hambrecht i wsp. w badaniu przeprowadzonym w grupie 35 pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, zastosowali regularny trening fizyczny trwający 4-tygodnie w powtarzanych 6-razy w tygodniu sesjach 10-minutowych na cykloergometrze. W grupie kontrolnej nie stosowano żadnej interwencji treningowej. „In vivo” oceniono funkcję śródbłónka za pomocą testu prowokacji acetylocholiną (ACH) w lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej. Uzyskane dane wskazywały, że w grupie poddanej treningowi istotnej redukcji uległa odpowiedź skurczowa tętnicy po prowokacji ACH, średnio o $56\pm 8\%$. Część grupy poddawanej w tym badaniu treningowi fizycznemu, w dalszym przebiegu klinicznym miała wykonywany zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego. W materiale pobranym przy tej okazji (wycinek tętnicy piersiowej wewnętrznej), za pomocą testu Western-blot wykazano 2-krotny wzrost ekspresji syntazy tlenku azotu eNOS (*ang. endothelial Nitric Oxide Synthases*, eNOS) w pobranych komórkach śródbłónka u pacjentów trenujących w stosunku do biernych fizycznie [119].

La Vignera i wsp. przeprowadzili badanie oceniające wpływ regularnego treningu fizycznego o typie aerobowym na naczyniowe zaburzenia erekcji i zdolność śródbłónka naczyń do produkcji tlenku azotu. Zastosowanie 150-minutowego aerobowego treningu fizycznego w przeliczeniu na tydzień wykazało, że w badaniu przepływu metodą Dopplera w tętnicy grzbietowej prącia uzyskane wartości przepływu w obserwacji długoterminowej były znacznie wyższe po niż przed cyklem treningowym. Poprawie uległa także subiektywna ocena jakości życia płciowego oceniana formularzem IIEF-5 (*ang. International Index of Erectile Function-5*, IIEF-5) [120].

Badania nad komórkami progenitorowymi wykazały z kolei, że istnieje ścisła zależność pomiędzy dysfunkcją komórek śródbłónka naczyniowego (tym samym niską liczbą śródbłonkowych komórek progenitorowych), a otyłością u dzieci. Wprowadzone regularne zajęcia treningowe po zajęciach szkolnych obejmujące program 3 spotkań, 80 minut każde (kombinowany trening aerobowy i oporowy), zredukowały średnią grubość kompleksu IMT w tętnicach szyjnych i spowodowały wzrost liczby komórek CD34(+)

(krwiotwórcze komórki macierzyste) oraz CD133(+) i CD34(+)/CD133(+) (uważane za progenitorowe komórki endotelialne) [121].

Przedstawione dane wskazują na możliwość istotnej poprawy funkcji śródbłonna naczyniowego poprzez regularny wysiłek fizyczny, w różnych grupach wiekowych, tak u osób zdrowych jak i u osób ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

1.5. Wpływ wysiłku fizycznego na sztywność tętnic

Nieliczne przeprowadzone badania sugerują, że regularny wysiłek fizyczny redukuje sztywność tętnic. Mechanizm tego zjawiska nie został dokładnie poznany, jednak obserwacje wskazują na etiologię wieloczynnikową tego procesu, zakładającą: remodeling naczynia, poprawę funkcji śródbłonna jak również zmiany metaboliczne i enzymatyczne w ścianie tętnic.

W badaniu Madhura i wsp. grupa studentów została poddana 8-tygodniowemu reżimowi treningowemu składającemu się z treningu aerobowego na bieżni ruchomej (3x tygodniowo, każdorazowo 1- godzinny cykl o stałym obciążeniu, pod kontrolą akcji serca). Wartość uzyskanych parametrów sztywności tętnic w tej grupie, tj. wskaźnika wzmocnienia oraz szyjno-udowej prędkości fali tętna uległy znacznemu zmniejszeniu. W badaniach wykonanych 4 tygodnie później, w grupie poddanej treningowi, ale obecnie nie kontynuującej treningu, PWV oraz AIx wróciły do wartości wyjściowych przed zastosowaniem treningu fizycznego [122].

Gando i wsp. wykazali, że w populacji badanych w wieku 34 – 63 lata na zależną od wysiłku fizycznego redukcję sztywności tętnic nie ma wpływu otyłość, natomiast trwałość efektu redukcji sztywności tętnic zależy od czasu trwania treningu [123].

Przytoczone badania i ich wyniki wskazują na zależność zmiany sztywności tętnic od wysiłku fizycznego, jego intensywności i czasu trwania. Kierując się nimi opracowaliśmy program treningowy w naszej grupie badanej.

1.6. Wpływ wysiłku fizycznego na układ krążenia

Niska wydolność fizyczna jest bardzo silnym, niezależnym od występowania nadciśnienia tętniczego czynnikiem ryzyka zgonu z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych [124]. W badaniu Kokkinos i wsp. przeprowadzonym w grupie ponad czterech i pół tysiąca mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, stopień wytrenowania

okazał się silniejszym predyktorem zgonu niż inne znane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Każde zwiększenie wydolności wysiłkowej o 1 MET wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 13% [125].

Po zakończeniu wysiłku fizycznego, obserwuje się spadek częstości akcji serca, objętości wyrzutowej oraz rzutu minutowego. Ciśnienie skurczowe obniża się poniżej wartości wyjściowej zanotowanej przed wysiłkiem fizycznym i jest to zwykle wartość rzędu 3,0 mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz 2,4 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego i utrzymuje się przez kilka godzin [44]. Opisane zmiany dotyczą badanych niewytrenowanych, z wyjściowo słabym przygotowaniem kondycyjnym.

U chorych na nadciśnienie regularnie uprawiających trening aerobowy obserwuje się stałe obniżenie spoczynkowego ciśnienia tętniczego skurczowego o 6,9 mmHg i rozkurczowego o 4,9 mmHg [44]. Jak na interwencję nefarmakologiczną, jest to wynik z jednej strony zaskakujący, a z drugiej bardzo optymistyczny, gdyż jak wskazują statystyki, obniżenie ciśnienia rozkurczowego średnio o 5 mmHg wiąże się z 34-procentową redukcją udarów mózgu i 21-procentową redukcją częstości występowania choroby niedokrwiennej serca [44]. Ponadto zaobserwowano, że regularny wysiłek aerobowy poprawia parametry krzepnięcia, redukuje spoczynkową i powysiłkową adhezję i agregację płytek [126], zmniejsza aktywność monocytów, produkcji aterogennych cytokin oraz CRP [127].

Odpowiedź układu krążenia na aplikowany wysiłek fizyczny zależy od charakterystyki wysiłku, obejmuje ona:

1. rodzaj wysiłku fizycznego: statyczny lub dynamiczny
2. intensywność wysiłku fizycznego
3. czas ekspozycji organizmu na wysiłek fizyczny:
 - krótkotrwały, trwający < 15 minut
 - długotrwały, >30 minut
 - o pośrednim czasie trwania, 15–30 minut

W warunkach fizjologicznych, po zastosowaniu wysiłku fizycznego obserwuje się m.in. wzrost objętości wyrzutowej z wartości spoczynkowej ok. 70–80 ml, do wartości 100–160 ml w zależności od stopnia wytrenowania. U osób niewytrenowanych wzrost ten jest liniowy do wartości 40–60%VO_{2max}, a następnie utrzymuje się na stałym poziomie. Dzięki tej adaptacji możliwe staje się uzyskanie pojemności minutowej rzędu 20–40 litrów/minutę w czasie wysiłku fizycznego. Wartość ta zależy od wzrostu, masy

ciała, płci oraz stopnia wytrenowania. Gdy intensywność wysiłku przewyższa 40–60% VO_{2max} , objętość wyrzutowa serca nie zwiększa się, natomiast objętość minutowa tak - w mechanizmie wzrostu częstości akcji serca. Kolejne ciekawe zjawisko obserwowane podczas wysiłku fizycznego to spadek oporu obwodowego całkowitego do około 25% wartości spoczynkowej, przy wzroście ciśnienia tętniczego skurczowego nawet do wartości 220–230 mmHg [128]. Wyższy wzrost ciśnienia rozkurczowego podczas wysiłku fizycznego okazał się predyktorem rozwoju nadciśnienia tętniczego w obserwacji 8-letniej u mężczyzn i kobiet w średnim wieku [129].

Zachowanie się ciśnienia podczas wysiłku fizycznego opisuje wzór Hecka lub reguła Rosta [128].

Wzór Hecka pozwala wyliczyć maksymalną wartość ciśnienia tętniczego skurczowego dla określonego obciążenia zadanego w watach:

$$RR_{sys} (mmHg) = 147 + 0,334 \times moc (W) + 0,31 \times wiek (w latach)$$

Reguła Rosta ustala górną granicę wysiłkowego ciśnienia skurczowego na 200 mmHg u ludzi zdrowych przy obciążeniach określanych w jednostce mocy (wat, W), mniejszych od różnicy 200 - wiek badanego w latach.

Cięśnienie rozkurczowe nie ulega podczas wysiłku fizycznego istotnym zmianom i nie przekracza 90 mmHg u osoby zdrowej.

W przypadku badania, w którym istotną dla uzyskania wyników jest dokładna ocena aplikowanego dla każdego badanego wysiłku fizycznego, bezwzględnie ważna jest ocena ładunku wysiłku dostarczona dla każdego pacjenta indywidualnie. Najczęściej stosowanym narzędziem oceny tego ładunku jest pułap tlenowy, czyli wartość maksymalnego pobierania tlenu (VO_{2max}). Wielkość tę określa maksymalna ilość tlenu, jaką może przyswoić organizm ludzki podczas wysiłku fizycznego, a jednostką jest: *ml/kg m.c./min*.

Inną metodą oceny aplikowanego wysiłku fizycznego jest określenie tzw. progu mleczanowego (*ang. Lactate Threshold, LT*). Metoda ta polega na pomiarze stężenia mleczanów we krwi podczas wykonywanego treningu fizycznego. Nieinwazyjnie, najczęściej badamy wentylację minutową i ilość dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu, tzw. próg wentylacyjny. Obecnie za najbardziej dokładną formę oceny wydolności wysiłkowej uważany jest test ergospirometryczny, który jest kombinacją

próby wysiłkowej z równoczesną analizą gazów wydechowych. Intensywność wysiłku fizycznego określa się także jako % maksymalnej dla danej osoby częstości akcji serca, lub % maksymalnej zdolności pobierania tlenu wyrażanej odsetkiem VO_{2max} . Niekiedy także procentem szczytowej wartości metabolicznych równoważników zużycia tlenu (MET_{peak}), a także liczbą watów lub stopniem odczucia natężenia wysiłku według skali Borga w zakresie skali punktowej od 6 do 20 [130].

1.7. Określenie ryzyka związanego z wysiłkiem fizycznym

Do kwalifikacji pacjenta do programu treningowego wykorzystuje się tabele ryzyka opierające się na stanowisku American Heart Association (AHA) [131]. Wymienione stanowisko AHA kwalifikuje kandydatów do czterech grup ryzyka w zależności od obciążenia czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, i tak do klasy A kwalifikują się:

A1 - mężczyźni <45 rż., kobiety <55 rż., u których nie ma objawów, ani ustalonego rozpoznania choroby serca, jak również brak dużych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca,

A 2 - mężczyźni >45 rż, kobiety >55 rż., u których nie ma objawów, ani ustalonego rozpoznania choroby serca, a liczba czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest mniejsza niż 2,

A 3 - mężczyźni >45 rż., kobiety >55 rż., u których nie ma objawów, ani ustalonego rozpoznania choroby serca, a liczba czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest równa lub większa niż 2 [131].

Ustalenie przynależności pacjenta do klasy A oznacza brak specjalnych ograniczeń w zakresie planowanego w czasie treningu obciążenia wysiłkiem (poza ogólnymi wytycznymi), brak konieczności nadzorowania wysiłku, brak konieczności monitorowania ekg i pomiarów ciśnienia w czasie trwania treningu. Dla podklas A2 i A3 rekomenduje się jednak badanie ogólnolekarskie i wykonanie próby wysiłkowej przed wdrożeniem u chorego intensywnego programu treningowego [131].

Klasy ryzyka B, C i D, obejmują pacjentów z rozpoznanymi chorobami serca (choroba niedokrwienność serca, wrodzone/nabyte wady zastawkowe, niewydolność serca, niska tolerancja wysiłku w teście wysiłkowym, nieprawidłowa reakcja ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku fizycznego, objawy duszniczo-bolesnej, zaburzenia rytmu) o stopniu ciężkości narastającym od klasy B do D (np. w klasie D ze spoczynkowymi bólami

dławicowymi). Chorzy w klasie B mogą uczestniczyć w programach treningu fizycznego po wcześniejszym obowiązkowym badaniu lekarskim i próbie wysiłkowej, a trening powinien być nadzorowany przez wykwalifikowany personel nielekarski. Chorzy w klasie C wymagają w czasie treningu obecności lekarza, monitorowania ekg i ciśnienia, a u chorych w klasie D intensywne wysiłki fizyczne są przeciwwskazane [131].

Nadciśnienie tętnicze w stanowisku AHA zaliczane jest do kategorii czynników ryzyka. Sama więc obecność nadciśnienia tętniczego bez obecności innych czynników ryzyka pozwala na zaklasyfikowanie pacjenta do klasy A1. Każdy dodatkowy czynnik ryzyka przenosi go klasy A2 lub A3. Niemniej wszystkie te grupy mogą być poddawane nawet intensywnym programom treningowym pod nadzorem wykwalifikowanego personelu niemedycznego. Wytyczne AHA w tej grupie zalecają jednak zwrócić szczególną uwagę na:

- spadek wartości skurczowego ciśnienia tętniczego podczas wysiłku fizycznego większy niż 10-15 mmHg, który nakazuje przerwanie wysiłku fizycznego i zalecenie wykonania badań lekarskich przed powrotem do programu treningowego,
- wzrost wartości ciśnienia tętniczego skurczowego w czasie wysiłku powyżej 190 mmHg, który nakazuje konieczność intensyfikacji leczenia przeciw-nadciśnieniowego.

Bez względu na stopień nadciśnienia tętniczego w czasie sesji treningowej akceptowany jest wysiłek fizyczny o nasileniu 40-60% VO_{2max} . U niewytrenowanych chorych z nadciśnieniem tętniczym w dalszych etapach treningu wartość ta może być stopniowo podnoszona.

1.8. Zasady oszacowania intensywności treningu

Zaleca się, aby intensywność jednej sesji treningowej była oceniona subiektywnie przez ćwiczącego jako umiarkowana, czyli 12-14 punktów w skali Borga lub w oparciu o obiektywne wskaźniki np.: ergospirometryczne, mieściła się w przedziale 40–60% VO_{2max} [131]. Przed rozpoczęciem sesji treningowych istotne jest oszacowanie tzw. „obciążenia progowego”, tj. górnej granicy wartości obciążenia treningowego, przy którym podczas wykonywanej pracy główną rolę odgrywa metabolizm tlenowy [132], w celu indywidualizacji wysiłku fizycznego w sesji treningowej. Do tego oszacowania wykorzystuje się klasyczny test wysiłkowy, a wykonany wysiłek fizyczny wyraża się w jednostkach MET's. 1 MET odpowiada zużyciu tlenu 3,5 ml/kg m.c./min.

Kolejną wartością, którą należy oszacować przez zakwalifikowaniem do programu treningowego jest tzw. wydolność funkcjonalna (*ang. Functional Capacity, FC*). Jest to maksymalny wysiłek fizyczny, jaki osoba badana może wykonać na bieżni ruchomej, wyrażony w jednostkach MET's. Optymalne obciążenie wysiłkowe dla jednej sesji treningowej ocenia się na 60% FC [133].

Innym równie precyzyjnym narzędziem kontroli wielkości zastosowanej pracy podczas wysiłku fizycznego jest kontrola częstości uderzeń serca/minutę (HR). W tym przypadku pierwszym krokiem umożliwiającym indywidualne oszacowanie wartości docelowej HR jest ocena tzw. HR_{max} za pomocą reguły Karvonena:

$$HR_{max} = 220 - \text{wiek (w latach)}$$

HR_{max} – rezerwa maksymalnej częstości skurczów serca

Rezerwa HR_{max} , to różnica pomiędzy maksymalną HR (HR_{max}), a spoczynkową częstością rytmu serca (HR_{rest}) [134]. Wykorzystując założenia reguły Karvonena, można oznaczyć tzw. treningową częstość akcji serca (*ang. Training Heart Rate, THR*), którą oblicza się jako sumę HR_{rest} i odsetek rezerwy HR_{max} dla zalecanego obciążenia ($\%VO_{2max}$).

Przykład: do osiągnięcia intensywności treningowej $70\%VO_{2max}$, zalecana wartość tętna THR wynosi:

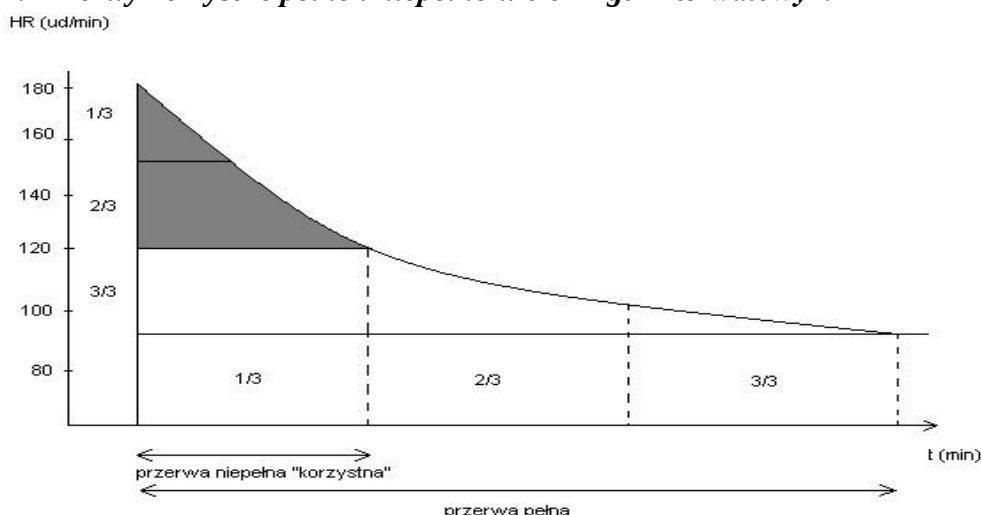
$$THR = HR_{rest} + 0,7 \times (HR_{max} - HR_{rest})$$

1.9. Teoria treningu interwałowego

Ta forma treningu fizycznego charakteryzuje się powtarzalnym, intensywnym wysiłkiem fizycznym dobranym indywidualnie do możliwości trenującego. Kolejne serie treningowe trwające kilkanaście do kilkudziesięciu sekund przedzielone są interwałami - przerwami, podczas których trenujący utrzymuje pewną podstawową aktywność fizyczną, niepozwalającą mu całkowicie odpocząć. Tak więc, każdy kolejny wysiłek wykonywany jest na tle niezlikwidowanego zmęczenia po poprzednim, a przerwy po każdej serii nazywane są przerwami niepełnymi-korzystnymi (Ryc.1.) i zaprogramowane są wedle zasady, że podczas 1/3 przerwy całkowitej zachodzi 2/3 procesów odnowy metabolicznej w mięśniach szkieletowych. W przypadku sportowców każde kolejne obciążenie powinno doprowadzić akcję serca trenującego do

wartości minimum 180/min. W trakcie przerwy niepełnej, ćwiczący powinien wypocząć do momentu spadku akcji serca do około 110/min (wartość obliczona dla 50-latką), co stanowi 60–65% wartości tętna maksymalnego (wartość obliczona indywidualnie dla każdego ćwiczącego), po czym następuje kolejne obciążenie [135].

Ryc. 1. Przerwy korzystne pełne i niepełne w treningu interwałowym



W nomenklaturze anglojęzycznej pojęcie treningu interwałowego pojawia się pod nazwą treningu przedziałowego o wysokiej intensywności HIIT (*ang. High Intensity Interval Training, HIIT*) lub interwałowy trening aerobowy – AIT (*ang. Aerobic Interval Training, AIT*). Typowy czas trwania całego treningu interwałowego wynosi od kilkunastu do 50 minut. HIIT staje się coraz bardziej popularną formą wysiłku fizycznego, szczególnie u sportowców. Korzystny efekt tego modelu treningowego polega między innymi na bardzo efektywnym spalaniu tkanki tłuszczowej. W porównaniu do klasycznego treningu aerobowego, trening interwałowy pozwala spalić do dziewięciu razy więcej podskórnej tkanki tłuszczowej niż podczas treningu wytrzymałościowego [136]. Regularny wysiłek aerobowy, co potwierdzają badania, wpływa na obniżanie się ciśnienia tętniczego [137,138]. Opis wpływu długotrwałego treningu interwałowego (AIT) na zachowanie się ciśnienia tętniczego nie jest dostępny w literaturze. Charakterystycznym zjawiskiem dla treningu interwałowego jest utrzymywanie się nawet do kilkunastu godzin po zakończeniu sesji treningowej aktywnego metabolizmu kwasów tłuszczowych, który pomimo zaprzestania aktywności fizycznej wciąż prowadzi do redukcji tkanki tłuszczowej. Podobnego zjawiska nie obserwuje się po sesji treningu aerobowego nieinterwałowego nawet o bardzo dużym

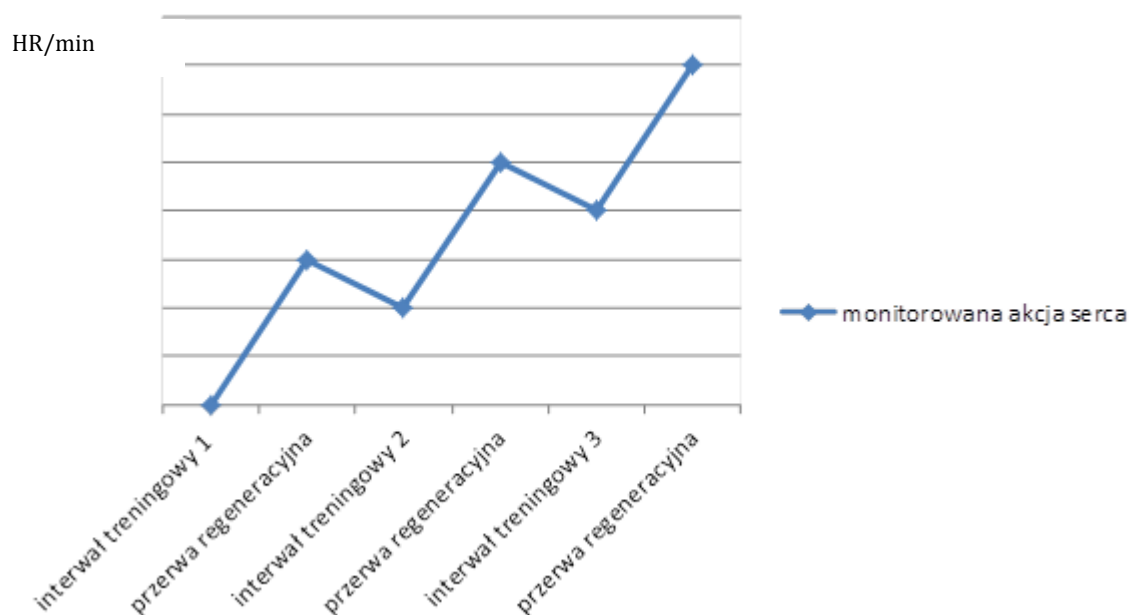
natężeniu [136]. Znamienne jest, że w trakcie treningu interwałowego rośnie wydolność oddechowa trenujących [139]. W przeprowadzonych badaniach po zastosowaniu treningu interwałowego obserwowano zwiększenie się wydolności oddechowej w takich jednostkach chorobowych jak: przewlekła obturacyjna choroba płuc czy przewlekła niewydolność serca [140,141].

W zależności od nasilenia i intensywności treningu w metodzie interwałowej, wyróżniono jej dwa modele:

1. **model ekstensywny** – charakteryzujący się dużą liczbą powtórzeń, krótkimi przerwami, umiarkowanym i średnim natężeniem wykonywanego wysiłku fizycznego. Ten rodzaj treningu wykorzystywany jest dla zwiększenia wytrzymałości tlenowej organizmu, czyli zdolności do pobierania i transportowania tlenu.

2. **model intensywny** – w którym wykonywane są wysiłki o dużym nasileniu, dłuższe, ale niepełne przerwy wypoczynkowe, mniejsza liczba powtórzonych serii. Ten rodzaj treningu zaprojektowany został dla kształtowania wytrzymałości szybkościowej, czyli zdolności organizmu do wykonywania wysiłku fizycznego przez długi czas, bez uszczerbku dla jego funkcji życiowych lub inaczej, do umiejętności zminimalizowania zmęczenia nabywanej w czasie treningu.

Ryc.2. Ogólny schemat treningu interwałowego



Podsumowując, trening aerobowy-interwałowy jest obecnie najbardziej wydajną formą treningu, która prowadzi do szybkich korzystnych zmian metabolizmu, redukcji tkanki tłuszczowej, spadku insulinooporności, korzystnych zmian profilu lipidowego osocza oraz poprawy ogólnej wydolności organizmu. Ponadto udowodniono, że ten rodzaj wysiłku fizycznego zwiększa poziom osoczowej adiponektyny (zwiększa insulino-wrażliwość), zmniejsza średnią spoczynkową częstość akcji serca oraz poprawia ogólne samopoczucie i jakość życia seksualnego [142-146].

Z tych wszystkich powodów trening interwałowy aerobowy został wybrany jako metoda interwencji w naszym badaniu u chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których nie był dotąd nigdy badany. W sporadycznych doniesieniach trening interwałowy poprawiał czynność śródbłonna naczyniowego u chorych na cukrzycę, chorobę niedokrwienną serca oraz niewydolność serca [144,146,147]. Zaobserwowano również jego korzystny wpływ na redukcję sztywności tętnic [148]. Jak dotąd opublikowano bardzo niewiele doniesień próbujących powiązać te dwa efekty w związek przyczynowo-skutkowy. Powyższe przesłanki stały u podstaw zaplanowanego badania, jego hipotezy badawczej i wyznaczonego celu.

1.10. Ocena stanu czynnościowego śródbłónka naczyniowego

Funkcję śródbłónka można obecnie ocenić za pomocą badań nieinwazyjnych oraz inwazyjnych. Do nieinwazyjnych zalicza się badania czynnościowe rozszerzalności naczyń oraz badania polegające na oznaczeniu stężenia substancji produkowanych lub metabolizowanych przez śródbłonek. Do badań czynnościowych (wykorzystywanych zarówno dla oceny śródbłónka tętnic wieńcowych oraz tętnic obwodowych) należą: ocena rozszerzalności za pomocą badania ultrasonograficznego lub pozytonowej tomografii emisyjnej [149-151]. Z wykorzystaniem dostępu dowieńcowego możliwa jest ocena funkcji śródbłónka tętnic wieńcowych i zdolności do dylatacji poprzez bezpośrednią aplikację substancji o działaniu naczyniorozszerzającym, np. acetylocholiny. Ponadto funkcję śródbłónka w tętnicach wieńcowych można ocenić za pomocą badania dopplerowskiego oceniającego przepływ krwi po podaniu substancji farmakologicznych oraz działaniu różnych bodźców np. zimna [150].

Do badania funkcji śródbłónka w naczyniach obwodowych wykorzystuje się najczęściej metodę wazodylatacji indukowanej przepływem (*ang. Flow Mediated Dilatation*, FMD). W przypadku zaburzonej funkcji śródbłónka ocenianej przez badanie rozszerzalności tętnic przedramienia obserwuje się wzrost średnicy naczynia po przywróceniu przepływu mniejszy niż 10% wartości wyjściowej lub paradoksalny skurcz naczynia. U osób zdrowych, z prawidłową funkcją endotelium poszerzenie średnicy po niedokrwieniu powinno być większe niż 10% [152-154].

Do oceny metabolicznej funkcji śródbłónka naczyń służą oznaczenia stężeń tzw. „markerów czynności śródbłónka”. Obecnie znanych jest wiele markerów biochemicznych wykorzystywanych do oceny tej funkcji, są to min. czynnik von Willebranda, trombomodulina, sVCAM-1, sICAM-1, sP-selektyna, sE-selektyna, sL-selektyna, białko CRP, ADMA (*ang. Asymmetric Dimethylarginine*) oraz mikroalbuminuria dobową [155,156].

Najczęściej stosowanym sposobem badania czynności śródbłónka jest ocena syntezy endogennego tlenku azotu (NO). W praktyce klinicznej poziom NO określa się pośrednio na podstawie oceny stężenia L-cytruliny, cGMP, azotynów i azotanów oraz aktywności enzymu syntazy tlenku azotu (NOS). Tlenek azotu powstaje pod wpływem działania syntazy tlenku azotu na L-argininę. NOS III (tzw. śródbłónkowa syntaza tlenku azotu) jest kluczowym enzymem decydującym o napięciu naczyniowym po

działaniu bodźców mechanicznych i farmakologicznych. Zastosowanie metacholiny lub acetylocholiny blokuje *N-monometylo-L-argininę* – naturalny inhibitor NOS [157,158].

Ponadto uznanym markerem syntezy tlenu azotu przez endotelium jest ocena poziomu jego naturalnego inhibitora, jakim jest asymetryczna dimetylarginina (*ang. asymmetric dimethylarginine*, ADMA) ($C_8H_{18}N_4O_2$). Częsteczki ADMA zostały wykryte w osoczu krwi oraz moczu i znane są z hamującego działania na aktywność syntazy tlenu azotu.

Celem oceny procesów krzepnięcia i fibrynolizy zależnych od funkcji śródbłonna wykorzystuje się osoczowe stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), trombomodulinę oraz czynnik von Willebranda. Ponadto, w przebiegu procesu zapalnego w zakresie ściany naczynia notuje się podwyższenie stężeń białka C-reaktywnego, interleukin, cząstek adhezyjnych, amyloidu czy fibrynogenu [159-162].

W rozważaniach na temat przyczyn dysfunkcji śródbłonna i sposobu jej monitorowania należy także wspomnieć o modelu Russell Ross i teorii odpowiedzi naczynia na działanie bodźca szkodliwego, tzw. *response to injury*. Teoria ta tłumaczy częściowo etiologię miażdżycy i zakłada rozwój lokalnego stanu zapalnego w odpowiedzi na takie bodźce jak rozciąganie naczynia, narażenie na dym tytoniowy, hipercholesterolemię czy hiperhomocysteinemię. W odpowiedzi na te bodźce pojawia się odczyn zapalny, a jego markery takie jak białko C-reaktywne (*ang. C-reactive protein*, CRP), osoczowy amyloid A (*ang. Serum Amyloid A*, SAA) i fibrynogen są łatwe do wykrycia i mogą być stosowane jako marker monitorujący przebieg procesu uszkodzenia i naprawy śródbłonna [163].

1.11. ADMA a dysfunkcja śródbłonna i sztywność tętnic

ADMA została opisana po raz pierwszy przez Vallance i wsp. w 1992 roku [164]. Białko to powstaje w procesie po-translacyjnej metylacji białek katalizowanym przez grupę enzymów białkowych metylaz I i II (*S-adenosylmethionine protein N-methyltransferases*) [165]. Grupa metylowa w tym procesie jest dostarczona z cząsteczki donorowej *S-adenozynometioniny*. Gotowa cząsteczka ADMA migruje do przestrzeni pozakomórkowej, a stamtąd do przestrzeni wewnątrznacyniowej i osocza. Eliminacja ADMA z organizmu następuje poprzez wydalenie w formie niezmienionej z moczem oraz poprzez aktywny metabolizm, hydrolizę przez enzym DDAH (*ang.*

Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase, DDAH). Obecnie znane są dwie formy tego enzymu, DDAH 1 i DDAH 2.

Udowodniono także, że ADMA jest swoistym autokrynnym regulatorem śródbłonkowej syntazy tlenku azotu [164,166]. Stężenie ADMA jest ściśle zależne od ilości *L*-argininy, wykorzystywanej w procesie syntezy tlenku azotu (*ang. Nitric Oxide*, NO).

Podwyższony poziom ADMA uważany jest obecnie za marker dysfunkcji śródbłonka oraz czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [167,168], rozwoju przewlekłej niewydolności serca [169,170], cukrzycy [171], oporności na insulinę i otyłości [172] oraz hiperhomocysteinemii [173]. Ponadto wykryto związek pomiędzy podwyższonym poziomem ADMA, a nadciśnieniem tętniczym [168,174], uszkodzeniem błony śluzowej żołądka [164], hipercholesterolemią [173,175], niewydolnością nerek [176-180] oraz demencją naczyniową [181].

Zoccali i wsp. wykazali związek podwyższonego poziomu ADMA z ryzykiem epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością nerek, leczonych hemodializami, jak również dosyć istotną z klinicznego punktu widzenia zależność spadku stężenia ADMA u tych chorych po zastosowaniu w leczeniu nadciśnienia tętniczego amlodypiny oraz walsartanu [176]. Zwrócili również uwagę na istotną zależność pomiędzy wysokim poziomem ADMA, a pogrubieniem kompleksu IMT oraz przerostem lewej komory serca (LVH) [167].

Valkonen i wsp. udowodnili, że podwyższony poziom ADMA wiązał się z 4-krotnie wyższym ryzykiem ostrych zespołów wieńcowych u klinicznie nieobciążonych mężczyzn [181]. U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową podwyższony poziom ADMA przed zabiegiem przezskórnej angioplastyki wieńcowej szedł w parze ze zwiększonym ryzykiem restenozy [182]. Podwyższony poziom ADMA koreluje pozytywnie z wysokim poziomem LDL-cholesterolu [183]. Ponadto u pacjentów wymagających operacji niekardiologicznej, jak również ciężko chorych wymagających leczenia na oddziale intensywnego nadzoru ADMA okazała się wiarygodnym narzędziem do oceny ryzyka zgonu [184,185]. Duża liczba obecnie toczących się badań nad ADMA u chorych: z niewydolnością serca (NYHA III/IV), po przeszczepie serca oraz z nadciśnieniem tętniczym świadczy o potencjalnie szerokim zastosowaniu tego markera w schorzeniach sercowo-naczyniowych oraz możliwym wykorzystaniu ADMA

w przewidywaniu powikłań i zgonów sercowo-naczyniowych w wybranych grupach pacjentów [186-188].

1.12. Mikroalbuminuria a dysfunkcja śródbłónka i sztywność tętnic

Pojawienie się albumin w moczu jest objawem chorobowym. Stężenie albumin w moczu poniżej 20 mg/l lub wydalanie do 30 mg/24h przyjmuje się za normę (normoalbuminuria). Wartości stężeń 20–300 mg/l lub wydalanie 30–300 mg/24h, nazywane jest mikroalbuminurią (MA) i nasuwa podejrzenie uszkodzenia struktury ściany naczyń i błony podstawnej kłębuszków nerkowych (obserwowane m.in. w przebiegu cukrzycy). Wzrost wydalania albumin z moczem powyżej 300 mg/l lub 300 mg/24h oznacza jawną nefropatię. Obecność MA u pacjenta ze świeżo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym wiąże się z podwyższonym ryzykiem obecności zmian miażdżycowych oraz podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i mózgowo-naczyniowym wymagającym niezwłocznego leczenia i rozszerzenia diagnostyki w kierunku innych zmian narządowych [36,44].

Badania kliniczne i epidemiologiczne wykazały zależność pomiędzy MA a insulinoopornością, otyłością, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą [189]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzyków pojawienie się mikroalbuminurii wiąże się z większym ryzykiem występowania przerostu lewej komory i retinopatii [190]. Wśród czynników odpowiedzialnych za MA wymienia się uszkodzenie naczyń kłębuszków nerkowych w przebiegu starzenia, związanej z tym procesem lub niezależnej od niego dysfunkcji śródbłónka naczyń, a także remodeling naczyń, który w konsekwencji prowadzi do rozwoju miażdżycy oraz upośledzenia procesów naprawczych śródbłónka [191].

Satchell i wsp. wymieniają ponadto wśród czynników patogenetycznych mikroalbuminurii utratę glikokaliksu przez komórki śródbłónka naczyniowego, destrukcyjny wpływ wolnych rodników (*ang. Reactive Oxygen Species*, ROS), cytokin zapalnych i czynników wzrostu [192]. U pacjentów z cukrzycą podkreślono znaczenie angiotensyny II w mechanizmie rozwoju MA w przebiegu mikroangiopatii. Lokalne stężenie angiotensyny II (AT2) jest modulowane przez wysokie stężenie glukozy, mechaniczne rozciągnięcie naczyń i proteinurię. Podwyższony poziom AT2 stymuluje produkcję VEGF przez podocyty, hamuje ekspresję nefryny, tym samym stymuluje produkcję TGF-beta 1, który powoduje apoptozę podocytów i rozwój

glomerulosklerozy [193]. Obecnie stwierdzono, że istnieje mocna korelacja pomiędzy sztywnością aorty a mikrouszkodzeniami ściany naczyń kłębuszków nerkowych, niestety mechanizm ten do końca nie został jeszcze poznany [194].

Obecnie uważa się, że to właśnie dysfunkcja śródbłonna zapoczątkowuje uszkodzenie błon podstawnych kłębuszków objawiające się mikroalbuminurią. Początkowo proces ten jest odwracalny, jednak wraz z rozwojem glomerulosklerozy dochodzi do zmian nieodwracalnych [191].

Mikroalbuminuria jest uznanym markerem dysfunkcji śródbłonna i predyktorem podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego [195]. Ozyol i wsp. udowodnili, że MA jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca i często koreluje z jej zaawansowaniem [196].

W badaniach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym Pöss i wsp. wykazali, że wysiłek fizyczny jest niezależnym czynnikiem wpływającym na obniżenie mikroalbuminurii [195]. Natomiast Tsioufis i wsp. potwierdzili, że MA jest dobrym markerem w monitorowaniu stopnia zaawansowania i skuteczności leczenia uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego [197].

Ze względu na uniwersalny charakter mikroalbuminurii zarówno jako wskaźnika dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, jak i markera uszkodzenia narządowego, nie tylko na poziomie nerek, ale całego układu naczyniowego (w tym uszkodzenia związanego ze zwiększoną sztywnością tętnic) oraz ze względu na odwracalność MA pod wpływem leczenia, została ona wybrana jako jeden z trzech markerów do oceny wpływu wysiłku fizycznego jako formy interwencji nefarmakologicznej u chorych z nadciśnieniem tętniczym w naszym badaniu.

1.13. Białko CRP oznaczone metodą wysoce-czułą w badaniach nad ryzykiem sercowo-naczyniowym, dysfunkcją śródbłonna i sztywnością tętnic

Białko CRP należy do tzw. białek ostrej fazy i produkowane jest w komórkach wątroby oraz tkance tłuszczowej. Główną jego funkcją jest czynny udział w reakcji immunologicznej, w której reguluje wiązanie dopełniacza, a tym samym ułatwia opsonizację i fagocytozę czynnika infekcyjnego. Podwyższone wartości osocznego stężenia CRP, oznaczonego metodą ultra-czułą, obserwuje się w przebiegu infekcji bakteryjnych i wirusowych, chorobach autoimmunologicznych, stanach po urazie, a

także w nowotworach. Poza wykorzystaniem poziomu CRP w leczeniu i monitorowaniu procesu zapalnego o różnej etiologii, białko to jest także przydatnym narzędziem w ocenie ryzyka i monitorowaniu zaawansowania procesu miażdżycowego (choroby niedokrwiennej serca), a także skuteczności jej leczenia [198].

Silva zwraca uwagę na uniwersalność CRP oznaczonego metodą ultraczułą w badaniach nad miażdżycą (praktycznie na każdym etapie formowania się blaszki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych, od rozwoju miejscowego stanu zapalnego ściany tętnicy, aż do rozwoju blaszki miażdżycowej, jej destabilizacji i pęknięcia). Biorąc pod uwagę możliwość oznaczeń innych markerów zapalnych, takich jak cytokiny zapalne (IL-1; TNF, IL-6), chemokiny (IL-8; MCP-1), selektyny (P,E,L) oraz molekuły adhezyjne (ICAM-1; VCAM-1), oznaczenie CRP metodą ultraczułą jest najprostszą, najtańszą formą oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, jak również może być skutecznie wykorzystane w monitorowaniu przebiegu interwencji i następnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym [199].

Pfützner i wsp. z powodzeniem wykorzystali średnie wartości stężeń CRP oznaczonych metodą wysoce-czułą w monitorowaniu ryzyka sercowo naczyniowego u pacjentów z cukrzycą, w przebiegu leczenia lekami przeciwcukrzycowymi. Dobra kontrola glikemii redukowała średni poziom CRP, a tym samym ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniu tym zwrócono uwagę na istotne korelacje pomiędzy zastosowaniem takich leków jak: aspiryna, statyny, inhibitory COX-2 i fibraty, a istotnie niższym stężeniem CRP [200].

W badaniu PHS (*ang. Physician's Health Study*) przeprowadzonym głównie na osobach bez czynników ryzyka (poza niewielkim odsetkiem aktywnych palaczy tytoniu), stwierdzono, że u badanych z podwyższonymi wyjściowymi wartościami CRP (byli to głównie palący) notowano 2-krotnie wyższe ryzyko udaru mózgu, 3-krotnie podwyższone ryzyko zawału serca oraz 4-krotnie wyższe ryzyko obwodowej choroby naczyń tętniczych [201].

Przytoczone doniesienia, ale także wyniki znanych badań klinicznych, takich jak: MRFIT, MONICA Augsburg, PREVEND, WHS [202-205] ugruntowują pozycję oznaczania białka CRP w badaniach nad układem sercowym oraz naczyniowym.

W badaniu Gomez-Marcos i wsp. wykazali ścisły związek pomiędzy osoczym stężeniem białka C-reaktywnego oznaczonym metodą ultraczułą, a sztywnością dużych tętnic u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [206]. Ponadto po

adjustacji wyników do wieku, płci, czynników ryzyka oraz zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego, wykazano proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem osoczym CRP i grubością kompleksu IMT w tętnicach szyjnych u mężczyzn, jak również wykazano odwrotną zależność pomiędzy wskaźnikiem wzmocnienia (AIx), a stężeniem CRP u kobiet.

W nielicznych badaniach wykorzystano osocze stężenie CRP do oceny funkcji śródbłoka naczyniowego w takich jednostkach chorobowych jak cukrzyca, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca [198,207,208]. Brak danych dotyczących oceny funkcji śródbłoka za pomocą CRP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Takie markery biochemiczne jak: ADMA, czynnik von-Willebranta, endotelina, są uznawane za bardziej specyficzne w monitorowaniu funkcji śródbłoka, jednak biorąc pod uwagę kliniczne i epidemiologiczne znaczenie CRP w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, związek zapalenia z czynnością śródbłoka, niski koszt i łatwość oznaczenia wykorzystaliśmy hsCRP jako marker funkcji śródbłoka w naszym badaniu.

2. CELE PRACY

Celem zaprojektowanego badania była ocena wpływu treningu fizycznego interwałowego na sztywność dużych tętnic oraz czynność śródbłónka naczyniowego ocenianą metodami biochemicznymi u pacjentów z leczonym farmakologicznie i dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

3. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badanie zrealizowano ze środków grantu statutowego Collegium Medicum (K/ZDS/002922) w Oddziale Klinicznym Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej i Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

3.1. Grupa badana – kryteria włączenia i wyłączenia z badania

Grupa badana składała się z 60 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1 i 2 stopnia (wg. klasyfikacji Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ESH i ESC z 2007 i 2013 r. [36,44]). Włączano do badania chorych w przedziale wiekowym 35–70 lat otrzymujących monoterapię lub leczenie skojarzone dwoma lekami przeciwnadciśnieniowymi (z wyłączeniem beta-adrenolityków), którzy w okresie ostatnich dwóch lat nie mieli zmienianego leczenia i utrzymywali wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych na poziomie poniżej 140/90 mmHg). Zakres stosowanych leków w ramach pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych był ograniczony, tzn. jako antagonistę wapnia stosowana była amlodypina 5 do 10 mg/dobę, jako ACEI - chinapryl 20-40mg/dobę, diuretyk – hydrochlorotiazyd 12,5-25 mg/dobę, sartan - losartan 100-200 mg/dobę. Losowo w wyodrębnionej w ten sposób grupie dobierano chorych parami z uwzględnieniem wieku, płci i stosowanego leczenia do dwóch równolicznych podgrup, planowanej i nieplanowanej do interwencji w postaci 5-miesięcznego cyklu treningu interwałowego. Dzięki powyższemu postępowaniu uzyskano dwie podgrupy nie różniące się istotnie wyjściowo pod względem wieku, płci i stosowanego leczenia.

Za kryteria wykluczające z badania przyjęto:

1. Wtórne nadciśnienie tętnicze
2. Nadciśnienie tętnicze 3 stopnia wg ESH/ESC z 2007 i 2013 r.
3. Konieczność stosowania 3 lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych
4. Przebyty zawał mięśnia sercowego
5. Przebyty udar mózgu lub TIA
6. Wywiad objawowej niewydolności serca
7. Przewlekłą niewydolność nerek lub wątroby
8. Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

9. Cukrzycę i inne zaburzenia gospodarki węglowodanowej
10. Inne ciężkie choroby wpływające na skrócenie czasu przeżycia
11. Inne schorzenia, ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń narządu ruchu, uniemożliwiające prowadzenie treningu fizycznego
12. Brak świadomej zgody na udział w badaniu

3.2. Protokół badania

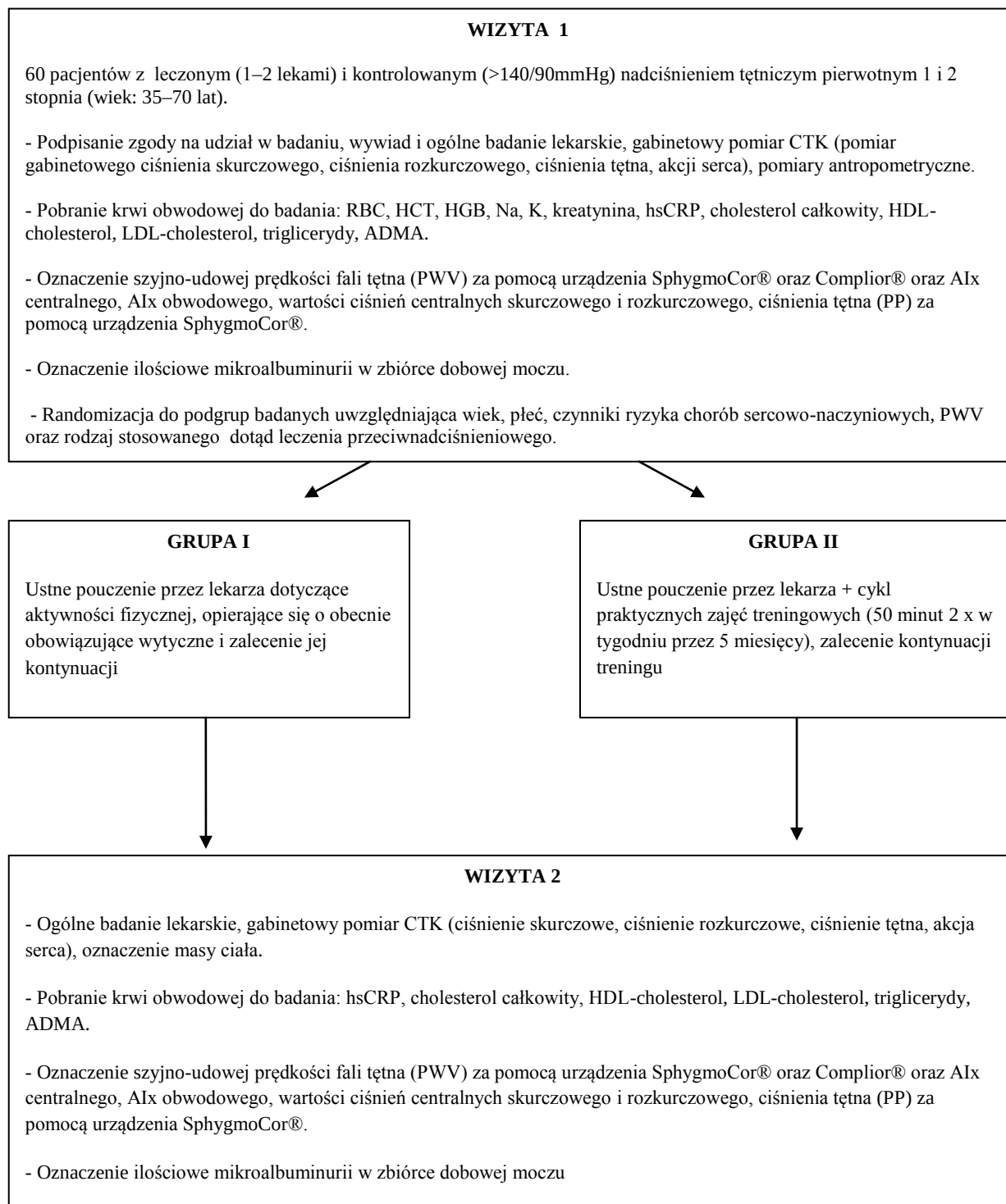
Przedstawiany projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej CMUJ (nr decyzji: KBET/87/B/2011). Wszyscy uczestnicy otrzymali informację o schemacie badania i wyrazili pisemną zgodę na udział w nim. Plan badania przedstawiono na rycinie 3 (Ryc. 3.).

U każdego pacjenta na pierwszej wizycie zebrano wywiad lekarski dotyczący aktualnych lub przebytych chorób sercowo-naczyniowych, występowania nadciśnienia tętniczego, czasu jego trwania oraz maksymalnych wartości uzyskanych w pomiarach domowych lub gabinetowych, spożywania napojów alkoholowych oraz palenia tytoniu. Badani odpowiedzieli także na pytania dotyczące wywiadu rodzinnego, uwzględniające obecność chorób układu sercowo-naczyniowego u krewnych (wywiad dotyczył obecności nadciśnienia tętniczego, zawałów serca, udarów mózgu). Ponadto u kobiet wywiad dotyczył również: liczby ciąż, liczby porodów, menopauzy, stosowania hormonalnej terapii antykoncepcyjnej lub hormonalnej terapii zastępczej, czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Następnie przeprowadzono pomiary antropometryczne, badanie ogólnolekarskie, pobrano krew z żyły odłokciowej do badań podstawowych obejmujących: morfologię krwi obwodowej, oznaczenie osoczowych stężeń sodu, potasu, mocznika, kreatyniny (eGFR), profilu lipidowego. Z pobranej próbki krwi oznaczano również osoczowe stężenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) i białka C-reaktywnego (CRP) metodą wysoceczułą. W dostarczonym materiale (próbka ze zbiórki dobowej moczu – ok. 100 ml) oznaczano poziom albumin. Wykonywano także badania wskaźników sztywności tętnic: za pomocą urządzenia SphygmoCor® i Complior®, tzn. oznaczono szyjno-udową prędkość fali tętna oraz wskaźniki tonometrii aplanacyjnej takie jak: centralny i obwodowy wskaźnik wzmocnienia fali, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie centralne oraz ciśnienie tętna. W oparciu o opisaną wcześniej procedurę randomizacyjną

zdecydowano o zakwalifikowaniu pacjenta do grupy z zastosowaniem cyklu treningu interwałowego przez okres 5 miesięcy lub do grupy otrzymującej jedynie zalecenie lekarskie dotyczące konieczności utrzymywania aktywności fizycznej w nadciśnieniu tętniczym zgodne z bieżącymi rekomendacjami towarzystw naukowych (ESH, ESC i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego).

Na wizycie kończącej badanie po upływie 5 miesięcy ponownie dokonano pomiarów antropometrycznych, pomiarów gabinetowego ciśnienia tętniczego, wskaźników sztywności tętnic i tonometrii aplanacyjnej, pobrano także krew w kierunku oznaczenia osoczowych stężeń asymetrycznej dimetyloargininy i białka C-reaktywnego, jak również próbkę moczu ze zbiórki dobowej w celu oznaczenia mikroalbuminurii.

Ryc.3. Plan badania



3.3. Pomiary antropometryczne

Podczas pierwszej i drugiej wizyty ambulatoryjnej zostały wykonane pomiary masy ciała u każdego pacjenta oraz przeprowadzony pomiar wzrostu podczas pierwszej wizyty. Badani ubrani byli jedynie w lekką odzież lub bieliznę. Używano wagi cyfrowej Seca 707 ze skalą. Pomiary wzrostu wykonano za pomocą wagi cyfrowej Seca 707 ze skalą, u chorych stojących, bez obuwia ze stopami płasko ułożonymi na podłożu, złączonymi piętami i głową w tzw. „pozycji frankfurckiej”, przy głębokim wdechu i maksymalnym wyproście ciała. Dane te posłużyły do wyliczenia wskaźnika masy ciała (BMI – *Body mass Index*).

$$BMI = \text{masa ciała (kg)} / [\text{wzrost (m)}]^2$$

Nadwagę rozpoznawano, jeżeli wskaźnik masy ciała (*ang. Body Mass Index* – BMI) był większy lub równy 25 kg/m^2 , a mniejszy od 30 kg/m^2 . Otyłość rozpoznawano, jeżeli BMI był większy lub równy 30 kg/m^2 [44,209].

Ponadto na obu wizytach przeprowadzono pomiar obwodu pasa (mierzony na poziomie pępka) i bioder (mierzony na poziomie krętarzy większych) do oceny wskaźnika talia–biodra (WHR – *ang. Waist to Hip Ratio*). Obwód w talii mierzono w pozycji stojącej na wydechu w połowie odległości między dolną krawędzią łuku żebrowego a grzebieniem kości biodrowej, obwód w biodrach na wysokości krętarzy większych kości udowych.

3.4. Pomiary gabinetowego ciśnienia tętniczego krwi

Każdorazowo podczas wizyty ambulatoryjnej pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano za pomocą aparatu oscylometrycznego Omron M5-I (Omron Healthcare Co, Japonia), zgodnie z wytycznymi ESH [44]. Pomiary wykonywano 3-krotnie w odstępach 2-minutowych w pozycji siedzącej po ok. 10-minutowym odpoczynku, w gabinecie lekarskim. Do dalszych analiz wykorzystywano średnią z trzech pomiarów.

3.5. Badania przyrządowe sztywności tętnic

Badanie przyrządowe wskaźników sztywności tętnic przeprowadzano zgodnie z wymogami konsensusu ekspertów ESC dotyczącego sztywności tętnic [210], które obejmowały:

- temperaturę pokojową w gabinecie lekarskim, w którym się odbyły,
- odpoczynek 10 minut w pozycji siedzącej przed badaniem,
- zbliżoną porę dnia na wszystkich wizytach (między 8.30 a 11.30),
- przez co najmniej 3 godziny poprzedzające badanie powstrzymanie się od palenia papierosów i picia kawy,
- przez 10 godzin poprzedzających badanie powstrzymanie się od picia alkoholu,
- pozycję leżącą oraz powstrzymywanie się od rozmowy i snu w czasie badania.

3.5.1. PWV (szyjno-udowa prędkość fali tętna) oznaczona urządzeniem Complior®

Pomiaru PWV, w opisanych powyżej warunkach, przy pomocy urządzenia Complior® (Colson, Garges les Genosse, Francja. Wersja oprogramowania 2.1), dokonywano zgodnie z procedurami opisanymi przez Asmara i wsp. [211].

Urządzenie Complior® posiada dwa przetworniki ciśnieniowe (TY-306 Fukuda, Denshi Co., Ltd., Tokio, Japonia) odpowiadające za jednoczesny zapis fal tętna na tętnicy szyjnej i tętnicy udowej. Po uzyskaniu zapisu z obu przetworników następuje automatyczne wyliczenie czasu opóźnienia między falą tętna szyjnego i udowego metodą korelacyjną [211]. Za drogę przebytą przez falę tętna przyjmuje się odległość mierzona na powierzchni ciała od punktu rejestracji fali tętna na tętnicy szyjnej do punktu rejestracji fali tętna na tętnicy udowej w metrach. Wprowadzenie tej zmiennej pozwala na automatyczne wyliczenie wartości PWV ze wzoru:

$$PWV = D/T \text{ (m/s)}$$

gdzie: D – dystans pokonywany przez falę tętna (m), T – czas opóźnienia między falą tętna szyjnego i udowego (s).

Każdorazowe badanie urządzeniem Complior® wykonane było w co najmniej 15 cyklach pracy serca, tak więc wartość PWV jest średnią z 15 pomiarów.

3.5.2. PWV (szyjno-udowa prędkość fali tętna) oznaczona urządzeniem SphygmoCor®

Urządzenie SphygmoCor® (AtCor Medical, Sydney, Australia, model MM3, wersja oprogramowania 7.01 S) pozwala na ocenę kilku wskaźników sztywności tętnic. W przeprowadzonym badaniu wykorzystano go do następujących pomiarów:

1. szyjno-udowej PWV,
2. centralnego wskaźnika wzmocnienia fali tętna (AIx – wyliczanego w oparciu o uzyskany w drodze tonometrii aplanacyjnej zapis fali tętna na tętnicy promieniowej, pomiar ciśnienia na tętnicy ramieniowej i wyestymowany z nich zapis ciśnień centralnych (tzn. w aorcie wstępującej)),
3. ciśnień centralnych: skurczowego, rozkurczowego i ciśnienia tętna (wyliczanego w oparciu o pomiar ciśnienia na tętnicy ramieniowej oraz analizę fali tętna rejestrowanej na tętnicy promieniowej z tzw. funkcji przejścia (*ang. transfer function*) [212,213]. Najważniejszym elementem w badaniu było zidentyfikowanie w zapisie centralnej fali ciśnienia punktu powrotu fali odbitej od obwodu.

Urządzenie SphygmoCor® posiada wbudowany wysokoczuły przetwornik tonometryczny Miliar do zapisu fali tętna. Pomiar PWV tym urządzeniem jest dwuetapowy: najpierw odbywa się rejestracja fali tętna na tętnicy szyjnej z jednoczasowym zapisem EKG, a następnie rejestrowana jest fala tętna na tętnicy udowej, również z jednoczasowym zapisem EKG. Zapisane elektrokardiogramy służą do synchronizacji zapisów obu fal tętna w celu wyliczenia czasu (T) opóźnienia fali tętna na tętnicy udowej w stosunku do fali tętna na tętnicy szyjnej [214]. Droga (D) pokonywana przez falę tętna umożliwia wyliczenie PWV ze wzoru:

$$PWV = D/T \text{ (m/s)}$$

Droga (D) jest tu odległością pochodzącą z wyliczenia różnicy odległości między wcięciem mostka a punktem rejestracji tętna na tętnicy udowej minus odległość od wcięcia mostka do punktu rejestracji tętna na tętnicy szyjnej [215].

3.6. Podstawowe badania biochemiczne

Uczestnicy badania na pierwszą i drugą wizytę ambulatoryjną zgłaszali się na czczo (minimum 10 godzin bez posiłku) w celu pobrania krwi (w godzinach rannych: 7.30–8.30) do badań laboratoryjnych. Próbkę krwi zostały pobrane do zestawów próżniowych Vacutainer® (Vacutainer system, BD Diagnostics, Plymouth, UK). Ponadto każdy z badanych został poproszony o dostarczenie próbki moczu (ok. 100 ml) w jałowym pojemniku ze zbiórki dobowej. Badania krwi oraz oznaczenie

mikroalbuminurii ze zbiórki dobowej zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Katedry Biochemii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Zakład Diagnostyki posiada atest Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (nr ewidencji 1045) oraz bierze udział w niezależnych systemach zewnątrz-laboratoryjnej kontroli jakości analitycznej uzyskując corocznie zaświadczenia uczestnictwa oraz certyfikaty potwierdzające wysoką jakość wyników.

Wskaźniki morfotyczne krwi obwodowej były badane przy pomocy automatycznego analizatora Sysmex XE-2100 (TOA Medical Electronics, Kobe, Japonia) i obejmowały oznaczenie wartości następujących: hematokryt (Ht), hemoglobina (Hb), erytrocyty (RBC), leukocyty (WBC), parametry krwinki czerwonej (MCV, MCH, MCHC), trombocyty (PLT) i retikulocyty (RET) [216].

Parametry biochemiczne oznaczane przy pomocy automatycznego analizatora Hitachi 917/ Modular P, Roche Diagnostics Ltd.[217] przedstawiono w tabeli 1, (Tbl. 1.), wraz z metodą oznaczenia i wartościami referencyjnymi u dorosłych).

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) obliczano z uwzględnieniem wieku, płci i poziomu kreatyniny, w oparciu o zasady zastosowane w badaniu MDRD (*ang. Modification of Diet in Renal Disease*) [218]:

Dla mężczyzn:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73m}^2\text{]} = 186 \times \text{stężenie kreatyniny [mg/ml]}^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203}$$

Dla kobiet:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73m}^2\text{]} = 186 \times \text{stężenie kreatyniny [mg/ml]}^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203} \times 0,742$$

Do podstawienia do wzoru przeliczano stężenie kreatyniny z [μmol/l] na [mg/ml], dzieląc wartość wyrażoną w [μmol/l] przez 88,4.

Tbl.1. Zbiornicze podsumowanie metodyki wykonywanych badań biochemicznych

<i>Parametr</i>	<i>Metoda</i>	<i>Analizator</i>	<i>Jednostki</i>	<i>Wartości Referencyjne</i>
Cholesterol całkowity	<i>Metoda enzymatyczna CHOD-PAP</i>	Hitachi 917 Modular P	mmol/L	3,2–5,2
Cholesterol HDL	<i>Metoda bezpośrednia enzymatyczna – kolorymetryczna wg Abell-Kendalla</i>	Hitachi 917 Modular P	mmol/L	0,9–3,0
Cholesterol LDL	<i>Wartość wyliczana wg wzoru Friedewalda</i>	Hitachi 917 Modular P	mmol/L	0,2–3,4
Triglicerydy	<i>Met. enzymatyczna, GPO – PAP</i>	Hitachi 917 Modular P	mmol/L	0,2–2,3
Kreatynina	<i>Metoda Jaffego z kompensacyjną próbą ślepą</i>	Hitachi 917 Modular P	μmol/L	45–97
Mocznik	<i>Metoda kinetyczna z ureazą i GLDH, test UV</i>	Hitachi 917 Modular P	mmol/L	1,7–8,3
Potas	<i>Metoda ISE, pośrednia</i>	Hitachi 917 Modular P	mmol/L	3,5–5,5
Sód	<i>Metoda ISE, pośrednia</i>	Hitachi 917 Modular P	mmol/L	138–147

3.7. Biochemiczne markery czynności śródbłonna

3.7.1. Oznaczenie osocznego stężenia ADMA

Stężenie ADMA w osoczu wersenianowym oznaczano metodą ELISA przy użyciu zestawu odczynników ADMA Xpress ELISA Kit firmy Immundiagnostik AG, Bensheim, Niemcy. Oznaczenie opierało się na wykorzystaniu techniki kompetycyjnej po uprzednim utworzeniu pochodnych acylowych dimetylargininy [219]. Zakres pomiarowy ADMA w stosowanym zestawie odczynników mieścił się w przedziale: 0,1 – 2,0 μmol/l, z limitem detekcji (czułość metody) wynoszącym 0,04 μmol/l. Zestaw odczynników charakteryzował się CV<7,9 dla zmienności wewnątrz serii oraz CV<10,8 pomiędzy seriami.

3.7.2. Oznaczenie osoczkowego stężenia CRP metodą wysoce-czułą

Oznaczenie stężeń białka CRP metodą wysoce-czułą wykonano z krwi żyłnej przy użyciu preparatu *CardioPhase hsCRP* przeznaczonego do ilościowej diagnostyki in vitro białka C-reaktywnego w surowicy ludzkiej lub osoczu z dodatkiem EDTA. Badania zostały wykonane na aparacie firmy Siemens BN II – nefelometr. Do oznaczenia stężeń CRP została wykorzystana metoda immunonefelometryczna, która jest obecnie rekomendowaną dla tego oznaczenia [220].

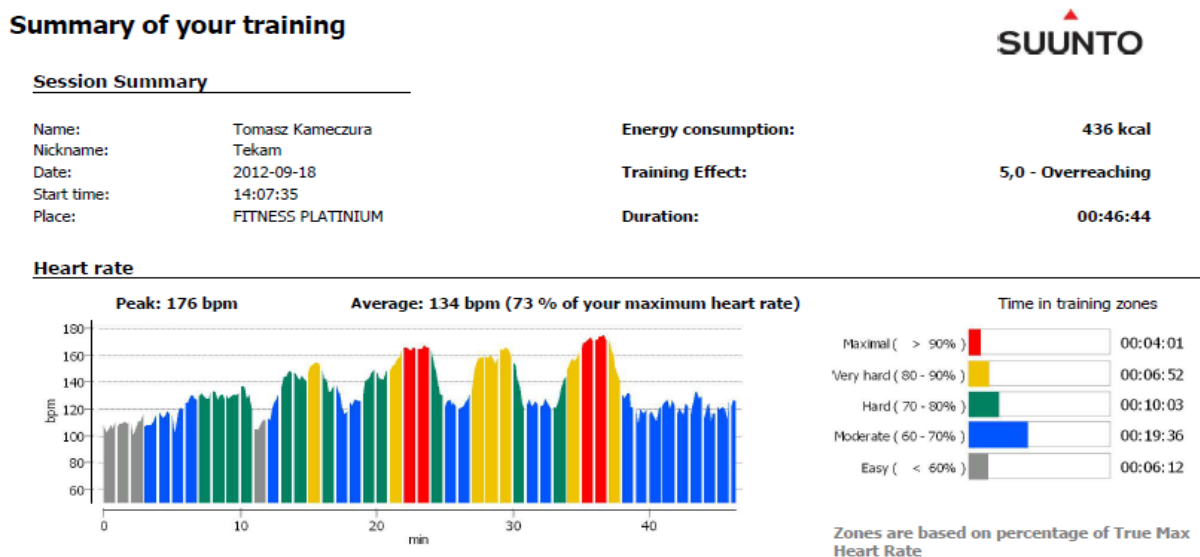
3.7.3. Oznaczenie mikroalbuminurii w dobowej zbiorce moczu

Oznaczenie stężenia albuminy w próbce moczu ze zbiórki dobowej wykonano przy użyciu odczynnika diagnostycznego *N AS ALB* (ang. *N Antiserum to Human Albumin*), wykorzystywanego do ilościowej oceny in vitro albuminy ludzkiej w moczu. Oznaczenie stężenia albuminy zostało również wykonane na urządzeniu Siemens BN II – nefelometr a metoda immunonefelometrii jest obecnie rekomendowana do tego typu oznaczeń [221].

3.8. Interwencja – trening interwałowy aerobowy

W grupie badanej, poza zaleceniami lekarskimi dotyczącymi aktywności fizycznej u chorych z nadciśnieniem tętniczym takimi samymi jak w grupie kontrolnej, został przeprowadzony 5-miesięczny praktyczny kurs treningu fizycznego, bazujący na najnowszych doniesieniach literatury medycznej [135-138,142-145,222,223]. Trening składał się z serii 40 spotkań przeprowadzonych z częstotnością 2x/tydzień. Treningi były prowadzone przez magistra rehabilitacji z wieloletnim doświadczeniem. W oparciu o najnowsze doniesienia został opracowany 50-minutowy program treningowy realizowany podczas każdego spotkania, a będący kombinacją treningu oporowego złożonego z 10-minutowej rozgrzewki (gimnastyka, jogging), 30-minutowych ćwiczeń aerobowych o charakterze interwałowym na cykloergometrze oraz 10-minutowych ćwiczeń rozluźniających. Założeniem każdej sesji treningowej, było osiągnięcie przez ćwiczącego indywidualnie obliczonej wartości tętna 80% HR max, natomiast podczas sesji regeneracyjnej, częstość akcji serca nie mogła obniżyć się poniżej wartości tętna wynoszącej 60% HR max.

Ryc.4. Przykładowy, indywidualny zapis sesji treningowej składającej się z 5 interwałów – wydruk z urządzenia monitorującego



„Peak” (176 bpm) - maksymalna osiągnięta częstość akcji serca

„Average” (134 bpm) – średnia częstość akcji serca

Energy consumption – wydatek energetyczny.

Training effect – ocena intensywności wysiłku w komputerowej 5-stopniowej skali.

Duration – czas trwania wysiłku (min).

Każdy z badanych uczestniczący w danej sesji tego samego dnia drogą elektroniczną otrzymywał podobny zapis sesji treningowej. Dzięki graficznej wizualizacji możliwe było odtworzenie każdej sesji, łącznie z odczytem długości poszczególnych zakresów podwyższonej akcji serca, wartości średniej i maksymalnej oraz zużytych kalorii (Ryc.4.).

Dzięki zastosowaniu systemu Suunto (każdy z badanych wyposażony był w licznik częstości uderzeń serca na minutę, który bezprzewodowo przysyłał bieżący stan akcji serca na centralnie znajdujący się na sali ćwiczeniowej odbiornik TV). Dzięki temu możliwy był ciągły monitoring zmęczenia każdego z badanych przez trenera oraz przez samego badanego. Technologia ta umożliwiła aplikację każdemu badanemu takiego ładunku wysiłku fizycznego, który u wszystkich ćwiczących pozwalał uzyskać ten sam stopień zmęczenia niezależnie od różnic wieku, płci i przygotowania kondycyjnego.

3.9. Wykorzystane metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy pakietu *STATISTICA 10.PL*. Zebrane dane scharakteryzowano za pomocą statystyk opisowych wyliczając średnią, odchylenie standardowe oraz wartość minimalną i maksymalną. Do porównywania dwóch grup wykorzystano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych. W przypadku niespełnienia założenia normalności zastosowano nieparametryczny odpowiednik test U Manna-Whitneya. Dla porównania zmian w czasie wykorzystano model analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami. W przypadku wystąpienia istotnych efektów przeprowadzono porównania szczegółowe zmian w czasie za pomocą testów post-hoc (test Tukeya). Wybrane wyniki zilustrowano ponadto za pomocą wykresów o typie ramek z wężami. W przypadku niespełnienia założeń normalności wykorzystano nieparametryczny odpowiednik - test Friedmana. We wszystkich analizach założenie normalności weryfikowano za pomocą testu „W” Shapiro-Wilka. Dla oceny istotności powiązań analizowanych zmiennych budowano modele regresji liniowej i wielorakiej. Oceniono zarówno istotność poszczególnych zmiennych niezależnych ($p < 0,050$), jak i dopasowanie całego modelu (współczynnik determinacji R^2). We wszystkich analizach jako istotne statystyczne przyjęto efekty, dla których poziom prawdopodobieństwa p był mniejszy od przyjętego poziomu istotności $\alpha = 0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Wyjściowa charakterystyka grupy badanej i kontrolnej

4.1.1. Wskaźniki antropometryczne i biochemiczne

Wyjściową charakterystykę grupy badanej i kontrolnej pod względem wskaźników antropometrycznych, pomiarów gabinetowych ciśnienia tętniczego i tętna spoczynkowego oraz wyników podstawowych badań biochemicznych podano w tabeli 2 (Tbl.2.).

Tbl. 2. Wyjściowa charakterystyka grupy badanej i kontrolnej – wskaźniki antropometryczne, gabinetowe pomiary ciśnienia tętniczego, badania biochemiczne

<i>Wskaźnik</i>	<i>Test</i>	<i>Grupa badana</i>	<i>Grupa kontrolna</i>	<i>p</i>
Wiek; lata (SD)	t-Student	54,87 (8,81)	54,10 (8,24)	0,7290
Wzrost; cm (SD)	t-Student	168,63 (7,32)	170,93 (6,83)	0,2134
Waga; kg (SD)	t-Student	74,00 (11,99)	74,80 (9,55)	0,7761
BMI; kg/m ² (SD)	t-Student	25,62 (2,73)	25,53 (2,13)	0,8940
WHR; (SD)	t-Student	0,60 (0,08)	0,61 (0,06)	0,7486
Czas trwania nadciśnienia tętniczego; lata (SD)	U Mann-Whitney	7,27 (2,79)	7,67 (3,0)	0,5395
SBP; mmHg (SD)	t-Student	132,80 (6,09)	131,27 (4,88)	0,2864
DBP; mmHg (SD)	t-Student	81,60 (6,23)	80,53 (3,80)	0,4270
PP; mmHg (SD)	t-Student	47,60 (4,59)	51,63 (4,29)	0,7220
Tętno; uderzenia/min (SD)	t-Student	74,50 (9,00)	73,23 (5,89)	0,5214
HCT; % (SD)	t-Student	44,84 (2,80)	45,30 (2,29)	0,4801
HGB; g/dL (SD)	t-Student	14,41 (0,68)	14,14 (1,84)	0,6927
RBC; mln/mm ³ (SD)	t-Student	4,55 (0,37)	4,52 (0,38)	0,7582
WBC; tys/mm ³ (SD)	t-Student	5,88 (1,36)	5,71 (1,41)	0,5175
PLT; tys/mm ³ (SD)	t-Student	221,83 (52,61)	218,37 (49,92)	0,9122
Kreatynina; μmol/L (SD)	t-Student	73,54 (10,11)	72,30 (7,40)	0,5902
GFR; mL/min/1.73m ² (SD)	t-Student	97,21 (8,35)	95,61 (7,79)	0,4183
Na; mmol/L (SD)	t-Student	140,73 (2,45)	141,21 (1,40)	0,3499
K; mmol/L (SD)	t-Student	4,27 (0,29)	4,31 (0,25)	0,6024
Chol.całk; mmol/L (SD)	t-Student	5,35 (0,79)	5,36 (0,95)	0,9883
HDL-chol; mmol/L (SD)	t-Student	1,35 (0,30)	1,64 (0,37)	0,0016
LDL-chol; mmol/L (SD)	t-Student	3,27 (0,85)	3,44 (1,01)	0,4758
TG; mmol/L (SD)	U Mann-Whitney	2,02 (0,91)	1,51 (0,44)	0,0166

Zmienne podano jako wartości średnie i odchylenia standardowe – SD; dla zmiennych o rozkładach normalnych zastosowano test t-Studenta, dla pozostałych zastosowano test nieparametryczny (test U Mann-Whitney). Objaśnienia skrótów: BMI – wskaźnik masy ciała, WHR – wskaźnik talia/biodra, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych, PP – ciśnienie tętna w pomiarach gabinetowych, HCT – hematokryt, HGB – hemoglobina, RBC – krwinki czerwone, WBC – krwinki białe, PLT – płytki krwi, GFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego, Na – osoczowe stężenie sodu, K – osoczowe stężenie potasu, Chol.całk – osoczowe stężenie cholesterolu całkowitego, HDL-chol – osoczowe stężenie cholesterolu HDL, LDL-chol – osoczowe stężenie cholesterolu LDL, TG – osoczowe stężenie triglicerydów

Grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie pod względem wieku, wzrostu, wskaźnika masy ciała (BMI), wskaźnika talia-biodra (WHR), czasu trwania nadciśnienia, wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pomiarach gabinetowych, jak również ciśnienia tętna i spoczynkowej wartości częstości akcji serca. Istotnych różnic między grupą badaną i kontrolną nie stwierdzono również w zakresie wyników badania morfologii krwi obwodowej, tzn.: hematokrytu, hemoglobiny, liczby erytrocytów, leukocytów i trombocytów w jednostce objętości. Istotnych różnic nie stwierdzono również dla: osoczonego stężenia kreatyniny, sodu i potasu. Wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) obliczona wg wzoru MDRD (*ang. Modified Diet in Renal Disease*) [218] nie różniła się istotnie między grupą badaną i kontrolną. Wszystkie omówione powyżej parametry biochemiczne dla poszczególnych pacjentów w grupie badanej i kontrolnej mieściły się w zakresie normy. W zakresie wskaźników lipidowych osocza grupy badana i kontrolna nie różniły się istotnie stężeniami cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Obserwowano natomiast istotną różnicę w zakresie początkowego stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) i triglicerydów (TG) między grupą badaną i kontrolną. Średnia wartość osoczonego stężenia HDL w grupie badanej ($1,35 \pm 0,3$ mmol/l) była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej ($1,64 \pm 0,37$ mmol/l), ($p=0,0016$), (Tbl.2.). Średnia wartość osoczonego stężenia triglicerydów w grupie badanej ($2,02 \pm 0,91$ mmol/l) była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej ($1,51 \pm 0,44$ mmol/l), ($p=0,0166$), (Tbl.2.).

4.1.2. Wskaźniki sztywności tętnic i ciśnienia centralne

Porównanie grupy badanej i kontrolnej na wizycie początkowej (przed rozpoczęciem treningu interwałowego) w zakresie wskaźników sztywności tętnic, tzn. wartości pomiarów szyjno-udowej prędkości fali tętna zmierzonych urządzeniami Complior® i SphygmoCor®, a także wskaźników pochodzących z tonometrii aplanacyjnej, tzn. centralnego ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i ciśnienia tętna oraz centralnego i obwodowego wskaźnika wzmocnienia podano w tabeli 3 (Tbl.3.).

Grupa badana i kontrolna na wizycie początkowej przed rozpoczęciem cyklu treningowego nie różniły się istotnie pod względem szyjno-udowej prędkości fali tętna (PWV) zmierzonej zarówno urządzeniem Complior® jak i SphygmoCor®. Spośród wskaźników pochodzących z tonometrii aplanacyjnej wykonanej urządzeniem

SpygmoCor® nie obserwowano istotnych różnic w zakresie centralnego i obwodowego wskaźnika wzmocnienia między grupą badaną i kontrolną na wizycie początkowej. Ciśnienia centralne skurczowe, rozkurczowe oraz ciśnienie tętna w grupie badanej i kontrolnej na wizycie początkowej również nie różniły się istotnie (Tbl.3.).

Tbl. 3. Wyjściowa charakterystyka grupy badanej i kontrolnej – wskaźniki sztywności tętnic zmierzone urządzeniem SphygmoCor® i Complior®

<i>Wskaźnik/grupa</i>	<i>Test</i>	<i>Grupa badana</i>	<i>Grupa kontrolna</i>	<i>p</i>
PWV SphygmoCor®; m/s (SD)	t-Student	8,37 (1,03)	8,08 (1,17)	0,7119
PWV Complior®; m/s (SD)	t-Student	10,30 (1,18)	10,18 (1,23)	0,3075
AIx-c; % (SD)	t-Student	31,97 (10,9)	27,23 (9,57)	0,0792
AIx-o; % (SD)	t-Student	30,00 (14,48)	28,10 (11,42)	0,5548
SBP-c; mmHg (SD)	t-Student	131,13 (13,47)	126,10 (12,91)	0,1449
DBP-c; mmHg (SD)	t-Student	86,93 (12,39)	83,47 (9,64)	0,2313
PP-c; mmHg (SD)	t-Student	44,26 (9,0)	42,30 (8,67)	0,3924

Zmienne podano jako wartości średnie i odchylenia standardowe (SD). Objasnienia skrótów: PWV – sztywno-udowa prędkość fali tętna, AIx-c – centralny wskaźnik wzmocnienia fali, AIx-o – obwodowy wskaźnik wzmocnienia fali, SBP-c – centralne skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP-c – centralne rozkurczowe ciśnienie tętnicze, PP-c – centralne ciśnienie tętna.

4.1.3. Wskaźniki biochemiczne oceny czynności śródbłonna

Porównanie grupy badanej i kontrolnej pod względem biochemicznych markerów czynności śródbłonna przedstawiono w tabeli 4 (Tbl.4.).

Tbl. 4. Wyjściowa charakterystyka grupy badanej i kontrolnej – biochemiczne markery czynności śródbłonna naczyniowego

<i>Wskaźnik/grupa</i>	<i>Test</i>	<i>Grupa Badana</i>	<i>Grupa Kontrolna</i>	<i>p</i>
ADMA (μmol/L)(SD)	t-Student	0,773 (0,11)	0,694 (0,1)	0,0061
hs-CRP (mg/L)(SD)	U Mann-Whitney	2,88 (3,32)	3,18 (2,56)	0,1691
MA (mg/24h)(SD)	U Mann-Whitney	14,31 (10,20)	12,42 (5,63)	0,2201

Zmienne podano jako wartości średnie (SD). Objasnienia skrótów: ADMA – osoczowe stężenie asymetrycznej dimetylargininy, hs-CRP – osoczowe stężenie białka C oznaczone metodą wysoce-selektywną, MA – mikroalbuminuria ze zbiórki dobowej moczu.

Grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie pod względem średniej wartości osoczowego stężenia białka C-reaktywnego oznaczonego metodą wysoko-czułą (hs-CRP), oraz wartości mikroalbuminurii ze zbiórki dobowej moczu (MA). Różnicę w wartościach wyjściowych zanotowano dla stężeń osoczowych asymetrycznej

dimetyloargininy (ADMA), która była istotnie wyższa w grupie badanej ($0,773 \pm 0,11 \mu\text{mol/L}$) niż w grupie kontrolnej ($0,694 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$), ($p=0,0061$). Rozkład zmiennej stężenia dimetylargininy był normalny w grupach badanej i kontrolnej, natomiast w przypadku hs-CRP i MA nie. W związku z tym wykorzystano test nieparametryczny U Mann-Whitney.

4.2. Efekty obserwowane jako skutek treningu interwałowego – porównanie grupy badanej i kontrolnej – analiza wariancji

4.2.1. Wyniki kontroli ciśnienia tętniczego gabinetowego, tętna spoczynkowego i wskaźnika masy ciała

Analizie poddano wskaźniki ciśnienia gabinetowego skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) oraz wskaźnik masy ciała (BMI) i tętno spoczynkowe (HR), które potencjalnie mogły się zmienić w skutek prowadzonego w grupie badanej treningu fizycznego. W analizie wariancji dla powtarzanych pomiarów zbadano istotność różnicy między grupą badaną i kontrolną na wizycie pierwszej (W1), a także na wizycie drugiej (W2) – końcowej, oraz różnicę między wizytami pierwszą (W1) i drugą (W2) wewnątrz każdej grupy. Wyniki przedstawiono w tabeli 5 (Tbl.5.).

Wyjściowo na wizycie W1 grupy badana i kontrolna nie różniły się istotnie wysokością ciśnienia skurczowego ($p_1=0,8731$) i rozkurczowego ($p_1=0,3687$) zmierzonego w gabinecie lekarskim. Efektem prowadzonego treningu interwałowego po 5 miesiącach na wizycie W2 był istotny spadek ciśnienia skurczowego ($p_3=0,0001$, Tbl.5.) i rozkurczowego ($p_3=0,0001$, Tbl.5.) w grupie badanej (Ryc.5 i Ryc.6.).

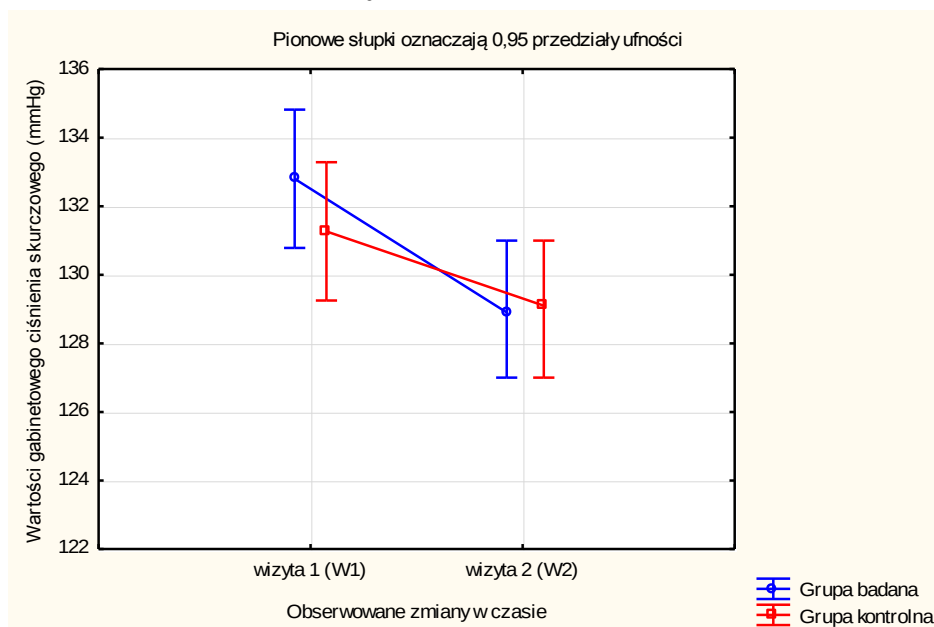
W grupie kontrolnej, w której nie prowadzono treningu interwałowego, ciśnienie skurczowe ($p_4=0,4721$), ani rozkurczowe ($p_4=0,8544$) nie zmieniły się istotnie pomiędzy wizytami W1 i W2 (Tbl.3., Ryc.5., Ryc.6.).

Tbl.5. Analiza wariancji dla zmiennych: ciśnienie tętnicze gabinetowe, tętno spoczynkowe i wskaźnik masy ciała dla grupy badanej i kontrolnej na wizycie początkowej i końcowej

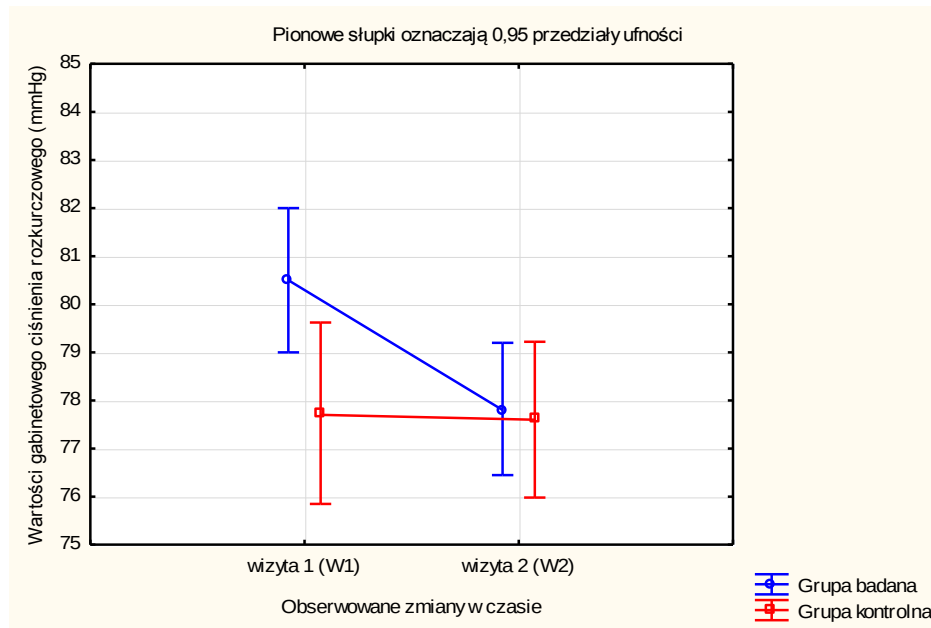
Zmienna	Wizyta	Grupa badana	Grupa kontrolna	p1	p2	p3	p4
SBP (mmHg)(SD)	W1	132,8 (6,1)	131,3 (5,8)	0,8731	0,8879	0,0001	0,4721
	W2	128,9 (5,9)	129,1(5,0)				
DBP (mmHg)(SD)	W1	80,5 (4,1)	77,7 (4,1)	0,3687	0,7730	0,0001	0,8544
	W2	77,8 (2,3)	77,6 (3,0)				
Tętno spoczynkowe (uderzenia/minutę)(SD)	W1	74,50(9,00)	73,23 (5,89)	0,5214	0,0334	0,0001	0,9271
	W2	69,2 (6,39)	73,7 (8,14)				
BMI (kg/m ²)(SD)	W1	25,62(2,73)	25,53 (2,13)	0,8940	0,9531	0,0001	0,7260
	W2	25,39(2,39)	25,68 (2,84)				

Zmienne podano jako wartości średnie (SD). Objaśnienia skrótów: W1-wizyta początkowa, W2-wizyta końcowa, SBP – gabinetowe ciśnienie skurczowe, DBP – gabinetowe ciśnienie rozkurczowe, BMI – wskaźnik masy ciała, p1- poziom istotności dla różnicy między grupą ćwiczącą i niećwiczącą na wizycie W1. p2 – poziom istotności dla różnicy między grupą ćwiczącą i niećwiczącą na wizycie W2. p3 – poziom istotności dla różnicy między wizytą W1 a wizytą W2 dla grupy ćwiczącej. p4 – poziom istotności dla różnicy między wizytą W1 a wizytą W2 dla grupy niećwiczącej.

Ryc.5. Gabinetowe ciśnienie skurczowe

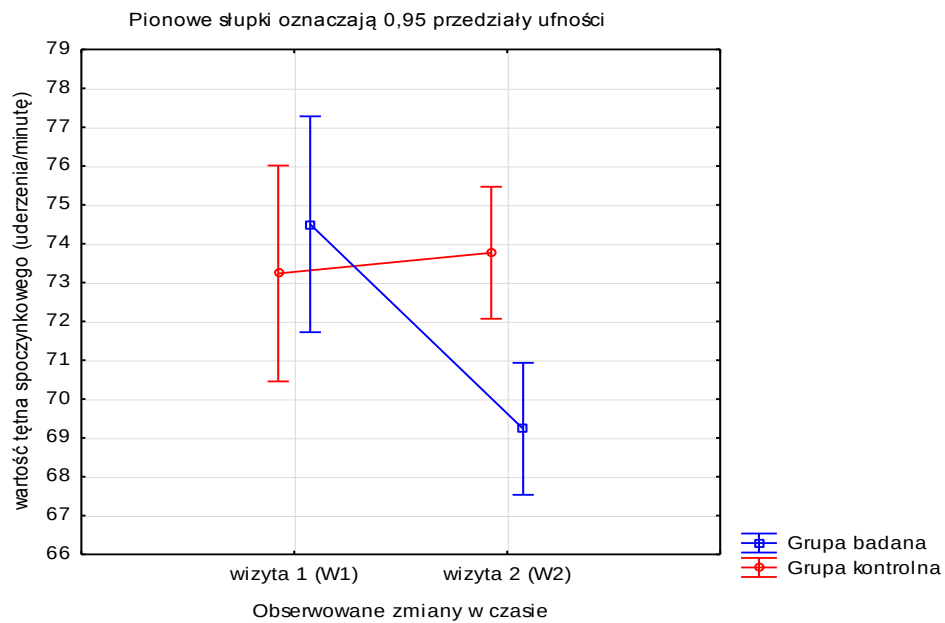


Ryc.6. Gabinetowe ciśnienie rozkurczowe



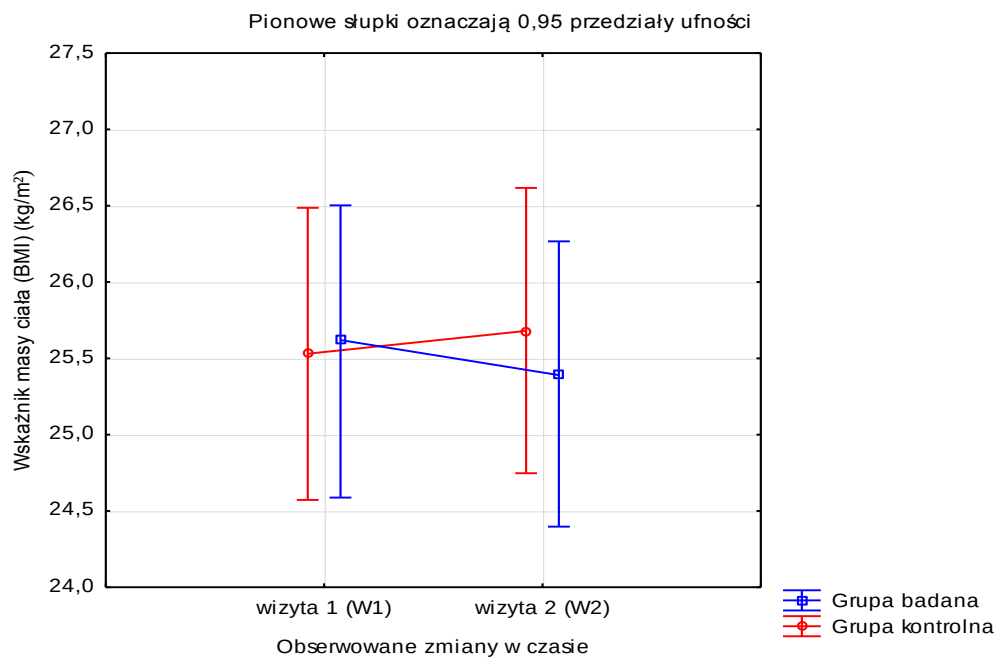
Grupa badana i kontrolna nie różniły się na wizycie W1 tętnem spoczynkowym ($p_1=0,5214$), ani wskaźnikiem masy ciała ($p=0,8940$), (Tb1.5.). W grupie badanej po 5-miesięcznym cyklu treningu interwałowego obserwowano istotny spadek tętna spoczynkowego w stosunku do wizyty początkowej ($p_3=0,0001$, Tb1.5.). W grupie kontrolnej tętno spoczynkowe nie uległo zmianie pomiędzy wizytami W1 i W2 ($p_4=0,9271$, Tb1.5.). Grupy badana i kontrolna na wizycie końcowej (W2) istotnie różniły się tętnem spoczynkowym, które było niższe w grupie badanej ($p_2=0,0334$). Zachowanie się tętna spoczynkowego ilustruje rycina 7 (Ryc.7.).

Ryc.7. Tętno spoczynkowe



Wskaźnik masy ciała w grupie badanej po 5 miesiącach treningu uległ istotnemu obniżeniu ($p_3=0,0001$, Tbl.5.). Efektu tego nie obserwowano w grupie kontrolnej ($p_4=0,7260$, Tbl.5.). Różnica między grupami badaną i kontrolną na wizycie końcowej nie była jednak istotna ($p_2=0,9531$, Tbl.5.). Zmiany w zakresie wskaźnika masy ciała ilustruje rycina 8 (Ryc.8.).

Ryc.8. Wskaźnik masy ciała (BMI)



4.2.2. Wyniki kontroli wskaźników lipidowych osocza

Przeprowadzono analizę wariancji dla zmiany w czasie wskaźników lipidowych w grupie badanej i kontrolnej ze względu na potencjalny wpływ treningu fizycznego na te parametry znany z doniesień w piśmiennictwie (Tb1.6.). Nie poddawano natomiast takiej analizie podstawowych parametrów laboratoryjnych, takich jak morfologia krwi, stężenie sodu, potasu, kreatyniny oraz glikemii w grupie w całości wolnej od cukrzycy i zaburzeń metabolizmu węglowodanów.

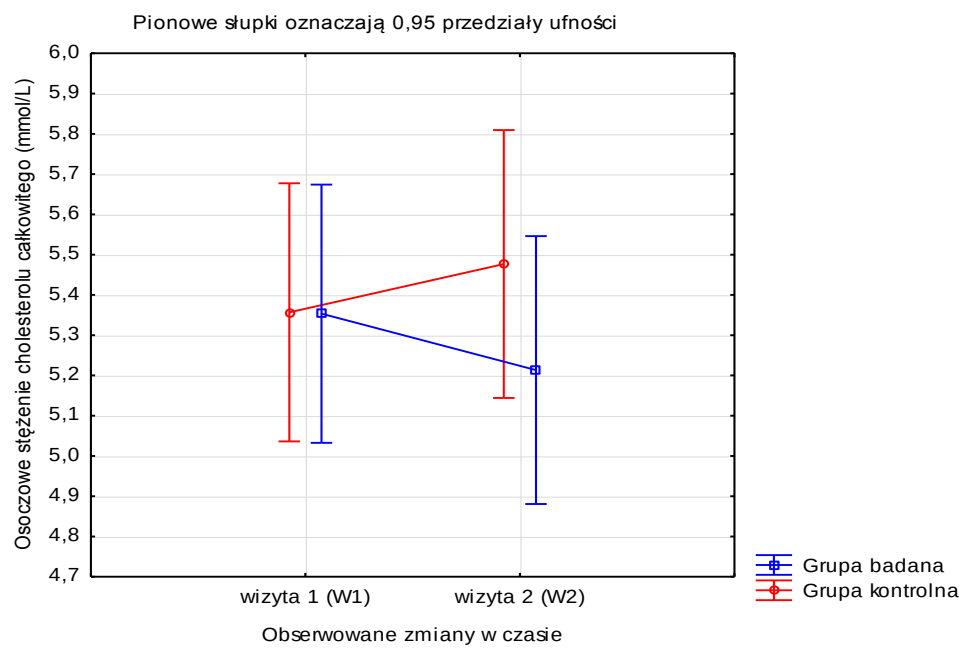
Tb1.6. Analiza wariancji dla zmiennych: wskaźniki lipidowe osocza dla grupy badanej i kontrolnej na wizycie początkowej i końcowej

Zmienna/grupa	Wizyta	Grupa badana	Grupa kontrolna	p1	p2	p3	p4
Chol.całk (mmol/L)(SD)	W1	5,35(0,79)	5,36(0,95)	0,9883	0,2591	0,0001	0,1048
	W2	5,21(0,63)	5,43(0,75)				
HDL-chol (mmol/L)(SD)	W1	1,35(0,30)	1,64(0,37)	0,0093	0,9992	0,0001	0,8956
	W2	1,60(0,35)	1,61(0,41)				
LDL-chol (mmol/L)(SD)	W1	3,27(0,85)	3,44(1,01)	0,8956	0,6703	0,0001	0,9999
	W2	2,82(0,71)	3,44(0,86)				
TG (mmol/L)(SD)	W1	2,01(0,91)	1,51(0,44)	0,0466	0,3648	0,0302	0,9619
	W2	1,81(0,86)	1,48(0,73)				

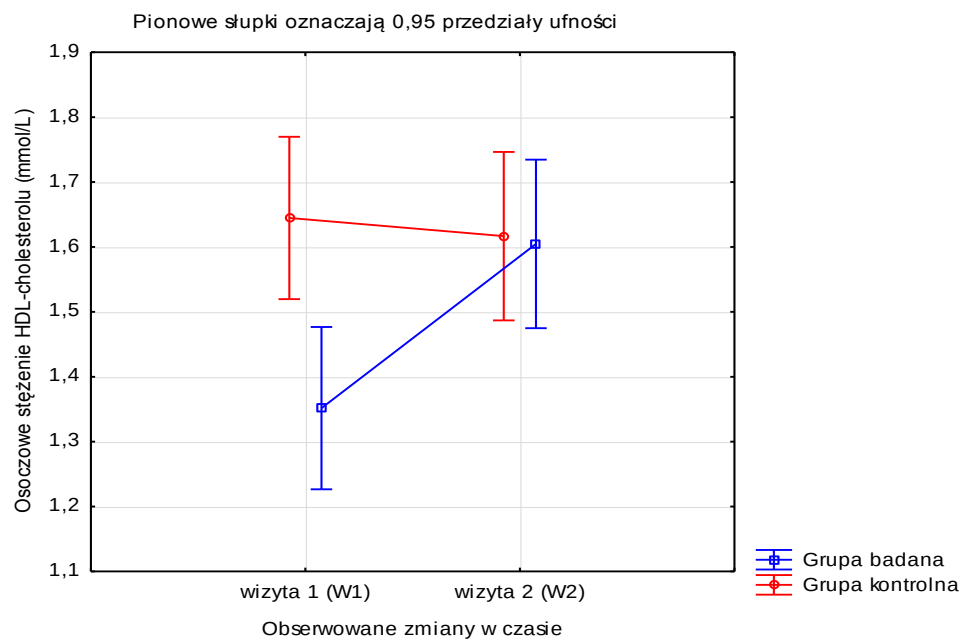
Zmienne podano jako wartości średnie (SD). Objasnienia skrótów: Chol. całkowitego, HDL-chol – poziom cholesterolu HDL, LDL-chol – poziom cholesterolu LDL, TG – triglicerydy. p1- poziom istotności dla różnicy między grupą ćwiczącą i niećwiczącą na wizycie W1. p2 – poziom istotności dla różnicy między grupą ćwiczącą i niećwiczącą na wizycie W2. p3 – poziom istotności dla różnicy między wizytą W1 a wizytą W2 dla grupy ćwiczącej. p4 – poziom istotności dla różnicy między wizytą W1 a wizytą W2 dla grupy niećwiczącej.

Wskutek zastosowanej interwencji pod postacią treningu interwałowego zaobserwowaliśmy w grupie badanej obniżenie się stężenia cholesterolu całkowitego z $5,35 \pm 0,79$ mmol/L do $5,21 \pm 0,63$ mmol/L ($p_3=0,0001$, Tb1.6., Ryc.9.). W tej samej grupie po zakończonym programie treningowym zanotowano istotny wzrost osoczkowego stężenia HDL z $1,35 \pm 0,3$ mmol/L do $1,60 \pm 0,35$ mmol/L ($p_3=0,0001$, Tb1.6., Ryc.10.) oraz obniżenie się stężenia LDL-cholesterolu z $3,27 \pm 0,85$ mmol/L do $2,82 \pm 0,71$ mmol/L ($p_3=0,0001$, Tb1.6., Ryc.11.). Także stężenie triglicerydów obniżyło się u ćwiczących z $2,01 \pm 0,91$ mmol/L do $1,81 \pm 0,86$ mmol/L ($p_3=0,0302$, Tb1.6., Ryc.12.). W grupie kontrolnej niepoddawanej treningowi interwałowemu nie zaszły żadne istotne zmiany w parametrach lipidowych osocza (wszystkie p_4 powyżej 0,05, Tb1.6.).

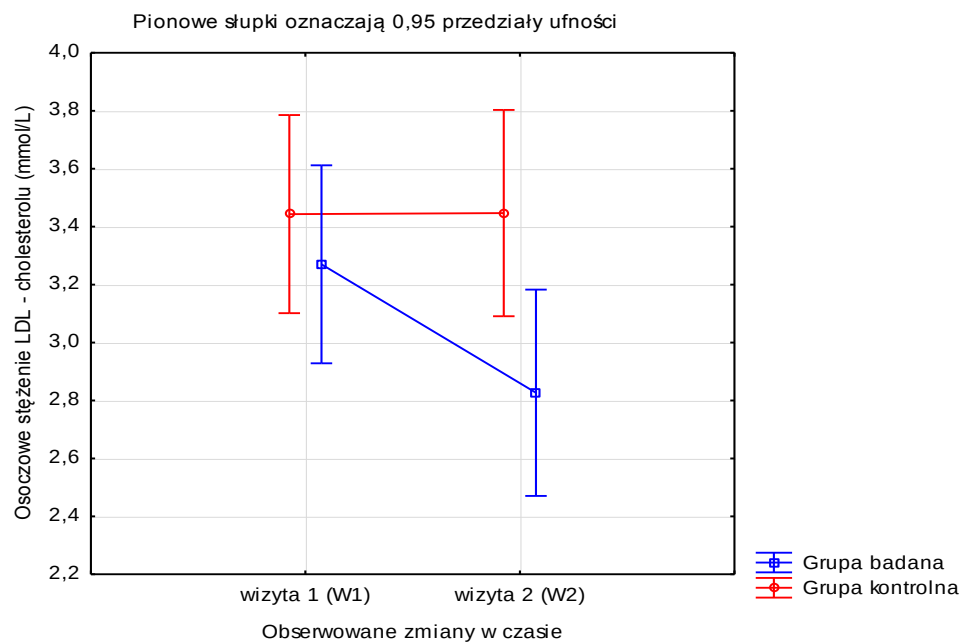
Ryc.9. Osoczowe stężenie cholesterolu całkowitego



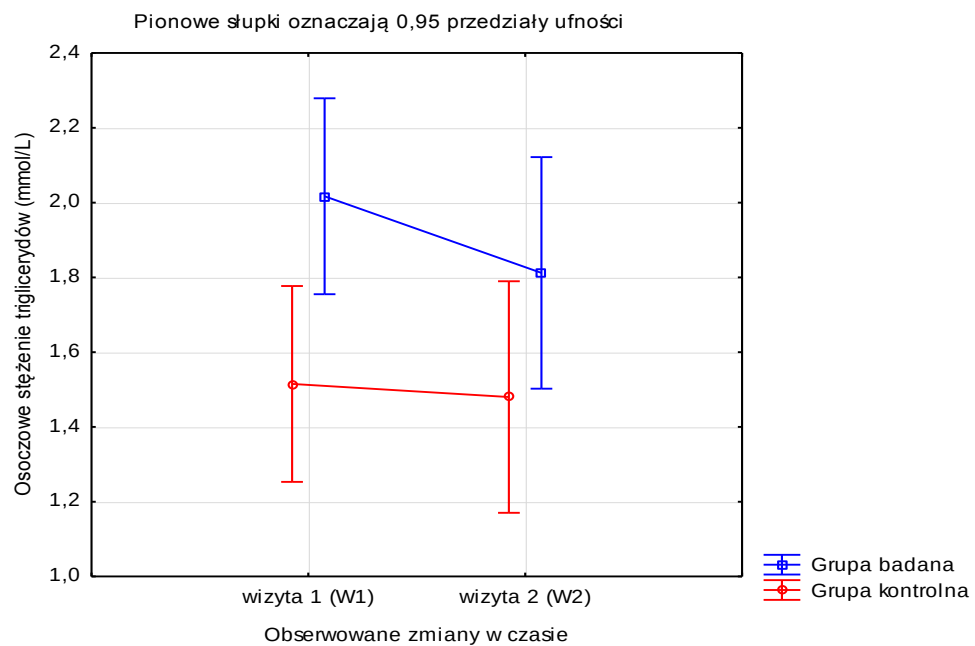
Ryc.10. Osoczowe stężenie HDL-cholesterolu



Ryc.11. Osoczowe stężenie LDL-cholesterolu



Ryc.12. Osoczowe stężenie triglicerydów



4.2.3. Wyniki kontroli szyjno-udowej prędkości fali tętna i wskaźników tonometrii aplanacyjnej

Poddano analizie wariancji zmiany w czasie szyjno-udowej prędkości fali tętna i wskaźników tonometrii aplanacyjnej tabela 7 (Tbl.7.).

Tbl. 7. Analiza wariancji dla zmiennych: PWV Complior®, PWV SphygmoCor® oraz wskaźników uzyskanych z tonometrii aplanacyjnej urządzeniem SphygmoCor® dla grupy badanej i kontrolnej na wizycie początkowej i końcowej

Zmienna/grupa	Wizyta	Grupa badana	Grupa kontrolna	p1	p2	p3	p4
PWV Complior® (m/s)(SD)	W1	10,30(1,18)	10,18 (1,23)	0,9291	0,0418	0,0001	0,7645
	W2	9,26 (1,11)	10,03 (1,21)				
PWV SphygmoCor® (m/s)(SD)	W1	8,37 (1,03)	8,08 (1,17)	0,2170	0,2311	0,0001	0,7610
	W2	7,48 (0,97)	7,96 (1,08)				
SBP centr. (mmHg)(SD)	W1	131,13(13,47)	126,1(12,91)	0,1449	0,9999	0,0058	0,8178
	W2	124,70(12,73)	124,47(13,11)				
DBP centr. (mmHg)(SD)	W1	86,93 (12,39)	83,47 (9,64)	0,2313	0,0475	0,2228	0,1049
	W2	84,43 (11,05)	80,96 (10,75)				
PP centr. (mmHg)(SD)	W1	44,26 (9,0)	42,3 (8,67)	0,3924	0,4825	0,0358	0,8380
	W2	40,26 (8,61)	43,50 (9,02)				
AIx centr. (%)(SD)	W1	31,97 (10,9)	27,23 (9,57)	0,0792	0,9964	0,0397	0,9999
	W2	26,53 (9,61)	27,13 (10,06)				
AIx obw. (%)(SD)	W1	30,00 (14,48)	28,10 (11,42)	0,5548	0,1953	0,0004	0,9999
	W2	22,07 (12,95)	28,03 (12,77)				

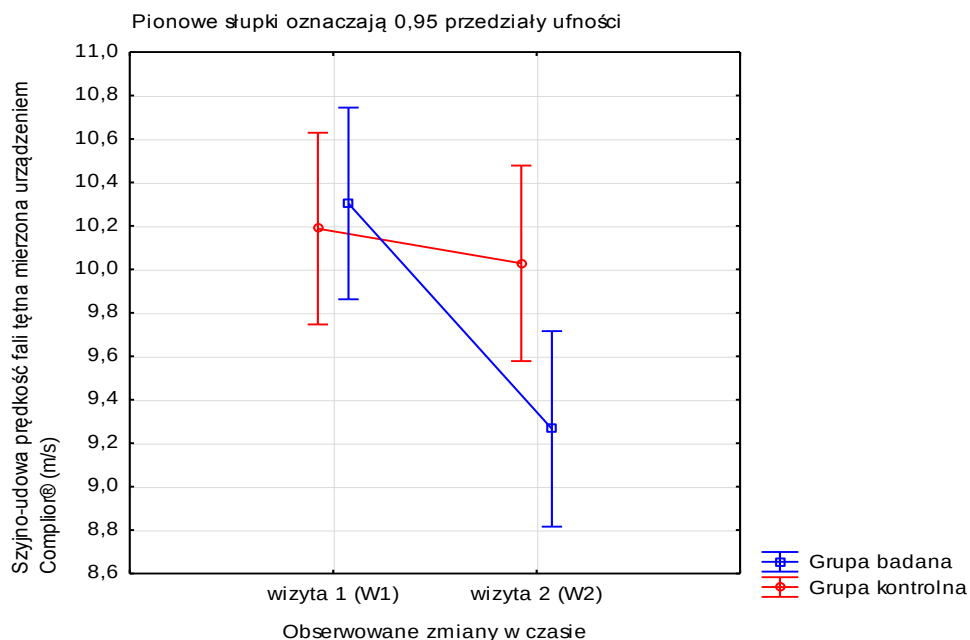
Zmienne podano jako wartości średnie (SD). Objasnienia skrótów: PWV – szyjno-udowa prędkość fali tętna, SBP centr – skurczowe centralne ciśnienie krwi, DBP centr – rozkurczowe centralne ciśnienie krwi, PP – centralne ciśnienie pulsu, AIx centr – centralny wskaźnik wzmocnienia fali, AIx obw – obwodowy wskaźnik wzmocnienia fali. p1- poziom istotności dla różnicy między grupą ćwiczącą i niećwiczącą na wizycie W1. p2 – poziom istotności dla różnicy między grupą ćwiczącą i niećwiczącą na wizycie W2. p3 – poziom istotności dla różnicy między wizytą W1 a wizytą W2 dla grupy ćwiczącej. p4 – poziom istotności dla różnicy między wizytą W1 a wizytą W2 dla grupy niećwiczącej.

W zakresie wskaźników sztywności tętnic badanych dwoma urządzeniami Complior® i SphygmoCor® stwierdzono istotne zmniejszenie się szyjno-udowej prędkości fali tętna zmierzonej urządzeniem Complior® w grupie badanej z wyjściowej wartości ($10,30 \pm 1,18$ m/s) do wartości ($9,26 \pm 1,11$ m/s), ($p_3=0,0001$, Tbl.7.).

W grupie kontrolnej, w której nie prowadzono treningu interwałowego, nie obserwowano zmniejszenia wartości PWV mierzonej urządzeniem Complior® ($p_4=0,7645$, Tbl.7.).

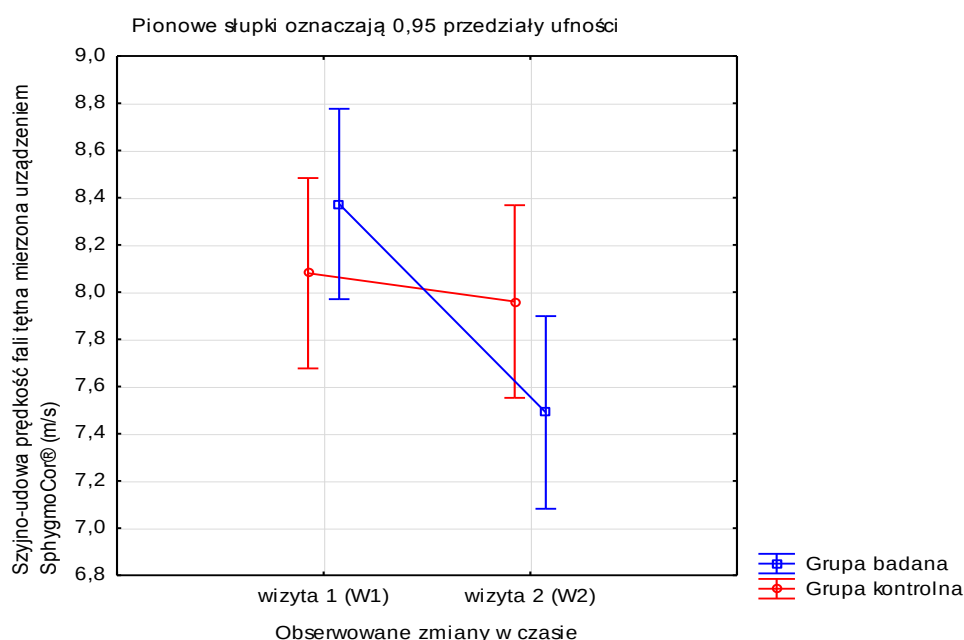
O ile wyjściowo grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie pod względem tego parametru ($p_1=0,9291$, Tbl.7.), to na wizycie końcowej PWV Complior® był istotnie niższy w grupie badanej niż kontrolnej ($p_2=0,0418$, Tbl.7., Ryc.13.).

Ryc.13. Szyjno-udowa prędkość fali tętna mierzona urządzeniem Complior®



Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie szyjno-udowej prędkości fali tętna wykonanych urządzeniem SphygmoCor® – na wizycie W1 ($p_1=0,2170$, Tbl.7.), natomiast na wizycie W2 stwierdzono istotną różnicę pomiędzy wartościami PWV dla obu grup ($p_2=0,0001$, Tbl.7, Ryc.14.). Było to skutkiem istotnego obniżenia się PWV SphygmoCor® w grupie badanej między wizytami W1, a W2 ($8,37 \pm 1,03 \text{ m/s}$ vs. $7,48 \pm 0,97 \text{ m/s}$, $p_3=0,0001$, Tbl.7., Ryc.14.).

Ryc.14. Szyjno-udowa prędkość fali tętna mierzona urządzeniem SphygmoCor®



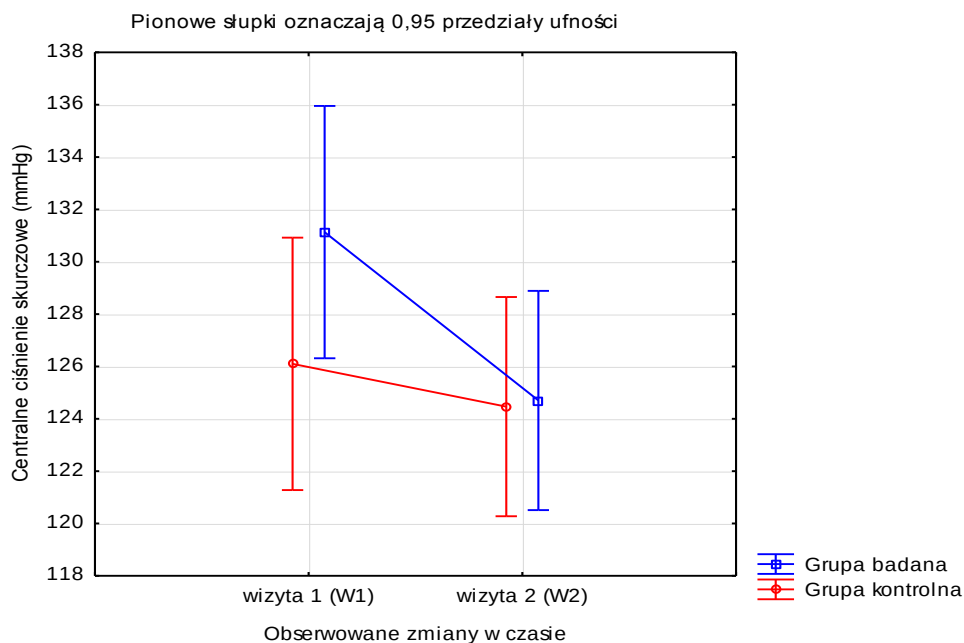
Grupy badana i kontrolna nie różniły się istotnie na wizycie początkowej pod względem wskaźników tonometrii aplanacyjnej, to znaczy: centralnego ciśnienia skurczowego (SBP centr), ($p_1=0,1449$), centralnego ciśnienia rozkurczowego (DBP centr), ($p_1=0,2313$), ciśnienia tętna (PP), ($p_1=0,3924$), centralnego wskaźnika wzmocnienia fali tętna (AIx centr), ($p_1=0,0792$) oraz obwodowego wskaźnika wzmocnienia fali (AIx obw), ($p_1=0,5548$), (Tbł.7.).

W grupie badanej stwierdzono spadek wartości centralnego SBP między wizytami W1 i W2, czyli po przeprowadzonej serii treningów z wartości $131,13 \pm 13,47$ mmHg do $124,7 \pm 12,73$ mmHg ($p_3=0,0058$), (Tbł.7., Ryc.15.). Centralne ciśnienie rozkurczowe w tej grupie nie zmieniło się w skutek prowadzonego treningu ($p_3=0,2228$), natomiast istotnie obniżyło się centralne ciśnienie tętna z $44,26 \pm 9,0$ mmHg na wizycie W1 do $40,26 \pm 8,6$ mmHg na wizycie W2 ($p_3=0,0358$, Tbł.7., Ryc.17.).

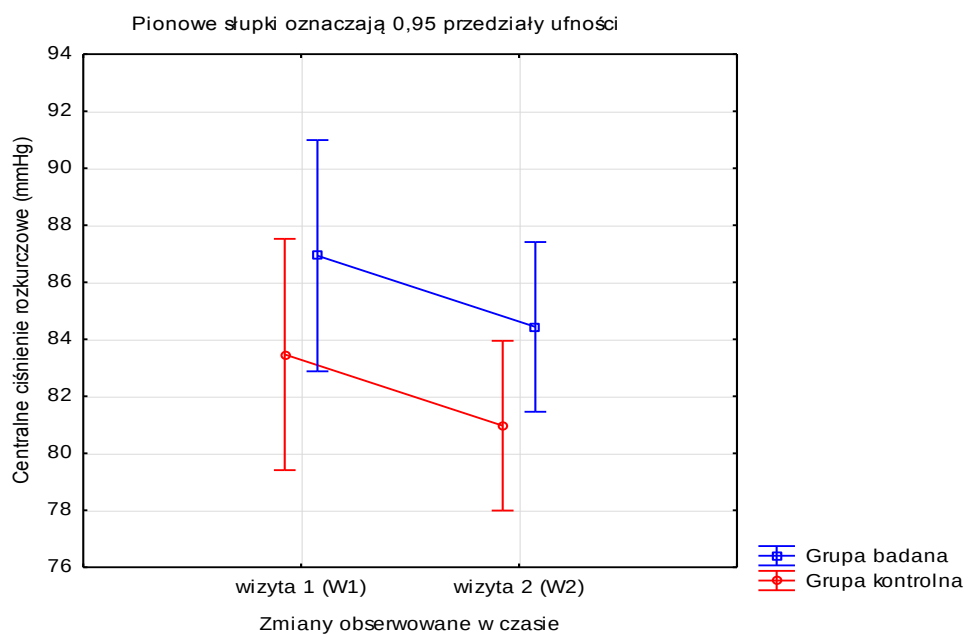
W grupie kontrolnej nie obserwowano zmian, centralnego ciśnienia skurczowego ($p_4=0,8178$), centralnego ciśnienia rozkurczowego ($p_4=0,1049$), ani centralnego ciśnienia tętna ($p_4=0,8380$) między wizytami początkową i końcową W1 i W2. Różnice między grupami badaną i kontrolną na wizycie końcowej W2 nie były jednak istotne, ani dla centralnego ciśnienia skurczowego ($p_2=0,9999$), ani dla centralnego PP ($p_2=0,4825$). Na granicy istotności można jedynie stwierdzić, że na

wizycie końcowej rozkurczowe ciśnienia centralne w grupie kontrolnej $80,96 \pm 10,75$ mmHg były niższe niż w grupie badanej (ćwiczącej) $84,43 \pm 11,05$ mmHg ($p=0,0475$, Tbl.7., Ryc.16.).

Ryc.15. Centralne ciśnienie skurczowe

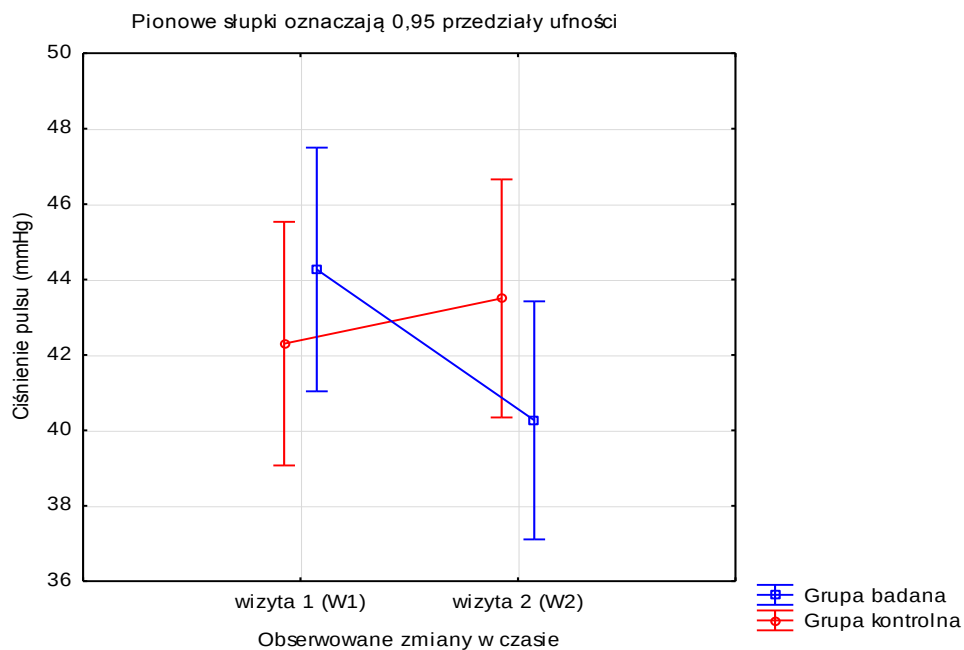


Ryc.16. Centralne ciśnienie rozkurczowe

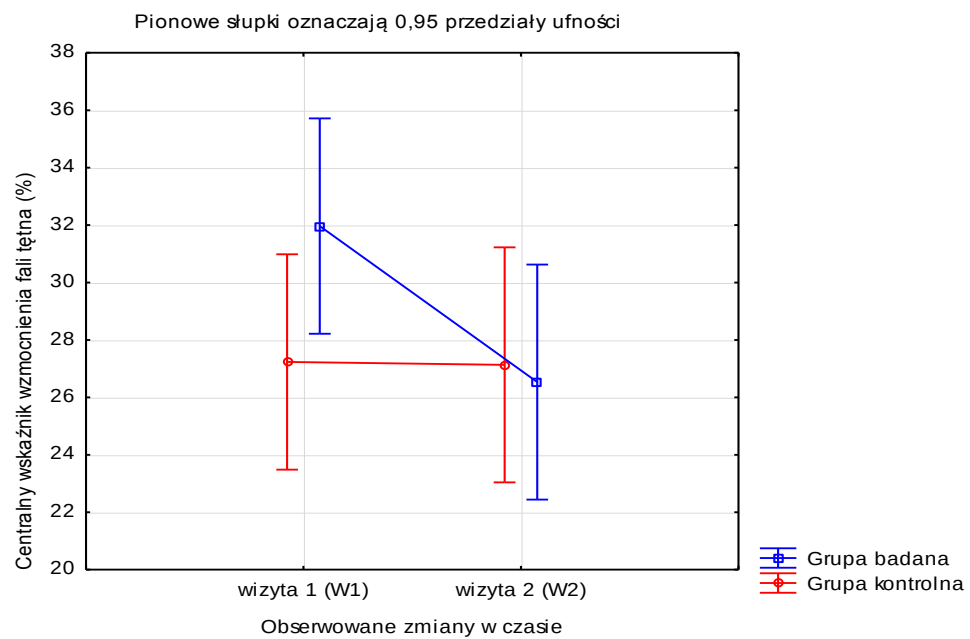


Stwierdzono także istotną różnicę wartości centralnego wskaźnika wzmocnienia fali tętna ($p=0,0397$), (Tbl.7., Ryc.18.) oraz obwodowego wskaźnika wzmocnienia fali tętna w grupie badanej ($p=0,0004$), (Tbl.7., Ryc.19.) pomiędzy wizytami W1 i W2.

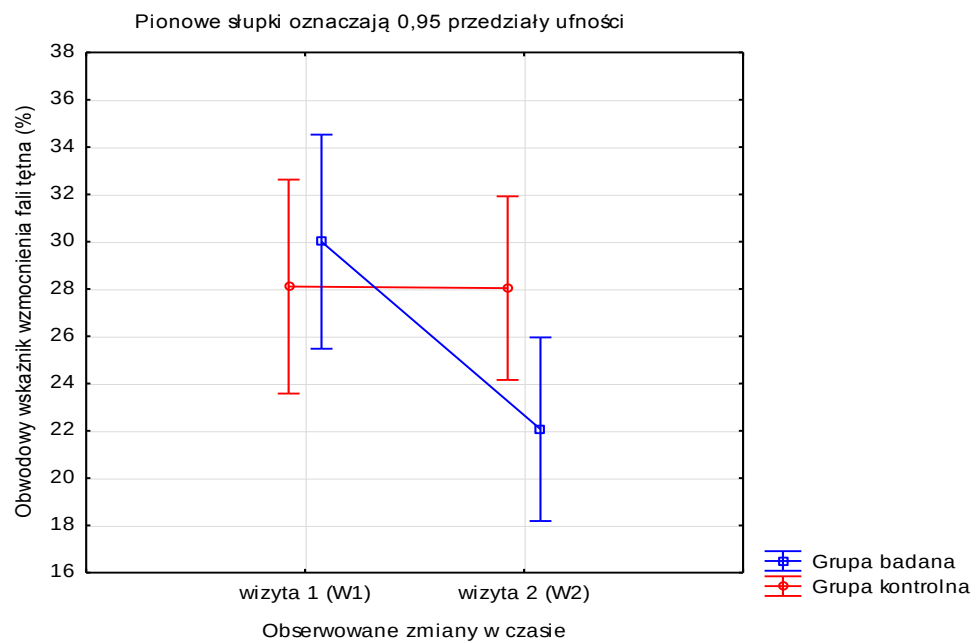
Ryc.17. Centralne ciśnienie tętna



Ryc.18. Centralny wskaźnik wzmocnienia fali tętna



Ryc.19. Obwodowy wskaźnik wzmocnienia fali tętna



4.2.4. Wyniki kontroli biochemicznych wskaźników czynności śródbłonka naczyniowego

Analizę wariancji dla biochemicznych wskaźników czynności śródbłonka przedstawiono w tabeli 8 (Tbl.8.).

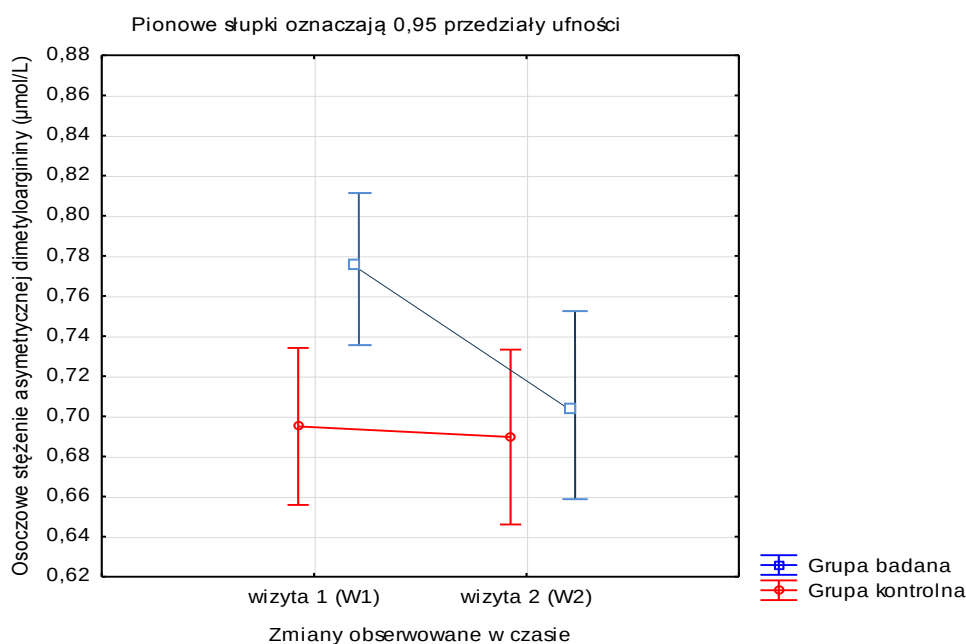
Tbl.8. Analiza wariancji dla zmiennych: biochemiczne wskaźniki czynności śródbłonka naczyniowego dla grupy badanej i kontrolnej na wizycie początkowej i końcowej

Zmienna/grupa	Wizyta	Grupa badana	Grupa kontrolna	p1	p2	p3	p4
ADMA (umol/L)(SD)	W1	0,773(0,11)	0,694(0,1)	0,0416	0,8131	0,0211	0,9947
	W2	0,701(1,05)	0,689(0,98)				
hs – CRP (mg/L)(SD)	W1	2,88(3,32)	3,18(2,56)	0,9489	0,4600	0,4742	0,0533
	W2	2,32(2,91)	3,93(3,01)				
MA (mg/24h)(SD)	W1	14,27(10,20)	12,42(5,63)	0,7901	0,8734	0,2542	0,2542
	W2	11,87(7,27)	12,71(4,83)				

Zmienne podano jako wartości średnie (SD). Objasnienia skrótów: ADMA – osoczone stężenie asymetrycznej dimetyloargininy, hs-CRP – osoczone stężenie wysoce selektywnego białka CRP, MA – stężenie albuminy w moczu ze zbiórki dobowej. p1- poziom istotności dla różnicy między grupą ćwiczącą i niećwiczącą na wizycie W1. p2 – poziom istotności dla różnicy między grupą ćwiczącą i niećwiczącą na wizycie W2. p3 – poziom istotności dla różnicy między wizytą W1 a wizytą W2 dla grupy ćwiczącej. p4 – poziom istotności dla różnicy między wizytą W1 a wizytą W2 dla grupy niećwiczącej.

W zakresie analizowanych biochemicznych wskaźników czynności śródbłonka na wizycie początkowej grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie stężeniami osoczymi białka C-reaktywnego oznaczonego metodą ultra-czułą ani dobową mikroalbuminurią (oba p1 w tabeli 8 powyżej 0,05). W zakresie mikroalbuminurii i poziomu białka C-reaktywnego istotne zmiany nie zaszły ani w grupie badanej, ani kontrolnej w czasie obserwacji w prowadzonym badaniu. W związku z tym, również na wizycie końcowej grupa badana i kontrolna nie różniły się poziomem osoczym CRP ani dobową mikroalbuminurią (Tbl.8.). Na wizycie początkowej poziom asymetrycznej dimetyloargininy był wyższy w grupie badanej niż kontrolnej (p1=0,0416). Po pięciu miesiącach interwencji poziom ADMA istotnie się obniżył w grupie badanej (p3=0,0211), natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami badaną i kontrolną na wizycie W2 (p2=0,6131), (Tbl.8., Ryc.20.).

Ryc.20. Osoczowe stężenia asymetrycznej dimetyloargininy



4.3. Analiza regresji dla zmiany sztywności tętnic i centralnego ciśnienia tętna

Dla zbadania czynników decydujących o zaobserwowanej w grupie badanej redukcji sztywności tętnic w wyniku prowadzonego treningu fizycznego interwałowego, wybrano jeden wskaźnik sztywności tętnic, to znaczy szyjno-udową prędkość fali tętna zmierzoną urządzeniem Complior® (PWV Complior®), jego zmianę (Δ PWV) przyjęto za zmienną zależną w analizie regresji wielokrotnej, w której za zmienne niezależne przyjęto istotne zmiany zachodzące jako efekt treningu fizycznego ujawnione przez analizę wariancji. I tak do modelu regresji weszły: spadek ciśnienia skurczowego gabinetowego (Δ SBP), spadek rozkurczowego ciśnienia gabinetowego (Δ DBP), redukcja tętna spoczynkowego (Δ HR), zmniejszenie się wskaźnika masy ciała (Δ BMI), redukcja stężenia LDL-cholesterolu (Δ LDL) i redukcja osoczowego stężenia ADMA (Δ ADMA). W analizie regresji wielokrotnej model ten wyjaśniał redukcję PWV w grupie badanej w 20% ($R=0,444$, $R^2=0,198$, $p=0,031$). Przy czym analizy regresji przeprowadzone dla poszczególnych składników modelu ujawniły, że tylko: Δ SBP ($R^2=0,109$, $p=0,009$), Δ DBP ($R^2=0,143$, $p=0,029$) oraz Δ HR ($R^2=0,096$, $p=0,014$) istotnie wpływały na redukcję sztywności tętnic mierzoną zmianą PWV Complior® (Δ PWV). Zmiana stężenia LDL-cholesterolu (Δ LDL), ($p=0,135$) ani zmiana

wskaźnika ciężaru ciała (ΔBMI), ($p=0,150$), ani redukcja stężenia ADMA (ΔADMA), ($p=0,210$) w analizie regresji nie osiągnęły istotnego poziomu wpływu na zmianę PWV (ΔPWV).

Podobny model regresji wielokrotnej skonstruowano w celu wyjaśnienia przyczyn istotnej zmiany centralnego ciśnienia tętna (ΔPP). W skład modelu weszły te same zmienne co dla badania zmiennej zależnej ΔPWV , tzn: ΔSBP , ΔDBP , ΔHR , ΔBMI , ΔLDL , ΔADMA . Jednak model ten nie wyjaśniał w istotny sposób zmiany centralnego PP ($R=0,306$, $R^2=0,09$, $p=0,362$). Żadna ze zmiennych niezależnych przyjętych w modelu w istotny sposób nie wpływała na ΔPP : ΔSBP ($p=0,103$), ΔDBP ($p=0,138$), ΔHR ($p=0,261$), ΔBMI ($p=0,112$), ΔLDL ($p=0,555$), ΔADMA ($p=0,430$).

5. WNIOSKI

Zaplanowany model treningu interwałowego aerobowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, dobrze kontrolowanym leczeniem farmakologicznym pozwolił w 5-miesięcznym okresie obserwacji na istotną dalszą redukcję ciśnienia tętniczego krwi, jak również wskaźników sztywności tętnic i ciśnienia centralnego.

Zaobserwowana redukcja sztywności tętnic pozostawała w związku ze spadkiem ciśnienia tętniczego i tętna.

Łączna ocena zachowania się wybranych do analizy wskaźników biochemicznych nie pozwoliła na jednoznaczne potwierdzenie pozytywnego wpływu treningu interwałowego na czynność śródbłonna.

6. DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW

6.1. Charakterystyka badanej grupy i plan sesji treningowych

Badaniem objęto 60 osób z nadciśnieniem tętniczym 1 i 2 stopnia wg ESC/ESH [36,44], z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego. Z badania wyłączono pacjentów stosujących w leczeniu beta-bloker ze względu na możliwość wpływu na osiągnięte wartości pracy w trakcie interwałów treningowych oraz tętno będące wyznacznikiem rozpoczęcia lub zakończenia interwału treningowego. Ze względu na ograniczenia związane ze stosowaniem treningu fizycznego wykluczono również chorych z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Ze względu na relację zjawiska sztywności tętnic i jej odwracalności z wiekiem, ograniczono przedział wieku w grupie badanej i kontrolnej do zakresu od 35 do 70 lat. Średnie wieku grupy badanej i grupy kontrolnej wynosiły odpowiednio 54,87 lat (SD 8,81 lat) i 54,10 lat (SD 8,24 lat). Z badania wykluczono także chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej ze względu na podwyższone wyjściowo wartości sztywności tętnic i częste współwystępowanie innych uszkodzeń narządowych. Omówione kryteria wyłączenia z badania stanowią ograniczenie w odnoszeniu jego wyników do całej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Dzięki zastosowaniu podczas rekrutacji do grupy badanej i kontrolnej procedury randomizacji, wyjściowo grupy te nie różniły się istotnie pod względem parametrów antropometrycznych, gabinetowych pomiarów ciśnienia i większości parametrów biochemicznych. Zanotowano jedynie istotną wyjściową różnicę w zakresie osocznego stężenia HDL-cholesterolu oraz triglicerydów. Ze względu na brak uchwytnych przyczyn mogących wyjaśnić tą obserwację (z badania wykluczeni zostali pacjenci z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub niekontrolowanymi czynnikami ryzyka tych chorób), różnice te najpewniej wynikają ze stosunkowo niewielkiej liczebności grup badanych. Nie stwierdzono także istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie badanych wskaźników funkcji śródbłonna, tj. osocznego stężenia białka C-reaktywnego oraz mikroalbuminurii. Istotną różnicę wyjściowo w grupach badanej i kontrolnej zanotowano w osoczym stężeniu asymetrycznej dimetyloargininy, które było większe w grupie badanej. Także i ta różnica wynika najpewniej z małej liczebności próby.

Zaplanowana seria treningów aerobowych interwałowych okazała się skuteczna w osiągnięciu założeń badania. Seria 40 treningów (2x w tygodniu), z czego każda sesja treningowa składała się z 5–6 cykli (40–60 sekund każdy - w zależności od nałożonego na cykloergometr obciążenia), znamienne wpłynęła na redukcję szyjno-udowej prędkości fali tętna. Biorąc pod uwagę różne formy implementowanego treningu fizycznego w badaniach nad sztywnością tętnic oraz nadciśnieniem tętniczym, staraliśmy się tak dobrać parametry sesji treningowej, aby jak najlepiej spełniały założenia badania, nie były zbyt uciążliwe dla starszej grupy pacjentów, a przy okazji zaspokajały potrzeby młodszych badanych. Ocena zmęczenia za pomocą indywidualnych, bezprzewodowych czujników akcji serca okazała się najlepszym wykładnikiem ładunku wysiłku fizycznego i pozwalała obciążyć każdego badanego inną pracą – taką, która prowadziła do bardzo zbliżonego stanu zmęczenia organizmu niezależnie od wieku, płci i możliwości kondycyjnych.

Wykorzystany przez nas schemat sesji treningowych uwzględnił dane z najbardziej efektywnych pod względem uzyskanych wyników badań interwencji treningowych [119-121,224-227], w których zwykle długość okresu treningowego wahała się w przedziale od 3 dni do kilku miesięcy. Najczęściej sesje treningowe nie były wykonywane rzadziej niż co drugi dzień oraz nie trwały krócej niż 30 minut. Uwzględniając charakterystykę badanych naszego projektu, w tym fakt, że 40% badanych było czynnych zawodowo, a część pacjentów dojeżdżała spoza miasta, zdecydowaliśmy się na wydłużenie okresu treningowego do 5 miesięcy, z częstością treningów 2x w tygodniu. Pomimo wymienionych niedogodności, badani wykazali ogromną determinację w uczestnictwie w sesjach treningowych, a średnia frekwencja wyniosła 87,5%.

6.2. Gabinetowe ciśnienia skurczowe i rozkurczowe u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego

Obserwowane zmiany dotyczące ciśnienia tętniczego, mierzonego metodą gabinetową były zgodne z innymi wynikami badań przeprowadzonych na grupach pacjentów, gdzie stosowano interwencję w postaci regularnego wysiłku fizycznego. Obserwowany spadek wartości średnich ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych (skurczowego o 2,2 mmHg i rozkurczowego o 0,1 mmHg) w grupie kontrolnej, w której podano jedynie zalecenia dotyczące wysiłku fizycznego dla

pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zgodne z wytycznymi ESH/ESC oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego był nieistotny. Jak wykazała analiza zapisów prowadzonych przez chorych, a dokumentujących częstość podejmowanej w okresie badania aktywności fizycznej, tylko niewielki odsetek zastosował się do podanych zaleceń. Przez okres badania jedynie 8-miu chorych (tj. 26,6% grupy kontrolnej) podejmowało aktywność fizyczną zgodną z zaleceniami. Na podstawie zebranych przez nas danych, samo podanie zaleceń nie wsparte praktyczną demonstracją możliwych form treningu fizycznego oraz wzmocnieniem motywacji chorych, ma niewielkie przełożenie na efektywność kliniczną i nie ma istotnego wpływu na redukcję wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych.

Uzyskana średnia redukcja ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w grupie badanej wyniosła kolejno: 3,9 mmHg i 2,7 mmHg i rząd wielkości tej redukcji pokrywa się z obserwacjami z innych badań, gdzie interwencją był wysiłek fizyczny, a jedną z badanych zmiennych gabinetowe wartości CTK.

Cornelissen i Fagard w metaanalizie 72 badań nad wpływem wysiłku fizycznego na ciśnienie tętnicze u osób w wieku 21-83 lata (mediana 46,6 lat) wykazali, że regularny trening wytrzymałościowy (bieganie, pływanie i jazda na rowerze), z częstością 1-7/tydzień (średnio 3), przy czasie trwania sesji treningowych od 15-63 minut (średnio 40 minut), oraz intensywności sesji treningowej od 30-87,5% wartości tętna submaksymalnego (średnio 65%) przez okres od 4 do 52 tygodni obniża wartość ciśnienia tętniczego skurczowego/rozkurczowego o 3.0/2.4 mmHg [225]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym w tej grupie nawet w nieco większym stopniu, tzn. o 6,9/4,9 mmHg niż u chorych bez nadciśnienia tętniczego. Charakterystyka prowadzonego w naszej grupie treningu najbardziej odpowiada zarówno pod względem charakteru (trening wytrzymałościowy) jak i czasu trwania i intensywności sesji opisanemu w wyżej cytowanej metaanalizie. Również wielkość uzyskanego w naszym badaniu spadku ciśnienia tętniczego nie odbiegała istotnie od wyników większości badań w niej ujętych.

Interwałowy trening aerobowy stosowany w okresie 12 tygodni z większą niż w naszym badaniu częstością sesji treningowych (3x w tygodniu) oraz angażujący większą ilość grup mięśniowych (bieżnia ruchoma), pozwolił na obniżenie średniej wartości ciśnienia skurczowego o 12 mmHg, a rozkurczowego o 8 mmHg w 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia [228]. Wyniki powyższej pracy, jak również

własne, zachęcają do dalszych badań nad treningiem interwałowym u chorych z nadciśnieniem tętniczym. - być może wykażą one, że jest to najbardziej optymalna forma treningu w tej grupie chorych.

W roku 2011 Cornelissen i Fagard, autorzy opisanej powyżej metaanalizy dotyczącej wysiłku wytrzymałościowego, opublikowali wyniki dotyczące wpływu dynamicznego treningu oporowego na zachowanie się ciśnienia tętniczego (metaanaliza 33 badań, 1012 badanych, czas trwania interwencji treningowej powyżej 4-tygodni). Okazało się, że również ta forma treningu wiąże się z istotnym spadkiem ciśnienia tętniczego (skurczowe/rozkurczowe) o 3,9/4,1 mmHg, ale tylko w badaniach włączających normotoników. U chorych z nadciśnieniem tętniczym ta forma treningu nie powodowała istotnej redukcji ciśnienia tętniczego [229]. Cytowana praca wskazuje, że wybór formy treningu jest ważny i powinien uwzględniać rodzaj problemu klinicznego pacjenta.

6.3. Tętno spoczynkowe u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego

Interesujących danych dostarczyła analiza zachowania się tętna spoczynkowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poddanych regularnemu treningowi interwałowemu. Wyjściowo nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach tętna spoczynkowego na wizycie W1 między grupą badaną i kontrolną. Po 5 miesiącach regularnych sesji treningowych, zanotowano istotny spadek tej wartości w grupie badanej w porównaniu do wartości wyjściowych ($p=0,0001$). Zanotowana średnia redukcja to 5,3 uderzeń/minutę, co stanowi ok. 7% wartości wyjściowej częstości akcji serca. Obecnie w literaturze większość doniesień dotyczących zmian tętna spoczynkowego pod wpływem treningu interwałowego dotyczy innych grup chorych niż chorzy z nadciśnieniem tętniczym.

Aamot i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 90 pacjentów z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca w wieku 57 ± 8 lat. Program zakładał 12-tygodniowy reżim treningowy oparty na założeniach AIT. Celem każdej sesji treningowej (odbywały się z częstością 2x/tydzień) było stopniowe osiągnięcie 85–95% maksymalnej częstości akcji serca obliczonej indywidualnie dla każdego pacjenta. Analiza danych wykazała istotną redukcję średniej częstości akcji serca o 2 uderzenia/minutę, której towarzyszył znaczny wzrost pułapu tlenowego, z wartości

34,7±7,3 do 39,0±8,0 ml/kg/min [142]. W naszym badaniu wielkość redukcji tętna spoczynkowego pod koniec treningu fizycznego była znacznie większa (z 74,5±9,0 do 69,2±6,39 uderzeń/minutę, tj. 5,3 uderzeń/minutę). Różnicę tę można wyjaśnić trwalszym efektem dłuższego okresu treningowego w naszym badaniu (12 tygodni vs. 5 miesięcy) oraz faktem stosowania farmakoterapii beta-adrenolitykami w badaniu Aamot i wsp.

Guiraud i wsp. w badaniu przeprowadzonym w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca wykazali, że trening interwałowy pozytywnie wpływa na czynność układu sympatycznego, aktywuje nerw błędny co w konsekwencji redukuje liczbę epizodów arytmii w tej jednostce chorobowej. Ocenie poddane były m.in. takie parametry jak spoczynkowa akcja serca, „zmiennosc częstości akcji serca” (*ang. Heart Rate Variability*, HRV) i epizody arytmii. Po 12 tygodniowym okresie treningowym typu AIT (2x w tygodniu, bieżnia lub cykloergometr), okazało się, że średnia spoczynkowa akcja serca spadła z wartości 71,1±2 do wartości 69±3 uderzeń/minutę (redukcja o 1,8 uderzeń/minutę). Ponadto zanotowano istotną redukcję liczby przedwczesnych pobudzeń komorowych z 1671±1604 do 531±338/dobę ($p<0.01$). Wykazano także dosyć istotną z klinicznego punktu widzenia zależność utrzymywania się opisanego efektu antyarytmicznego w okresie pierwszych 24 godzin po sesji treningowej [230]. Również w przypadku tego badania mniejszy niż w naszym spadek tętna spoczynkowego należy wiązać z krótszym okresem interwencji treningowej u chorych ze znacznie mniejszymi rezerwami adaptacyjnymi wynikającymi z choroby zasadniczej (niewydolność serca).

W cytowanym już wcześniej badaniu Molmen – Hansen i wsp., w którym trening interwałowy był aplikowany chorym z nadciśnieniem tętniczym wielkość redukcji tętna wyniosła 3,7 uderzeń/minutę. Opisywany spadek dotyczył jednak średniej wartości tętna w 24-godzinym monitorowaniu ciśnienia przy pomocy automatycznego rejestratora, a nie tętna spoczynkowego jak w naszym badaniu.

Spoczynkowa częstość akcji serca pozostaje w zależności z oczekiwanym czasem przeżycia, a nawet jest rozpatrywana jako niezależny czynnik ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [222,231]. Uzyskany w naszym badaniu wynik redukcji tętna spoczynkowego w następstwie treningu interwałowego uważamy za bardzo ważny w świetle powyższego stwierdzenia.

6.4. Wskaźnik masy ciała u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego

Wskaźnik masy ciała w grupie poddanej interwencji treningowej w naszym badaniu uległ redukcji z $25,62 \pm 2,73$ do $25,39 \pm 2,39$ kg/m² ($p=0.001$). U czterech badanych zanotowano redukcję wyjściowej masy ciała o 4 kilogramy, u kolejnych siedmiu o 3 kg. Żaden z badanych nie stosował dodatkowego programu dietetycznego, co tym bardziej nakazuje wiązać obserwowaną redukcję BMI z treningiem. Obserwowana zmiana BMI była istotna, ale nie miała wpływu na redukcję wskaźników sztywności tętnic w analizie regresji.

Podobny wpływ na BMI obserwowali Morales i wsp., w grupie starszych pacjentów (średnia wieku 69,3 lat), z nadciśnieniem tętniczym po zastosowanym programie treningowym, który uwzględniał dwie 60-minutowe sesje treningowe w tygodniu przez okres 12 tygodni. Sesja treningowa, podobnie jak w naszym badaniu składała się z 10-minutowej rozgrzewki i ćwiczeń rozciągających, a następnie ćwiczeń aerobowych o typie chodzenia naprzemiennie z nieobciążającymi ćwiczeniami statycznymi. Ostatnie 10 minut treningu przeznaczono na ćwiczenia rozluźniające i rociągające. Poziom zmęczenia w tym badaniu, oceniany był subiektywnie na podstawie 10 stopniowej skali (Perceived Exertion Scale) [232] i mieścił się w przedziale 4 – 6. W analizie wykonanej po 12 tygodniach regularnych sesji treningowych wykazano średnią redukcję wskaźnika masy ciała o 1,4% (tj. 0,3 kg/m²), ($27,9 \pm 4,2$ kg/m² vs. $27,6 \pm 4,1$ kg/m², $p<0,001$). Warto zaznaczyć, że tak jak w naszym badaniu uczestnicy nie stosowali żadnej planowanej diety.

Pomimo znacznej różnicy średniej wartości wieku w grupie pacjentów Morales i wsp. i naszej (blisko 20 lat) uzyskana przez nas redukcja BMI (średnio o 0,23 kg/m², $p<0,001$) była podobna. Wydaje się, że uwzględniając dłuższy czas interwencji i większe obciążenie treningiem w naszym badaniu powinniśmy oczekiwać większej redukcji wartości BMI. Prawdopodobnie obok redukcji masy tkanki tłuszczowej prowadzony przez nas trening w młodszej grupie wiekowej doprowadził do wzrostu masy mięśniowej, co niwelowało częściowo spadek BMI.

Podobne wyjaśnienie dla braku redukcji BMI po zastosowaniu programu treningowego o typie aerobowym - oporowym jakim było pływanie, w grupie bardzo młodych chorych (średnia wieku $21,5 \pm 0,1$ lat) z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym znaleźli Chen i wsp. [233]. Obserwacja trwająca rok, podczas której badani stopniowo

zwiększali swoje możliwości kondycyjne, wykazała obok istotnej redukcji wartości ciśnienia tętniczego brak redukcji wskaźnika masy ciała, zarówno u badanych pacjentów z nadciśnieniem, jak i w kontrolnej grupie normotoników [233]. Autorzy badania, biorąc pod uwagę znaczny wzrost wydatku energetycznego związany z progresem kondycyjnym, tłumaczą brak istotnej redukcji masy ciała przyrostem masy mięśniowej.

Martinelli i wsp. [234] w grupie 20 pacjentów z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym zastosowali bardzo podobną interwencję treningową do wykorzystanej w naszym badaniu. U pacjentów w średnim wieku $57,7 \pm 7,1$ lat, prowadzono regularny trening oporowy na cykloergometrach treningowych, z częstością 3x/tydzień przez 16 tygodni. Również metoda pomiaru zastosowanego wysiłku fizycznego była taka, jak w naszym badaniu, tj. opierała się na wyznaczonym zakresie tętna – w tym przypadku wartości 60-80% tętna maksymalnego obliczonego indywidualnie dla każdego badanego. Sesje treninowe trwały 40 minut. Analiza początkowych i końcowych pomiarów antropometrycznych wykazała brak istotnej redukcji BMI (na początku badania $30 \pm 3,5$ kg/m², na wizycie końcowej $30 \pm 3,6$ kg/m², $p=0,377$), jednak istotną statystycznie redukcję ilości tkanki tłuszczowej (z $35 \pm 7,8\%$ do $30 \pm 5,6\%$, $p<0,001$). Analizując parametry treningu zastosowane w tym badaniu, można śmiało stwierdzić, że w porównaniu do naszego projektu zastosowany ładunek wysiłku fizycznego był najbardziej zbliżony spośród wszystkich przytoczonych badań, jak również podobne wydają się parametry kliniczne obu grup badanych. Natomiast różnica uzyskana na wizycie końcowej dotycząca wskaźnika masy ciała, wynika prawdopodobnie z innej formy treningu. Pacjenci w grupie Marinelli i wsp. stosowali trening ciągły, nieprzerywany interwałami, który nie doprowadził do zauważalnej redukcji BMI, pomimo podobnej intensywności i czasu trwania treningu jak w naszym badaniu.

6.5. Wskaźniki lipidowe osocza u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego

W analizie danych uzyskanych przed i po zastosowaniu 5-miesięcznego cyklu treningowego zanotowaliśmy istotną zmianę osoczowych stężeń wszystkich badanych parametrów lipidowych w grupie badanej. Nie obserwowano takich zmian w grupie kontrolnej. Pomimo to na wizycie końcowej grupy badana i kontrolna nie różniły się

istotnie parametrami lipidowymi, ponieważ w grupie kontrolnej wyjściowo obserwowano m.in. istotnie wyższe wartości cholesterolu HDL oraz istotnie niższe wartości triglicerydów, a także wyższe choć nies istotnie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL.

Badanie Lamina i wsp. przeprowadzone u 245 mężczyzn w średnim wieku $58,9 \pm 7,35$ lat z nadciśnieniem 1 i 2 stopnia wykazało, że 8-tygodniowy regularny trening interwałowy okazał się wystarczający do redukcji parametrów lipidowych osocza [235]. Sam projekt cyklu treningowego w tym badaniu wydaje się bardzo podobny do wykorzystanego przez nas. Sesje treningowe trwały od 45 do 60 minut i składały się z kilku interwałów (6 minut każdy, stosunek do przerw regeneracyjnych 1:1) monitorowanych za pomocą docelowej częstości akcji serca. W tym badaniu docelowa częstość akcji serca, która musiała być osiągnięta podczas każdego cyklu (60-79% maksymalnej częstości akcji serca obliczonej indywidualnie dla każdego badanego). Analiza wyników na wizycie końcowej wykazała istotny wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) z wartości wyjściowej $24,6 \pm 8,51$ mg/dL do $33,81 \pm 6,38$ mg/dL ($p < 0,0001$) oraz istotny spadek cholesterolu całkowitego z wartości $162 \pm 49,31$ mg/dL do $134,1 \pm 43,91$ mg/dL ($p < 0,0001$). Nie zanotowano istotnych zmian w stężeniach pozostałych wskaźników lipidowych. Prawdopodobnie, biorąc pod uwagę czas trwania obu porównywanych badań, w badaniu Lamina i wsp. pomimo aplikacji podobnego obciążenia podczas sesji treningowych, czas interwencji do osiągnięcia istotnych redukcji wspomnianych parametrów lipidowych był zbyt krótki (8 tygodni vs. 20 tygodni w naszym badaniu).

W badaniu Tsai i wsp. [236], w którym zastosowaną interwencją był regularny wysiłek fizyczny w grupie pacjentów z „nadciśnieniem białego fartucha”, 42 pacjentów (23 mężczyzn i 19 kobiet, ze średnią wieku 47 ± 38 lat), zostało poddanych 4-tygodniowemu cyklowi sesji treningowych, który odbywał się z częstością 3x/tydzień na bieżni ruchomej (o stałym obciążeniu). W tej krótkiej obserwacji wyniki analiz wykazały również istotną zmianę stężeń w zakresie wszystkich parametrów lipidowych, podobnie jak w naszym badaniu.

Redukcja parametrów lipidowych osocza, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego jest kolejnym atutem treningu interwałowego.

6.6. Szyjno-udowa prędkość fali tętna u chorych na nadciśnienie tętnicze mierzona urządzeniem Complior® i SphygmoCor® po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego

Średnia redukcja szyjno-udowej PWV mierzonej urządzeniem Complior® uzyskana w naszym badaniu wyniosła 1,04 m/s, a dla urządzenia SphygmoCor® - 0,89 m/s, co stanowi ok. 10% wartości wyjściowej w grupie badanej. Biorąc pod uwagę krótki czas interwencji i stosunkowo łagodny reżim treningowy (2 spotkania na tydzień), uzyskany wynik wydaje się znaczący.

W badaniu Guimaraes i wsp. [237] krótsza od naszej interwencja treningowa (4 miesiące), przeprowadzona w grupie 65 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w średnim wieku ($41 \pm 7,1$ lat), a zatem niższym niż w naszym badaniu, doprowadziła do istotnego zmniejszenia szyjno-udowej PWV. Regularne zajęcia treningowe o typie interwałowym prowadzono tu z częstością 2x/tydzień, a długość sesji treningowej wynosiła 40 minut. Podczas każdego spotkania badani wykonywali 6-7 cykli treningowych na bieżni ruchomej. Szyjno-udowa prędkość fali tętna mierzona urządzeniem Complior® uległa istotnej redukcji z $9,44 \pm 0,91$ m/s do $8,9 \pm 0,96$ m/s ($p=0,009$) czyli o 6%. Podobnie jak w naszym badaniu, trening interwałowy o zbliżonym natężeniu spowodował istotne zmniejszenie sztywności tętnic. W ramieniu tego samego badania, w którym zastosowano podobną intensywność sesji treningowych, jednak w formie ciągłej – nieprzerywanej interwałami, nie odnotowano istotnej zmiany PWV [237]. Co ciekawe autorzy nie odnotowali również istotnego zmniejszenia się średnich wartości ciśnienia tętniczego w 24-godzinny monitorowaniu w żadnej z grup wyróżnionych w oparciu o formę prowadzonego treningu. Spadek wartości ciśnienia w 24-godzinny ABPM był istotny jedynie u pacjentów z wysokimi wyjściowymi wartościami ciśnienia gabinetowego (tzn. powyżej wartości mediany). Redukcja PWV nie była i nie mogła być tu zatem powiązana ze spadkiem ciśnienia tętniczego, który był głównym czynnikiem decydującym o redukcji szyjno-udowej PWV w naszych wynikach. O braku wpływu treningu fizycznego na zachowanie się ciśnienia tętniczego donosi również Kraft i wsp. [238], którzy w grupie 276 badanych (zrekrutowanych wśród ćwiczących już wcześniej członków klubów fitness, w tym 61 chorych z nadciśnieniem tętniczym, w średnim wieku 57 lat) nie odnotowali ani redukcji ciśnienia tętniczego, ani szyjno-udowej PWV u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W grupie pozostałych 214 uczestników badania bez

nadciśnienia tętniczego zastosowany trening spowodował istotne zmniejszenie PWV o około 8% wartości wyjściowej, lecz także nie wiązał się ze zmianą ciśnienia tętniczego, co jest jednak mniej zaskakujące. Być może kluczowym powodem braku redukcji PWV u chorych na nadciśnienie w tym badaniu, był fakt prowadzenia już wcześniej treningu fizycznego. Jednak zważywszy na wyższy średni wiek niż w naszej grupie i najprawdopodobniej stosunkowo wysoki (co podkreślają sami autorzy) odsetek izolowanego nadciśnienia skurczowego, znaczenie kluczowe może mieć czynnik wieku.

Madden i wsp. [239] u 52 chorych z nadciśnieniem powikłanym cukrzycą, hiperlipidemią, przy średniej wieku grupy $69,3 \pm 0,6$ lat, stwierdzili, że stosowany przez okres 6 miesięcy regularny trening aerobowy na bieżni ruchomej oraz cykloergometrze (spotkania odbywały się 3x w tygodniu, sesje trwały 60 minut) daje tylko przejściową redukcję szyjno-udowej PWV po trzech miesiącach treningu, natomiast po sześciu miesiącach efekt ten zostaje bardzo znacznie osłabiony, a różnica między grupą ćwiczącą i niećwiczącą przestaje być istotna. Autorzy w dyskusji wskazują, że u osób w podeszłym wieku, z licznymi dodatkowymi czynnikami ryzyka, w tym cukrzycą typu 2, trening fizyczny nie jest już w stanie odwrócić trwałych zmian strukturalnych w ścianach tętnic, a zatem również zmniejszyć PWV. Redukcja PWV pod wpływem regularnego treningu fizycznego jest opisywana u osób w średnim wieku (około 53 lata) bez nadciśnienia tętniczego [240], jak i u chorych w średnim wieku z cukrzycą [241,242]. Natomiast u osób w wieku podeszłym, także u innych autorów poza Maiden i wsp. trening fizyczny pozostaje bez wpływu na PWV [243,244].

Optymalną grupą do podjęcia interwencji treningowej w celu redukcji sztywności tętnic, są jak można wnosić z wyników własnych i zacytowanego piśmiennictwa chorzy w młodszych przedziałach wiekowych, tzn. poniżej 55 roku życia. Przekroczenie wieku 55-ciu lat zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych wiąże się z narastającą częstością izolowanego nadciśnienia skurczowego.

Interwencję treningową w nadciśnieniu tętniczym w celu redukcji PWV warto podejmować zwłaszcza, że dane z piśmiennictwa na temat wielkości wpływu leczenia przeciwnadciśnieniowego na obserwowaną zmianę PWV, wskazują na zbliżony efekt leków i treningu fizycznego.

Na przykład Rajzer i wsp. [245], w 6-cio miesięcznym okresie leczenia inhibitorem enzymu konwertującego w monoterapii, odnotowali spadek szyjno-udowej PWV o 14%. W badaniu PEACE, w 52-miesięcznej obserwacji grupa leczona

trandolaprylem miała wartość szyjno-udowej PWV na poziomie 10,4m/s, tj. o 7% mniejszą niż w grupie nie leczonej tym lekiem (11,2 m/s) [246].

W 6-miesięcznej terapii eplerenon i amlodypina w badaniu White i wsp. [247], zredukowały szyjno-udową PWV o około 13%. Atenolol i nebiwolol w badaniu Mahmud i wsp. [248], w 4-tygodniowej monoterapii redukowały szyjno-udową PWV o ok. 11%. Niewątpliwie najwięcej doniesień dotyczy redukcji PWV w przebiegu stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny wymienia się; poza trandolaprylem oraz chinaprylem: peryndopryl [249], ramipryl [250], enalapril [251] oraz cilazapryl [252]. Wszędzie redukcja PWV przy czasie trwania leczenia od kilku miesięcy do 2 lat jest rzędu kilku do kilkunastu procent. Przypomnijmy, że w naszym badaniu po 5-miesięcznym terningu PWV zostało zredukowane o ok. 8% w stosunku do wartości wyjściowej.

W oparciu o metaanalizę 14 badań przeprowadzonych w okresie między 1999, a 2010 r. Vlachopoulos i wsp., wykazali ścisłą zależność pomiędzy szyjno-udową prędkością fali tętna, a ryzykiem sercowo-naczyniowym [253]. Szyjno-udowa prędkość fali tętna okazała się silniejszym predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych niż jakikolwiek rozpatrywany oddzielnie czynnik ryzyka, a nawet dedykowane dla łącznej oceny ryzyka skale włączające kilka czynników.

Okazało się, że wzrost szyjno-udowej PWV o 1m/s wiązał się ze wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych o 14%, a śmiertelności sercowo-naczyniowej o 15%. Uzyskana w naszym badaniu redukcja szyjno-udowej PWV wyniosła około 1 m/s, zarówno przy pomiarze urządzeniem Complior® jak i SphygmoCor®. Oczywiście proste wnioskowanie, że udało się nam zredukować ryzyko sercowo-naczyniowe naszych badanych w stopniu na jaki wskazuje metaanaliza Vlachopoulosa i wsp. (14% i 15%) jest nieuprawnione. Niemniej zmniejszenie szyjno-udowej PWV dzięki zastosowanemu treningowi interwałowemu musi poprawiać rokowanie odległe chorych o ile jest efektem trwałym, który utrzyma się w obserwacji wieloletniej.

6.7. Wskaźniki tonometrii aplanacyjnej u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego

Do wyników uzyskanych w zakresie parametrów pochodzących z tonometrii aplanacyjnej przywiązujemy mniejszą wagę niż do obserwowanej zmiany szyjno-

udowej prędkości fali tętna, ponieważ są one jedynie pośrednimi wskaźnikami sztywności tętnic [43]. Niemniej, w naszym badaniu po zastosowanej interwencji treningowej odnotowaliśmy istotny spadek centralnego ciśnienia skurczowego ($p=0,0058$), centralnego ciśnienia tętna ($p=0,0358$), a także centralnego ($p=0,0397$) i obwodowego ($p=0,0004$) wskaźnika wzmocnienia.

W najbliższym pod względem metodycznym badaniu Millen i wsp. [254], w którym 39 chorych z nadciśnieniem tętniczym 1 i 2 stopnia, lub z ciśnieniem wysokim prawidłowym, otyłych (średni BMI 30,9 kg/m²) poddanych zostało 6-tygodniowemu treningowi interwałowemu z założeniem osiągnięcia 75%VO_{2max}, nie obserwowano istotnych zmian centralnego ciśnienia tętna, ani też centralnego ani obwodowego wskaźnika wzmocnienia. Obniżyło się jedynie ciśnienie centralne skurczowe, co autorzy wiąжали ze spadkiem wartości ciśnienia średniego z pomiarów na tętnicy ramieniowej (ciśnienie średnie z pomiarów na tętnicy ramieniowej wykorzystywane jest do obliczenia ciśnień centralnych z zastosowaniem funkcji przejścia w urządzeniu SphygmoCor). Podobnie jak w naszym badaniu, ciśnienia obwodowe mierzone na tętnicy ramieniowej obniżyły się w badaniu Millen i wsp. istotnie po 6-tygodniowym treningu. Najbardziej prawdopodobną przyczyną nieuzyskania przez omawianych wyżej autorów spadku centralnego ciśnienia tętna oraz centralnego wskaźnika wzmocnienia w badanej grupie, tak jak to miało miejsce w naszym badaniu był młodszy wiek chorych (średnio 44,4 l.) oraz istotnie mniejsze wyjściowo centralne ciśnienie tętna w tej grupie (średnio 38 mmHg). Ta ostatnia wartość definiuje grupę badaną przez Millen i wsp. jako osoby o niskim, tzn. „prawidłowym” centralnym ciśnieniu tętna i raczej elastycznych tętnicach.

Także w badaniu Rakobowchuk i wsp. [255], po zastosowaniu 6-tygodniowego treningu interwałowego o średnim i dużym natężeniu, nie odnotowano istotnych zmian w zakresie wartości centralnego ciśnienia tętna ($p=0,61$) oraz centralnego wskaźnika wzmocnienia. Inny wynik od uzyskanego w naszym badaniu może wynikać z różnicy w czasie trwania interwencji (6 tygodni vs. 5 miesięcy) oraz mniejszej intensywności interwencji treningowej w badaniu cytowanych autorów. Trzeba też zauważyć, że metoda badania obu wskaźników, tj. centralnego ciśnienia tętna i wskaźnika wzmocnienia była tu odmienna od naszej i Millen, i opierała się o tonometrię tętnicy szyjnej, a nie tonometrię tętnicy promieniowej urządzeniem SphygmoCor®.

W badaniu Spina i wsp. [256], przeprowadzonym u 80-latków interwencja treningowa interwałowa na cykloergometrach i bieżni ruchomej trwająca około 13 miesięcy, podczas której badani osiągnęli nawet do 90% VO_{2max} , również nie doprowadziła do istotnej zmiany centralnego ciśnienia tętna, ani centralnego wskaźnika wzmocnienia (AIX). Podobnie jak w badaniu Rakobowchuk i wsp. tonometrię przeprowadzono przy użyciu czujnika Miliar pozycjonowanego na tętnicy szyjnej. W badaniu Spina i wsp. trening interwałowy nie tylko nie zmieniał parametrów ciśnienia centralnego, ale także obwodowych wartości ciśnienia tętniczego, ani parametrów echokardiograficznych napełniania lewej komory. Spina i wsp. wnioskowali, że brak elastyczności tętnic centralnych i niekorzystne parametry napełniania (niska podatność lewej komory) decyduje o ograniczonej zdolności adaptacji 80-latków do wysiłku fizycznego i braku korzystnych jego efektów w tej grupie. Warto w tym miejscu zauważyć, że średnia wartość centralnego ciśnienia tętna u badanych przez Spina i wsp. wynosiła ok. 65 mmHg, podczas gdy w naszym badaniu ok. 44 mmHg. Różnica ta z kolei definiuje grupę w badaniu Spina i wsp., jako chorych ze sztywnymi tętnicami i izolowanym nadciśnieniem skurczowym, co wyjaśnia brak korzystnej odpowiedzi parametrów tonometrii aplanacyjnej w tej grupie na trening fizyczny w odróżnieniu od wyników obserwowanych w naszym badaniu.

U osób w wieku podeszłym, zachowanie się wskaźników sztywności tętnic pochodzących z tonometrii aplanacyjnej wydaje się podobne jak wcześniej dyskutowanej szyjno-udowej prędkości fali tętna. W pracy pogładowej podejmującej problematykę relacji wysiłku fizycznego, wskaźników sztywności tętnic i wieku, w oparciu o analizę piśmiennictwa, Kingwell stwierdza, że: "trening aerobowy o średnim nasileniu, lecz już nie trening oporowy o wysokim natężeniu zmniejsza sztywność dużych tętnic u młodych, jakkolwiek osoby starsze z izolowanym nadciśnieniem skurczowym nie wykazują tej adaptacji" [257]. Jak zawsze w przypadku takich podsumowań można znaleźć doniesienia nie do końca z nimi zgodne. Na przykład w pracy Croymans i wsp. [258] stwierdzono, że trening oporowy w sesjach 2x/w tygodniu przez 12 tygodni obniżał jednak wartość ciśnienia centralnego. Z tym, że obserwacja dotyczyła rzeczywiście osób w młodym wieku (średnio 21 lat), otyłych mężczyzn (średnie BMI 31 kg/m²). Warto podkreślić, że w badaniu Croymans i wsp. redukcja ciśnienia centralnego korelowała z redukcją poziomu oksydowanych LDL i e-selektyny. Próba zbadania czynników decydujących o redukcji wskaźników ciśnienia centralnego

w naszym badaniu w analizie regresji nie potwierdziła istotnego związku zmiany centralnego ciśnienia tętna, ani z ciśnieniami obwodowymi, ani z redukcją masy ciała, ani ze zmianą czynności śródbłonna, które były równolegle obserwowane.

W badaniu Taaffe i wsp. [259] trening oporowy i to u osób w starszym wieku (65-78 lat), obniżał centralne ciśnienie skurczowe. W myśl cytowanych wcześniej stwierdzeń z przeglądu piśmiennictwa Kingwell'a, ten rodzaj treningu i w tej grupie badanych nie powinien dawać żadnych korzystnych efektów.

Efektem redukcji ciśnienia centralnego przez peryndopryl i amlodypinę nie obserwowanym w przypadku leczenia atenololem i diuretykiem w badaniu CAFE (podbadaniu badania ASCOT) [260], próbuje się wyjaśnić korzystny wpływ na redukcję złożonego punktu końcowego leków nowych generacji. Trening fizyczny interwałowy w naszym badaniu również korzystnie obniżał parametry centralnej hemodynamiki, tzn. centralnego ciśnienia tętna i wskaźnika wzmocnienia, choć jak widać z przytoczonego wyżej piśmiennictwa raczej nie obserwowano tego efektu w innych badaniach. Wydaje się jednak, że kluczem do osiągnięcia sukcesu w tej dziedzinie jest zaaplikowanie treningu interwałowego chorym z nadciśnieniem w odpowiedniej grupie wiekowej. Nie u chorych zbyt młodych bez cech przebudowy tętnic (sztywności), ponieważ trudno tu oczekiwać jakiejś poprawy, jak również nie u pacjentów w wieku podeszłym ze względu na brak możliwości regresji utrwalonych i nieodwracalnych zmian w tętnicach.

Zagadnienie niewątpliwie wymaga dalszych badań i być może w przyszłości uda się powiązać korzystny wpływ wysiłku fizycznego na rokowanie odległe u chorych na nadciśnienie tętnicze z regresją niekorzystnych wskaźników centralnej hemodynamiki uzyskanych z tonometrii aplanacyjnej.

6.8. ADMA jako marker funkcji śródbłonna u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego

Mittermayer i wsp. [261], przeprowadzili badanie wpływu regularnego wysiłku fizycznego na osoczowe stężenie asymetrycznej dimetyloargininy. Zastosowany trening trwał 4 miesiące, sesje treningowe przez dwa pierwsze tygodnie odbywały się z częstotnością 2x/tydzień, następnie z częstotnością 3x/tydzień. Grupa badana składała się z 11 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, z dobrze kontrolowaną glikemią, w wieku

44±3 lata. Nasilenie stosowanego wysiłku fizycznego było monitorowane za pomocą czujników akcji serca, jak w naszym badaniu. Założeniem każdej sesji treningowej było osiągnięcie wartości tętna w przedziale 60-70% wartości maksymalnej dla każdego badanego i podtrzymanie jej do końca sesji (sesje trwały 60 minut). Po 4 miesiącach opisanej interwencji u badanych przeprowadzono analizę zmiany osoczowego stężenia asymetrycznej dimetylargininy i wykazano, że uległa istotnej redukcji ($0,54 \pm 0,2$ umol/L vs. $0,43 \pm 0,03$ umol/L). Również w naszym badaniu interwencja treningowa (trening aerobowy interwałowy) spowodowała istotny spadek ADMA ($0,773 \pm 0,11$ umol/L vs. $0,701 \pm 1,05$ umol/L) w grupie trenującej ($p=0,0211$). Wyniki badania Mittermayer i wsp. są zbliżone do uzyskanych przez nas, wskazując na fakt, że zarówno trening aerobowy wytrzymałościowy jak i aerobowy interwałowy w okresie kilkumiesięcznego regularnego stosowania istotnie zmniejsza stężenia ADMA. Poza różnicą dotyczącą formy treningu istnieje szereg wartych podkreślenia podobieństw treningu w badaniu Mittermayer i wsp. i naszym, takich jak długość sesji, częstość treningów (2x/tydzień), wysiłek fizyczny wykonywany na cykloergometrach, ciągły monitoring natężenia stosowanego wysiłku za pomocą częstości akcji serca. Wspólnym mianownikiem opisanych interwencji jest fakt redukcji stężenia ADMA, a co za tym idzie ryzyka sercowo-naczyniowego z jakim jest związana.

W badaniu Seljeflot i wsp. [262] przeprowadzono analizę stężenia ADMA u 80 pacjentów z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością serca (w klinicznej klasie NYHA II-III), optymalnie leczonych farmakologicznie, w wieku 45-85 lat, poddanych 4-miesięcznemu treningowi fizycznemu (trening aerobowy na rowerach treningowych). Sesje treningowe podobnie jak w naszym badaniu odbywały się 2x/tydzień i trwały 50 minut. Również podobny był system monitorowania akcji serca, za pomocą którego badani odpowiednio dozowali wysiłek fizyczny, tak aby akcja serca nie przekraczała wartości 70% maksymalnej. Analiza wyników po interwencji wykazała istotny spadek osoczowego stężenia ADMA ($p=0,024$) po zastosowanym treningu aerobowym.

W badaniu Richter i wsp. [263], poddano treningowi wytrzymałościowemu 32 pacjentów z potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca (44% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym), w wieku 31–68 lat. Czas interwencji treningowej wynosił 12 tygodni. Ćwiczenia wykonywane były na bieżni ruchomej lub rowerach treningowych z częstością 3x/tydzień, po 30 minut każde. Średnie osoczowe stężenie ADMA obniżyło się istotnie ($0,94 \pm 0,03$ vs. $0,75 \pm 0,04$ mikromol/L). Implementowany wysiłek fizyczny o

typie wytrzymałościowym okazał się skuteczny w poprawie NO-zależnej funkcji śródbłonna i istotnej redukcji jego naturalnego antagonisty jakim jest ADMA [263].

Trening aerobowy w odpowiednim natężeniu, na podstawie przytoczonych powyżej badań zmniejsza stężenie ADMA w takich jednostkach chorobowych jak cukrzyca, przewlekła niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca. Natomiast wyniki naszego badania wskazały, że nieco dłuższa interwencja o charakterze aerobowym w formie treningu interwałowego obniża stężenie ADMA w nadciśnieniu tętniczym. Przytoczone wskaźniki zastosowanych sesji treningowych wbrew pozorom dalece od siebie nie odbiegają i przybliżają nas do określenia z dużym marginesem błędu minimalnego natężenia wysiłku fizycznego, wystarczającego do istotnej zmiany stężenia ADMA. Powinien on trwać około 4 miesięcy, z częstością 2x/tydzień przy osiągnięciu ok. 70% maksymalnej częstości akcji serca.

ADMA w porównaniu do pozostałych badanych przez nas markerów czynności śródbłonna, jest jednym z najbardziej swoistych. Istotne zmniejszenie jej osoczowego stężenia w grupie badanej nie wiązało się jednak w analizie regresji z redukcją sztywności tętnic badanej za pomocą szyjno-udowej prędkości fali tętna, ani z redukcją centralnego ciśnienia tętna.

6.9. Mikroalbuminuria jako marker funkcji śródbłonna u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego

W naszym badaniu nie potwierdzono istotnych zmian w zakresie ilości wydalanych z moczem albumin pod wpływem zastosowanej interwencji treningowej, czego należałoby oczekiwać z dobrze ugruntowanej pozycji mikroalbuminurii jako markera funkcji/dysfunkcji śródbłonna i równolegle zaobserwowanych korzystnych zmian stężenia asymetrycznej dimetyloargininy.

Leehey i wsp. [264], przeprowadzili 24-tygodniową (6-miesięczną) interwencję treningową u pacjentów z cukrzycą typu 2, otyłością oraz przewlekłą niewydolnością nerek w stopniu 2-4 wg klasyfikacji NKF (u 33% badanych rozpoznano wcześniej nadciśnienie tętnicze). W pierwszych 6 tygodniach badani wykonywali sesje interwałowego treningu aerobowego (3x/tydzień), pod nadzorem instruktora, na bieżni ruchomej. Badani każdorazowo byli poddani pięciu podobnym cyklom. Po okresie 6 tygodni, przez kolejnych 18 tygodni badani samodzielnie wykonywali opisane sesje

treningowe, bez nadzoru instruktora. Po zakończeniu interwencji, analiza badań wykazała istotną redukcję proteinurii z wartości wyjściowej 1020 ± 1081 mg/24h do 891 ± 831 mg/24h po pierwszych 6 tygodniach regularnych treningów interwałowych oraz do 821 ± 1010 mg/24h po 24 tygodniach interwencji ($p=0,0001$). Badana grupa odbiegała od naszej w charakterystyce klinicznej, przede wszystkim istotnie nieprzewidywalnymi wartościami dobowej proteinurii i tym należy tłumaczyć brak istotnej zmiany wartości mikroalbuminurii w naszym badaniu. Natomiast omówiona wyżej charakterystyka zastosowanej przez Leehey i wsp. interwencji treningowej pod względem obciążenia treningiem była podobna jak w naszym badaniu.

Chorych z rozpoznany zespółem metabolicznym, w wieku $52,3 \pm 3,7$ lat poddano regularnemu treningowi interwałowemu aerobowemu na bieżni ruchomej (3x/tydzień przez 16 tygodni) [265]. W sesjach składających się z czterech cykli przedzielonych interwałami, w czasie wysiłku osiągnęto 90% maksymalnej częstości akcji serca indywidualnie obliczonej dla każdego trenującego. Interwały regeneracyjne między cyklami zaplanowano tak, aby częstość akcji serca obniżyła się nie bardziej niż do 70% maksymalnej częstości serca. Analiza zachowania proteinurii przed i po opisanej interwencji treningowej wskazała na istotne obniżenie stężenia albumin w dobowej zbiorce moczu u badanych poddanych AIT. Wartość ta, wyjściowo wynosiła dla grupy badanej $23,0 \pm 11,3$ ug/min i na skutek zastosowanego programu treningowego uległa redukcji do wartości $7,7 \pm 1,3$ ug/min na wizycie końcowej (odnośne wartości w naszym badaniu wynosiły odpowiednio $14,27 \pm 10,20$ mg/24h na wizycie początkowej i $11,87 \pm 7,27$ mg/24h na wizycie końcowej, $p=0,2542$).

Brak wpływu treningu na albuminurię w naszym badaniu, a istotny wpływ na nią w porównywanym (warto zauważyć, że tym razem wyjściowo wskaźniki MA nie odbiegały od siebie istotnie w obu badaniach), należy tłumaczyć większą intensywnością zastosowanego treningu interwałowego, tzn. trzy spotkania w tygodniu (w naszym badaniu 2 spotkania), wysokiego targetu obciążenia wysiłkiem wynoszącego 90% wartości tętna maksymalnego (w naszym badaniu wartość ta wynosiła 80%) oraz dolnego targetu przerwy regeneracyjnej, który wynosił 70% wartości tętna maksymalnego (w naszym badaniu 60%). Uwzględniając bardzo zaostrzone parametry zastosowanego treningu w opisywanym badaniu (bliskie progowi beztlenowemu – wynoszącemu zwykle 92-94% tętna maksymalnego), można wnioskować, że aerobowy trening interwałowy przy ponadprzeciętnym obciążeniu wysiłkiem może jednak istotnie

wpłynąć na obniżenie albuminurii. Nie obserwowaliśmy tego w naszej grupie. Wydaje się również, że tak intensywny trening z klinicznego punktu widzenia nie byłby dla niej odpowiedni. Doprecyzowanie wartości obciążeń dla ćwiczących, tj. częstości spotkań/tydzień, długości interwałów, docelowych wartości kończących przerwę regeneracyjną u chorych z nadciśnieniem tętniczym w różnych przedziałach wiekowych wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

6.10. Białko CRP oznaczone metodą wysoce-czułą jako marker funkcji śródbłonna u chorych na nadciśnienie tętnicze po zastosowaniu regularnego treningu interwałowego

Uzyskane przez nas wyniki nie wskazują, że regularny interwałowy wysiłek fizyczny jest istotnym modulatorem odczynu zapalnego mierzonego stężeniem białka CRP. Dane z piśmiennictwa w zakresie tego zagadnienia pozostają sprzeczne.

W badaniu Kohut i wsp. [266] przeprowadzonym na 133 pacjentach, w wieku 64-87 lat, m.in. z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, stosowano interwencję treningową (nieinterwałową) trwającą 10 miesięcy. Regularne treningi fizyczne aplikowano z częstością 3x/tydzień, a ćwiczenia o charakterze aerobowo-oporowym wykonywano na bieżni ruchomej, orbitreku i cykloergometrze, w sesjach 45-minutowych. Każdy z pacjentów monitorowany był za pomocą osobistego sensora akcji serca. Częstość akcji serca podczas aktywnej fazy treningu wahała się pomiędzy 60%, a 80% wartości tętna maksymalnego. Po 10 miesiącach obserwacji i analizie markerów zapalnych, badacze stwierdzili, że zastosowany regularny trening fizyczny spowodował istotny spadek markerów zapalnych, w tym min. CRP (4.2 mg/L do 3.8 mg/L, $p=0,0470$).

Przeprowadzone przez nas badanie wykazuje zarówno podobieństwa z badaniem Kohut i wsp., tj. m.in. zastosowany sposób monitoringu układu sercowo-naczyniowego badanych, długość sesji treningowych oraz intensywność wysiłku fizycznego (zalecenie utrzymania minimalnej akcji serca powyżej wartości 60% tętna maksymalnego), jak i różnice, tj. trening zastosowany w formie ciągłej, nie-interwałowej, 2-krotnie dłuższy okres interwencji (10 miesięcy vs. 5 miesięcy) oraz niejednorodną pod względem ryzyka ogólnego (w tym nadciśnienia tętniczego) grupę pacjentów. Trudno jednoznacznie stwierdzić dlaczego obniżenie osoczowego stężenia CRP w naszym

badaniu nie było istotne. Na pewno należy brać pod uwagę fakt, że CRP oznaczone metodą wysoce-czułą w naszym badaniu wyjściowo miało niższe stężenie (2,88 mg/L) co wynikało z przeprowadzonego doboru do grupy badanej i wykluczeniu większości stanów klinicznych mogących wpłynąć na ten wskaźnik. Prawdopodobnie, gdyby wartość CRP u pacjentów w naszym badaniu była wyjściowo wyższa (jak w badaniu Kohut i wsp.) redukcja CRP mogłaby być istotna. Nie znajdujemy również dobrego wyjaśnienia dla wzrostowej tendencji CRP w grupie kontrolnej naszego badania, w której nie podjęto interwencji treningowej. Biorąc pod uwagę liczbę grupy jest to raczej przypadkowy wynik.

Podobnie jak w naszym badaniu brak obniżenia osoczowego CRP pod wpływem treningu fizycznego zaobserwowali Zoppini i wsp. [267], którzy jako interwencję zastosowali serię regularnych treningów o typie aerobowym, nie-interwałowym. Grupa badana składała się z 16 pacjentów, prowadzących siedzący tryb życia, z rozpoznaną cukrzycą oraz otyłością. Długość interwencji wynosiła 6 miesięcy. Spotkania odbywały się z częstotliwością 2x/tydzień. Badani zostali poddani sesjom treningowym trwającym 60 minut każda (10-minut rozgrzewka, 10-minut ćwiczenia rozciągowe oraz 40-minut aktywnej fazy treningowej). Ćwiczenia o charakterze aerobowym, wykonywane były na bieżni ruchomej lub cykloergometrze, a intensywność stosowanego treningu monitorowana za pomocą czujników tętna i oscylowała w przedziale 50-70% tętna maksymalnego. Analiza osoczowych stężeń CRP oznaczonych metodą wysoce-czułą, tak jak w naszym badaniu nie wykazała istotnej zmiany (wyjściowo 3,53 mg/L, a po zakończeniu sesji treningowych 3,48 mg/L, $p=NS$). Oba badania różnią się pod względem doboru grupy badanej (w naszym badaniu chorzy z nadciśnieniem, u Zoppini i wsp. pacjenci z otyłością i cukrzycą), metodycznie jak widać wykazują jednak wiele podobieństw, poza dyskutowanymi wcześniej różnicami pomiędzy treningiem interwałowym i nie-interwałowym. Wspólnym wnioskiem jaki można wyciągnąć z obu badań jest jednak brak wpływu treningu fizycznego na stężenie CRP. Z innych badań zajmujących się problematyką wpływu treningu fizycznego na proces zapalny monitorowany stężeniem białka C-reaktywnego, warto przytoczyć jeszcze badanie Balducci i wsp. [268] i Okita i wsp. [269].

Badanie Balducci i wsp. przeprowadzono w grupie pacjentów z cukrzycą i analizowano wpływ różnych form wysiłku fizycznego na wskaźniki zapalne w tym CRP u 82 badanych, z medianą wieku $61,1 \pm 7,1$ lat, którzy zostali losowo przydzieleni

do czterech grup, różniących się formą i intensywnością treningu fizycznego. Tylko w jednej z wyróżnionych grup o największej intensywności treningu (spotkania 2x/tydzień, sesje treningu aerobowego trwające 40 minut połączone z sesją treningu oporowego, trwającą 20 minut), po zakończeniu okresu interwencji (12 miesięcy) wykazano istotną redukcję stężenia CRP ($p=0,001$). Trzeba zauważyć, że grupa z badania Balducci i wsp. charakteryzowała się bardziej niekorzystnym profilem ryzyka: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, zespół uzależnienia od nikotyny i miała wyjściowo wyższy CRP (3,39 mg/L), niż w naszym badaniu (2,88 mg/L). Ponadto intensywność treningu w grupie o największym zastosowanym obciążeniu była większa niż u nas. Te dwa fakty mogą wyjaśniać uzyskanie redukcji CRP, którego nie obserwowaliśmy u naszych chorych.

Okita i wsp. [269], przeprowadzili 2-miesięczną interwencję w grupie 227 nieobciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego kobiet (w średnim wieku ok. 50 lat). Składała się ona z cyklu aerobowych sesji treningowych (80-minutowych), odbywających się z częstotnością 2x w tygodniu i polegających na ćwiczeniach na bieżni ruchomej oraz aerobiku, tak aby utrzymać częstość akcji serca w indywidualnie obliczonym przedziale 60-80% częstości maksymalnej. Głównym celem prowadzonych treningów (osiągniętym zresztą z powodzeniem) była redukcja masy ciała.

Analiza wyników wykazała, że wyjściowo średnie stężenie hs-CRP wynosiło 0,63 mg/L. Wartość ta jest istotnie niższa niż raportowana zwykle w badaniach na populacji kaukaskiej, ale co najciekawsze uległa dalszemu istotnemu obniżeniu po interwencji treningowej do wartości 0,41 mg/L ($p=0,0001$). Włączyłem tą pracę do dyskusji ponieważ wcześniej wyjaśniałem brak istotnego spadku CRP w naszym badaniu i jego niższą wyjściową wartość niż np. w badaniu Balducci i wsp. i Kohut i wsp. Jak jednak widać logice takiego rozumowania mogą przeczyć wyniki z innych badań. Poziom CRP w badaniu Okita i wsp. był nawet kilkakrotnie niższy, niż w naszym badaniu, czy poprzednio cytowanych, mimo to ulegał dalszemu obniżeniu w wyniku zastosowanej interwencji treningowej. Zarówno czas jej trwania (2 miesiące), jak i wielkość obciążenia wysiłkiem (60-80% HRmax) w czasie sesji i czas trwania sesji nie odbiegają znacząco od omawianych uprzednio badań, zarówno tych w których obserwowano jak i nie obserwowano obniżenia stężenia białka C-reaktywnego.

Problem wpływu treningu fizycznego na poziom CRP, aktywność procesu zaplanego, a w grupach o niskim stężeniu CRP przede wszystkim czynność śródbłonna

pozostaje nierozstrzygnięty. Wkładem naszego badania w wiedzę na ten temat jest udokumentowanie braku zmian CRP w jednorodnej pod względem charakterystyki klinicznej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym bez innych obciążeń. Ograniczeniem w interpretacji tego wyniku w odniesieniu do chorych z nadciśnieniem tętniczym jest stosunkowo mała liczebność grupy badanej i względnie krótki czas trwania interwencji. W grupach chorych z otyłością, cukrzycą, treningiem prowadzonym w celu osiągnięcia redukcji masy ciała istnieją jednak dane za redukcją CRP w wyniku treningu fizycznego.

Spośród trzech analizowanych markerów czynności śródbłonna naczyniowego, istotna poprawa pod wpływem treningu interwałowego dotyczyła jedynie redukcji osoczowego stężenia dimetyloargininy. Ani dobowy albuminuria, ani stężenie hsCRP nie uległy istotnej zmianie - stąd w oparciu o nasze wyniki nie sposób formułować jednoznacznego wniosku, co do wpływu treningu interwałowego na czynność śródbłonna u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

7. PODSUMOWANIE

Przeprowadzone badanie podjęło problem roli regularnego wysiłku fizycznego w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wybrana forma treningu (interwałowy trening aerobowy) okazała się, pomimo stosunkowo krótkiego okresu interwencji (5 miesięcy) skuteczna, nie tylko w odniesieniu do dalszej redukcji ciśnienia tętniczego u chorych dotąd skutecznie leczonych farmakologicznie, ale spowodowała również istotną redukcję sztywności tętnic. Tym samym zrealizowano jeden z głównych celów badania wyczerpująco dokumentując u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym 1 i 2 stopnia pozytywny wpływ treningu interwałowego, nie tylko na pośrednie wskaźniki sztywności tętnic (ciśnienia centralne w aorcie i wskaźnik wzmocnienia), ale przede wszystkim na bezpośredni i niekwestionowany wskaźnik sztywności tętnic szyjno-udową prędkość fali tętna. Sukces badania w tej dziedzinie wynika, jak się wydaje, z zestawienia z danymi z piśmiennictwa w pierwszej kolejności z wyboru formy treningu (trening interwałowy), zaś w drugiej z wyboru grupy chorych w wieku średnim. Zarówno u chorych w młodszych grupach wiekowych jak i u chorych w wieku podeszłym nie obserwowano tak jednoznacznie korzystnych efektów treningu fizycznego w odniesieniu do sztywności tętnic. Wydaje się również, że trening interwałowy aerobowy ma pod tym względem przewagę nad innymi formami treningu. Głównym czynnikiem determinującym redukcję sztywności tętnic obserwowaną jako skutek interwencji treningowej w świetle przeprowadzonej analizy regresji był sam spadek ciśnienia tętniczego, chociaż dodatkowymi pozytywnymi efektami treningu były: istotna redukcja tętna spoczynkowego, zmniejszenie masy ciała i poprawa profilu lipidowego osocza. Realizacja drugiego celu badania - oceny wpływu treningu interwałowego na czynność śródbłónka naczyń, nie przyniosła również jednoznacznych wyników. Jedynie redukcja poziomu osoczkowego asymetrycznej dimetyloargininy wydaje się przemawiać za pozytywnym wpływem treningu interwałowego na czynność śródbłónka. Jednak brak zmian w zakresie pozostałych ocenianych parametrów, tj. mikroalbuminurii i poziomu białka C reaktywnego, nie pozwala na sformułowanie wniosku o korzystnym wpływie przeprowadzonej interwencji treningowej na czynność śródbłónka. Pomimo ograniczeń wynikających z wykluczenia z badania chorych z 3 stopniem nadciśnienia oraz schorzeniami towarzyszącymi min. (chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, cukrzycą) interwałowy trening aerobowy wydaje się w świetle uzyskanych wyników formą

treningu godną rekomendacji w postępowaniu nefarmakologicznym u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

8. STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych dotyczące leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym, zaliczają regularną aktywność fizyczną do najbardziej skutecznych form postępowania nefarmakologicznego w nadciśnieniu tętniczym. Nie precyzują jednak najczęściej, jaki rodzaj treningu fizycznego jest w tej grupie chorych najbardziej optymalny dla osiągnięcia efektu hipotensyjnego. W świetle dostępnych danych z piśmiennictwa, regularny wysiłek fizyczny u chorych z nadciśnieniem tętniczym pozwala nie tylko na osiągnięcie lepszego efektu kontroli samego ciśnienia tętniczego, ale co szczególnie ważne, w sposób korzystny modyfikuje globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, min. poprzez wpływ na redukcję otyłości, poprawę profilu lipidowego osocza, zmniejszenie spoczynkowej akcji serca, wzrost insulinowrażliwości, poprawę czynności śródbłonna. Ponadto regularny wysiłek fizyczny korzystnie wpływa na niektóre subkliniczne uszkodzenia narządowe, w tym m.in. na sztywność tętnic i mikroalbuminurię. Wymienione korzystne efekty opisano dla różnych rodzajów wysiłku fizycznego.

Interwałowy trening aerobowy jest formą treningu charakteryzującą się intensywnym, powtarzalnym wysiłkiem fizycznym, trwającym w seriach od kilkunastu do kilkudziesięciu sekund, które są przerywane, tzw. przerwami „niepełnymi korzystnymi” (interwałami), podczas których trenujący utrzymuje pewną podstawową aktywność fizyczną, niepozwalającą mu całkowicie odpocząć. Ta forma treningu (AIT, ang. *Aerobic Interval Trainig*), jest w ostatnich czasach szczególnie popularna w sporcie, nie tylko ze względu na bardziej efektywne spalanie tkanki tłuszczowej, ale również wzrost wydolności wysiłkowej, wytrzymałości tlenowej i wytrzymałości szybkościowej. Istnieją również doniesienia na temat korzystnego wpływu AIT w wybranych jednostkach chorobowych, min. u chorych z zespołem metabolicznym, cukrzycą i niewydolnością serca. Wiedza na temat wpływu AIT na czynność śródbłonna naczyniowego i sztywność tętnic jest bardzo ograniczona, a badania z zastosowaniem treningu interwałowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym nieliczne.

Cel badania

Celem zaprojektowanego badania była ocena wpływu treningu fizycznego interwałowego na sztywność dużych tętnic oraz czynność śródbłonna naczyniowego

ocenianą metodami biochemicznymi u pacjentów z leczonym farmakologicznie i dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Metodyka

W grupie 60 pacjentów, z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym 1 i 2 stopnia, leczonym farmakologicznie jednym lub dwoma lekami, z dobrą kontrolą wartości ciśnienia, w wieku 35–70 lat (średnio $54,51 \pm 8,3$ lat) dokonano randomizacji do dwóch równolicznych grup ($n=30$). W grupie kontrolnej przekazano ustne zalecenia dotyczące zasad niefarmakologicznego postępowania w nadciśnieniu tętniczym wg. obowiązujących wytycznych (wytyczne ESH z 2007 r.), ze szczególnym zwróceniem uwagi na odpowiedni poziom aktywności fizycznej. W grupie badanej, poza podaniem zaleceń przeprowadzono 5-miesięczny cykl treningu interwałowego, składający się z 40 sesji treningowych (2 sesje po 50 minut w tygodniu), wg. specjalnie opracowanego programu treningowego uwzględniającego indywidualne możliwości kondycyjne pacjenta, tak by podczas każdej sesji, u wszystkich osiągać zbliżony poziom obciążenia wysiłkiem w zakresie od 60-80% tętna maksymalnego. W obu grupach na wizycie początkowej i po 5 miesiącach, oceniono w pomiarach gabinetowych ciśnienie tętnicze krwi, sztywność tętnic poprzez pomiar szyjno-udowej prędkości fali tętna urządzeniami SpygmoCor® i Complior®, a także badanie wskaźników tonometrii aplanacyjnej, w tym ciśnienia centralnego w aorcie i wskaźników wzmocnienia fali tętna za pomocą urządzenia SphygmoCor®. Do oceny czynności śródbłónka wybrano trzy wskaźniki biochemiczne: asymetryczną dimetyloargininę, mikroalbuminurię w moczu dobowym i poziom białka C-reaktywnego (hsCRP) w osoczu. Badania te również wykonano dwukrotnie na początku i po 5 miesiącach. Ponadto porównywano obie grupy, pod względem zmian wskaźnika masy ciała, tętna spoczynkowego i parametrów lipidowych osocza, na które mogła mieć wpływ prowadzona interwencja treningowa.

Wyniki

Zastosowana procedura randomizacyjna pozwoliła wyłonić grupy nie różniące się wyjściowo pod względem podstawowych parametrów antropometrycznych (wieku, płci, masy ciała), a także wartości ciśnienia tętniczego, wskaźników sztywności tętnic i markerów czynności śródbłónka, za wyjątkiem wyższego poziomu asymetrycznej dimetyloargininy w grupie badanej, w stosunku do grupy kontrolnej. Najważniejsze

wyniki badania to: istotna redukcja gabinetowego ciśnienia skurczowego (132,8 mmHg vs. 128,9 mmHg, $p_3=0,0001$), ciśnienia rozkurczowego (80,5 mmHg vs. 77,8 mmHg, $p_3=0,0001$), tętna spoczynkowego (74,5 uderzeń/minutę vs. 69,2 uderzeń/minutę, $p_3=0,0001$), sztywności tętnic, tzn. szyjno-udowej PWV, zarówno w pomiarze urządzeniem Complior® (10,3 m/s vs. 9,26 m/s, $p_3=0,0001$), jak i SphygmoCor® (8,37 m/s vs. 7,48 m/s, $p_3=0,0001$) oraz centralnego ciśnienia tętna (44,26 mmHg vs. 40,26 mmHg, $p_3=0,0358$) w grupie badanej po zastosowanym cyklu treningu interwałowego. Opisanych powyżej zmian nie obserwowano w grupie kontrolnej (nietrenującej): SBP (131,3 mmHg vs. 129,1 mmHg, $p_4=0,4721$), DBP (77,7 mmHg vs. 77,6 mmHg, $p_4=0,8544$), tętno spoczynkowe (73,23 uderzeń/minutę vs. 73,7 uderzeń/minutę, $p_4=0,9271$), szyjno-udowa prędkość fali tętna mierzona urządzeniem Complior® (10,18 m/s vs. 10,03 m/s, $p_4=0,7645$), szyjno-udowa PWV mierzona za pomocą urządzenia SphygmoCor® (8,08 m/s vs. 7,97 m/s, $p_4=0,7610$), centralne PP (42,3 mmHg vs. 43,5 mmHg, $p_4=0,8380$). Spośród ocenianych wskaźników czynności śródbłonna w grupie badanej, istotnej redukcji uległ jedynie poziom asymetrycznej dimetyloargininy (0,773 umol/L vs. 0,701 umol/L, $p_3=0,0211$). Mikroalbuminuria, ani hsCRP nie zmieniły się istotnie ani w grupie badanej, ani w grupie kontrolnej. Dla określenia czynników determinujących obserwowaną redukcję sztywności tętnic przeprowadzono analizę regresji, w której oceniono wpływ na zmianę wskaźnika sztywności tętnic (szyjno-udowej PWV) pozostałych zmian obserwowanych w grupie badanej, tzn. redukcji ciśnienia gabinetowego, spadku tętna spoczynkowego, redukcji wskaźnika BMI (25,62 kg/m² vs. 25,39 kg/m², $p_3=0,0001$) i redukcji stężenia ADMA. Przy poziomie $R^2=20\%$ dla całego modelu, tylko zmiana DBP ($R^2=0,143$, $p=0,029$), zmiana SBP ($R^2=0,109$, $p=0,009$) oraz zmiana HR spoczynkowego ($R^2=0,096$, $p=0,014$), istotnie wpływały na redukcję sztywności tętnic mierzoną zmianą PWV Complior® (Δ PWV). W przeprowadzonej analizie regresji wielokrotnej, skonstruowanej w oparciu o ten sam model nie udało się ustalić zmiennych istotnie wpływających na zmianę centralnego ciśnienia tętna (Δ PP).

Wnioski

Zaplanowany model treningu interwałowego aerobowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, dobrze kontrolowanym leczeniem farmakologicznym pozwolił w 5-miesięcznym okresie obserwacji na istotną dalszą

redukcję ciśnienia tętniczego krwi, jak również wskaźników sztywności tętnic i ciśnienia centralnego. Zaobserwowana redukcja sztywności tętnic pozostawała w związku ze spadkiem ciśnienia tętniczego i tętna. Łączna ocena zachowania się wybranych do analizy wskaźników biochemicznych, nie pozwoliła na jednoznaczne potwierdzenie pozytywnego wpływu treningu interwałowego na czynność śródbłonna.

9. ABSTRAKT

Title: The influence of regular interval training on blood pressure, arterial stiffness and endothelial function among hypertensive subjects.

I Clinical Dept. of Cardiology and Interventional Electrophysiology with Hypertension
Medical College, Jagiellonian University, Cracow, Poland

Background: Regular physical exercise improves results of pharmacological treatment in arterial hypertension. However regular physical training is recommended as an adjunctive treatment for hypertensive's subjects by european and american guidelines, there is no precise statement how this training should be applied. Aerobic Interval Training (AIT) is new interesting alternative with promising results in many clinical indications without of data in arterial hypertension.

Aim: The aim of the study was to evaluate the influence of 5-months regular AIT on blood pressure, carotid femoral pulse wave velocity (PWV), applanation tonometry indexes and selected indices of endothelial function among previously pharmacologically treated subjects with mild or moderate arterial hypertension.

Methods: Study group consisted of 60 hypertensive subjects (30 males, 30 females) (age $54,45 \pm 8,52$ years) previously treated for at least 2 years, with well controlled hypertension, i.e. below 140/90 mmHg, using combined hypertensive therapy. Treatment has not been changed during study period. Study group was randomly subdivided into 2 subgroups. In the first group (G1) AIT was applied for 5 months (40 professional AIT sessions performed two times per week, for 50 minutes each time) accordingly to specially developed program. In the second, control group (G2) there were no training sessions, only medical advice to maintain physical activity accordingly to JNC hypertension guidelines. At the baseline visit and then after five months (final visit), in both groups office BP, PWV and applanation tonometry indexes using SphygmoCor® device and Complior® device were obtained, as well as plasma high selective C-reactive protein (hsCRP), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and albuminuria in the daily collection (ALB).

Results: At the baseline visit there were no significant differences between G1 and G2 groups in the age, office SBP, DBP, PWV, applanation tonometry indexes, hsCRP and ALB. After five months of regular AIT in G1 office SBP ($132,8 \pm 6,1$ mmHg vs. $128,9 \pm 5,9$ mmHg, $p < 0,05$), DBP ($80,5 \pm 4,1$ mmHg vs. $77,8 \pm 2,3$ mmHg, $p < 0,05$), PWV_{Complior®} ($10,3 \pm 1,18$ m/s vs. $9,26 \pm 1,11$ m/s, $p < 0,05$), PWV_{SphygmoCor®} ($8,37 \pm 1,03$ mmHg vs. $7,48 \pm 0,97$ mmHg, $p < 0,05$). Moreover we noticed significant changes in applanation tonometry indexes, such as: central SBP, central PP, central and peripheral AIX (all $p < 0,05$) and ADMA concentration in examined group on W2 visit. No significant changes were observed in G2 after AIT in plasma hsCRP concentration and urine ALB. In G2 group SBP, DBP, applanation tonometry indexes, PWV, hsCRP, ALB hasn't changed between baseline and final visit.

Conclusions: In relatively short time period regular AIT among treated hypertensive subjects decreased significantly not only blood pressure but also pulse wave velocity, most of applanation tonometry indexes and ADMA concentration. There was no significant decreased in examined group in hsCRP and ALB.

10. PIŚMIENNICTWO

1. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J.L.: Global Burden of Disease and Risk Factors. A co-publication of Oxford University Press and The World Bank. 2006 The International Bank of Reconstruction and Development/The World Bank and Oxford University Press, New York, 10:0-8213,6262-3.
2. Tuomilehto J., Kuulasmaa K., Torppa J.: WHO MONICA Project: geographic variation in mortality from cardiovascular diseases. Baseline data on selected population characteristics and cardiovascular mortality. World Health Stat Q. 1987; 40:171-184.
3. Broda G., Rywik S.: Multicenter national Polish population health status tests - WOBASZ project with defined problems and treatment goals. Kardiologia Pol. 2005;63:601-04
4. Comstock G.W.: An epidemiologic study of blood pressure levels in a biracial community in the Southern United States. Am J Epidemiol. 2008; 168:733-77
5. Miall W.E.: Follow-up study of arterial pressure in the population of a Welsh mining valley. Brit Med J 1959; 2:1204.
6. Platt R.: Essential hypertension. Incidence, course, and heredity. Ann Intern Med 1961; 55:1.
7. Pickering G.W.: The concept of essential hypertension. Ann Intern Med 1955; 43: 1153.
8. Tochowicz L., Król W., Pudlik Z.: Górne granice prawidłowych ciśnień tętniczych i częstości nadciśnienia wśród ludności województwa krakowskiego. Pol Arch Med Wewn 1956; 26:483.

9. Falkiewicz A., Pacyński A., Tarnowski S.: Nadciśnienie wśród ludności Dolnego Śląska. *Pol Tyg Lek* 1962; 8:281.
10. Askanas Z., Czerwińska S., Liszewska D., et al.: Metoda doboru reprezentacyjnej próby do badania rozszewu ciśnienia tętniczego w dużych populacjach. *Pol Tyg Lek* 1965; 23:83
11. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E., Colton T., Kannel W.B.: Epidemiology of stroke. *Adv Neurol* 1977;16:5-19.
12. Kannel W.B., Schwartz M.J., McNamara P.M.: Blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Dis Chest* 1969; 56:43-52.
13. Lawrence T., Mckee P.A., Castelli W.P., McNamara P.M., Kannel W.B.: Heart failure and hypertension. *N Engl J Med* 1972; 286: 667-668.
14. Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E., Eknoyan G., Foley R.N., Kasiske B.L., Klag M.J., et al.: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:853-906.
15. Wolf P.A., Kannel W.B., Dawber T.R.: Prospective investigations: The Framingham Study and the epidemiology of stroke. *Adv Neurol* 1978; 19:107-120.
16. Kannel W.B., Castelli W.P., McNamara P.M.: Cigarette smoking and risk of coronary heart disease. Epidemiologic clues to pathogenesis. The Framingham Study. *Natl Cancer Inst Monogr* 1968; 28:9-20.
17. Kannel W.B., Castelli W.P., McNamara P.M.: Serum lipid fractions and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Minn Med* 1969; 52:1225-1230.

18. Kannel W.B., Sorlie P.: Some health benefits of physical activity. The Framingham Study. Arch Intern Med 1979; 139:857-861.
19. Kannel W.B., Pearson G., McNamara P.M.: Obesity as a force of morbidity; in: Heald FP, (ed): Adolescent Nutrition and Growth. New York, Appleton-Century-Crofts, 1969; 4:51-71
20. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M.: Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1978; 89:157-161.
21. Rywik S.: Ocena ryzyka u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym. Nadciśnienie Tętnicze 2001; 5:75-82.
22. Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P., Gaciong Z., Jędrzejczyk T., Solnica B., Pencina M., et al.: Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. Kardiologia Polska. 2013; 71:381-92.
23. Tykarski A., Posadzy-Mańczyńska A., Wyrzykowski B., Kwaśniewska M., Pająk A., Tendera M., Rywik S., et al.: Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. Kardiologia Polska. 2005; 63:14-620.
24. Hansen L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al.: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351:1755.
25. MacMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbott R., 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; 335:765–774.

26. Prospective Studies Collaboration. 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: 1903–1913.
27. European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000; www.dphpc.ox.ac/UKbhfhpgrg.
28. Kannel W.B.: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571–1576.
29. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., Kannel W.B., Ho K.K.: The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557–1562.
30. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A., Feigelson H.S., Klauber M.R., McCann T.J., Browner D.: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326:381–386.
31. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L., Neaton J.D., Brancati F.L., Ford C.E., Shulman N.B., Stamler J.: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:13–18.
32. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G.: When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923–934
33. Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R., Hewkin A.C., Kupfer S., Champion A., Kolloch R., et al.: Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893.

34. Sleight P., Redon J., Verdecchia P., Mancia G., Gao P., Fagard R., Schumacher H., et al., ONTARGET investigators.: Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360–1369.
35. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Burnier M., Caulfield M.J., Cifkova R., et al.: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press.* 2009;18:308-347.
36. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., et al.: 2013 ESH/ESC 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.* 2013; 34:2159-2219.
37. Ingelsson E., Gona P., Larson M.G., Lloyd-Jones D.M., Kannel W.B., Vasan R.S., Levy D.: Altered blood pressure progression in the community and its relation to clinical events. *Arch. Intern. Med.* 2008;168:1450-1457.
38. Darne B., Girerd X., Safar M., Cambien F., Guize L.: Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392–400.
39. Benetos A., Safar M., Rudnicki A., Smulyan H., Richard J.L., Ducimetiere P., Guize L.: Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–1415.
40. Gasowski J., Fagard R.H., Staessen J.A., Grodzicki T., Pocock S., Boutitie F., Gueyffier F., et al.: INDANA Project Collaborators: Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J. Hypertens.* 2002; 20: 145–151.

41. Blacher J., Staessen J.A., Girerd X., Gasowski J., Thijs L., Liu L., Wang J.G., et al.: Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1085–1089.
42. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2011;15:54-82
43. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., et al.: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
44. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., et al.: 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). *J. Hypertens.* 2007;25:1105-1187.
45. Waxman A.: WHO global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull.* 2004; 25:292-302.
46. Dickinson H.O., Mason J.M., Nicolson D.J., Campbell F., Beyer F.R., Cook S.W., Williams B., et al.: Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J. Hypertens.* 2006; 24: 215–233.
47. Szczęch R., Szyndler A., Wierucki Ł., Zdrojewski T., Narkiewicz K., Wyrzykowski B.: Jak poprawić skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego? Doświadczenia z programu edukacji pacjentów w ramach Polskiego Projektu 400 Miast. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2006;10:350-361.

48. Liang Y., Shiel L.M., Teede H., Kotsopoulos D., McNeil J., Cameron J.D., McGrath B.P.: Effects of Blood Pressure, Smoking, and Their Interaction on Carotid Artery Structure and Function. *Hypertension* 2001;37,6-11.
49. Daniels S.R., Kimball T.R., Khoury P., Witt S., Morrison J.A.: Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996;28:37–41.
50. Stamler J.: Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991;1:347–362.
51. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J., Grobbee D.E., Geleijnse J.M.: Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–884.
52. Rimm E.B., Williams P., Fosher K., Criqui M., Stampfer M.J.: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br. Med. J.* 1999;319:1523–1528.
53. Law M.R.: Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1997;10:42–45.
54. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Executive Summary. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;916:1-149
55. Stolarz-Skrzypek K., Kuznetsova T., Thijs L., Tikhonoff V., Seidlerová J., Richart T., Jin Y., et al.: European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA.* 2011;4:1777-85.
56. Otten J., Pitz Helliwig J., Meyers L.D.: The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington DC: National Academies Press; 2006.

57. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., Appel L.J., Bray G.A., Harsha D., Obarzanek E., et al.: DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med. 2001;344:3–10.
58. Appel L.J., Miller E.R. 3rd, Seidler A.J., Whelton P.K.: Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. Arch. Intern. Med. 1993;153:1429–1438.
59. Margetts B.M., Beilin L.J., Vandongen R, Armstrong B.K.: Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. Br. Med. J. 1986;293:1468–1471.
60. Bao D.Q., Mori T.A., Burke V., Puddey I.B., Beilin L.J.: Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. Hypertension 1998;32:710–717.
61. Sandvik L., Erikssen J., Thaulow E., Erikssen G., Mundal R., Rodahl K.: Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. N. Engl. J. Med. 1993;328:533–537.
62. Cornelissen V.A., Fagard R.H.: Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. Hypertension 2005;46:667–675.
63. Danielsen K.K., Svendsen M., Mæhlum S., Sundgot-Borgen J.: Changes in body composition, cardiovascular disease risk factors, and eating behavior after an intensive lifestyle intervention with high volume of physical activity in severely obese subjects: a prospective clinical controlled trial. J Obes. 2013;2013:325-464.
64. Thompson D., Karpe F., Lafontan M., Frayn K.: Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. Physiol Rev. 2012;92:157-91.

65. Kim J., Tanabe K., Yoshizawa Y., Yokoyama N., Suga Y., Kuno S.: Lifestyle-based physical activity intervention for one year improves metabolic syndrome in overweight male employees. *Tohoku J Exp Med.* 2013;229:11-7.
66. Ranković G., Djindjić N., Ranković-Nedin G., Marković S., Nejić D., Milicić B., Djindjić B.: The effects of physical training on cardiovascular parameters, lipid disorders and endothelial function. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69:956-60.
67. Jennings G.L.: Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J. Hypertens.* 1997;15:567–569.
68. Pescatello L.S., Franklin B.A., Fagard R., Farquhar W.B., Kelley G.A., Ray C.A.: American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004;36:533–553.
69. Stringer W.W., Wasserman K.: Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society—exercise for fun or profit? *Chest* 2005;127:1072–1073.
70. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q., Zinman B., Dinneen S.F., Hoogwerf B., Halle J.P., Young J., Rashkow A., Joyce C., Nawaz S., Yusuf S., HOPE Study Investigators.: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–426.
71. Wachtell K., Ibsen H., Olsen M.H., Borch-Johnsen K., Lindholm L.H., Mogensen C.E., Dahlöf B., et al.: Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann. Intern. Med.* 2003;139:901–906.

72. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990;322:1561–1566.
73. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E.: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–1437.
74. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E., Boman K., Nieminen M.S., Papademetriou V., Rokkedal J., et al.: Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.* 2004;292:2350-6.
75. Dahlöf B., Devereux R., de Faire U., Fyhrquist F., Hedner T., Ibsen H., Julius S., et al.: The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertens.* 1997;10:75-8
76. Poulter N.R., Wedel H., Dahlöf B., Sever P.S., Beevers D.G., Caulfield M., Kjeldsen S.E., et al. ASCOT Investigators.: Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet.* 2005;366:907-13.
77. Xu J., Knowler W.C., Devereux R.B., Yeh J., Umans J.G., Begum M., Fabsitz R.R., Lee E.T.: Albuminuria within the "normal" range and risk of cardiovascular disease and death in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:208-16
78. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M.: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001;103:987-92.
79. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., et al.: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006;27:2588-2605.

80. Blacher J., Asmar R., Djane S., et al.: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
81. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee; Williams B., Lacy PS., Thom S.M., Cruickshank K., Stanton A., Collier D., Hughes A.D., et al.: Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1225.
82. Laurent S.B., Outouyrie P., Lacolley P.: Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45:1050 -1055.
83. Silacci P., Desgeorges A., Mazzolai L., et al.: Flow pulsatility is a critical determinant of oxidative stress in endothelial cells. *Hypertension* 2001;38:1162-6.
84. Wang Y., Zhang Y., Li Y., Zhou X., Wang X., Gao P., Jin L., et al.: Common variants in the ATP2B1 gene are associated with hypertension and arterial stiffness in Chinese population. *Mol Biol Rep*. 2012;19:46-51
85. Olson S., Wang M.G., Carafoli E., Strehler E.E., McBride O.W.: Localization of two genes encoding plasma membrane Ca²(+)-transporting ATPases to human chromosomes 1q25-32 and 12q21-23. *Genomics* 9:629–41.
86. Cwynar M., Wojciechowska W., Stolarz K., et al.: Wpływ wybranych polimorfizmów genów angiotensynogenu, konwertazy angiotensyny I oraz receptora typu I dla angiotensyny II oraz parametry usztywnienia dużych tętnic — zależność od spożycia sodu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006;10:99–110.
87. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P.: Strukturalne i genetyczne podłoże sztywności tętnic. *Hypertension*. 2006;2:15–21.

88. Lacolley P., Challande P., Osborne-Pellegrin M., et al.: Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc Res.* 2009;81:637-648
89. Yasmin, McEniery C.M., Wallace S., et al.: Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:372.
90. Yasmin, McEniery C.M., Wallace S., et al.: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-74.
91. Mäki-Petäjä K.M., Wilkinson I.B.: Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr Pharm Des* 2009;15:290-303.
92. Mahmud A., Feely J.: Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118-22.
93. Yasmin, McEniery C.M., O'Shaughnessy K.M., et al.: Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1799-805.
94. Kosowicz J., El Ali Z., Wykrętowicz A., et al.: Sztywność tętnicza u chorych na niedoczynność przysadki z długoletnim niedoborem hormonu wzrostu. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:221-6.
95. Abramczyk P., Dobosiewicz A.: Ciśnienie centralne — praktyczny parametr czy nowinka naukowa. *Przewodnik Lekarza* 2008;6:53–57.
96. Benetos A., Safar M., Rudnichi A., et al.: Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French. *Hypertension* 1997;30:1410–1415.

97. Pedrinelli R., Dell’Omo G., Penno G., et al.: Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 2000; 35: 48–54.
98. O’Rourke M.F., Adji A.: An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr. Opin. Card.* 2005; 20: 275–281.
99. Wojciechowska W., Staessen J.A., Nawrot T., Cwynar M., Seidlerová J., Stolarz K., Gasowski J., et al.: Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. *Hypertens Res.* 2006;29:475-83.
100. Rajzer M.W., Wojciechowska W., Kłoczek M., Palka I., Brzozowska-Kiszka M., Kawecka-Jaszcz K.: Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J. Hypertens.* 2008;26:2001-2007.
101. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., De Backer T., Filipovsky J., et al.: Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012; 30:445-8.
102. Pauca A.L., O’Rourke M.F., Kon N.D.: Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932-7.
103. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C.: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am College Cardiol* 2010; 55:1318–1327.
104. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J., Hamburg N.M., et al.: Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121:505–511.

105. Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M.: Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45:592–596.
106. Takazawa K.: Augmentation index in heart disease. *Am J Hypertens.* 2005;18:15-18.
107. Packer M.: Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation.* 1990;8:78-86.
108. Kannel W.B., Gordon T., Castelli W.P., Margolis J.R.: Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1970;72:813-22.
109. Staessen J.A., et al.: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997; 13;757-64.
110. Liu L., Wang J.G., Celis H., Staessen J.A.: Implications of the Systolic Hypertension in China trial. *Clin Exp Hypertens.* 1999;21:499-505.
111. Wallace S.M.L., Yasmin., McEniery C.M., Maki-Petaja K.M., Booth A.D., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B.: Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2007;50:228-233.
112. McEniery C.M., Wallace S., Mackenzie I.S., McDonnell B., Yasmin., Newby D.E., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B.: Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006; 48:602-608.
113. McEniery C.M., Qasem A., Schmitt M., Avolio A.P., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B.: Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42:1975-1981.

114. Siasos G., Tousoulis D., Vlachopoulos C., Antoniades C., Stefanadi E., Ioakeimidis N., Adreou I., et al.: Short-term treatment with L-arginine prevents the smoking-induced impairment of endothelial function and vascular elastic properties in young individuals. *International Journal of Cardiology* 2008;126:394-399.
115. Butt M, Lip GY. The endothelium, arterial stiffness, and von Willebrand factor levels in hypertensive women: effects of ethnicity. *Am J Hypertens.* 2008;21:1275-6.
116. Nigam A., Mitchell G.F., Lambert J., Tardif J.C.: Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2003;92:395-9.
117. Kinlay S., Creager M.A., Fukumoto M., Hikita H., Fang J.C., Selwyn A.P., Ganz P.: Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension.* 2001;38:1049-53.
118. Pahkala K., Heinonen O.J., Simell O., Viikari J.S., Rönkämaa T., Niinikoski H., Raitakari O.T.: Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. *Circulation.* 2011;124:1956-63.
119. Hambrecht R., Adams V., Erbs S., Linke A., Kränkel N., Shu Y., Baither Y., et al.: Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003;107:3152-8.
120. La Vignera S., Condorelli R., Vicari E., D'Agata R., Calogero A.: Aerobic physical activity improves endothelial function in the middle-aged patients with erectile dysfunction. *Aging Male.* 2011;14:265-72.

121. Park J.H., Miyashita M., Kwon Y.C., Park H.T., Kim E.H., Park J.K., Park K.B., et al.: A 12-week after-school physical activity programme improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study. *BMC Pediatr.* 2012;12:111.
122. Madhura M., Sandhya T.A.: Effect of short duration aerobic exercise training on reflection index, stiffness index and pulse wave velocity. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2012;56:15-20.
123. Gando Y., Yamamoto K., Murakami H., Ohmori Y., Kawakami R., Sanada K., Higuchi M., et al.: Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension.* 2010;56:540-6.
124. Sandvik L., Erikssen J., Thaulow E., Erikssen G., Mundal R., Rodahl K.: Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med.* 1993;328:533-7.
125. Kokkinos P., Myers J., Faselis C., Panagiotakos D.B., Doumas M., Pittaras A., Manolis A., et al.: Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. *Circulation.* 2010;122:790-7.
126. Wang J.S., Li Y.S., Chen J.C., Chen Y.W.: Effects of exercise training and deconditioning on platelet aggregation induced by alternating shear stress in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:454-60.
127. Smith J.K., Dykes R., Douglas J.E., Krishnaswamy G., Berk S.: Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA.* 1999;281:1722-7.
128. Bromboszcz J., Dylewicz P.: Rehabilitacja kardiologiczna – stosowanie ćwiczeń fizycznych, Elipsa-Jaim, Kraków 2005

129. Nakashima M., Miura K., Kido T., Saeki K., Tamura N., Matsui S., Morikawa Y., et al.: Exercise blood pressure in young adults as a predictor of future blood pressure: a 12-year follow-up of medical school graduates. *J Hum Hypertens*. 2004;18:815-21.
130. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14:377–381.
131. Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A., Chaitman B., Eckel R., Fleg J., Froelicher V.F., et al.: Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694-740.
132. Klusiewicz A., Zdanowicz R.: Próóg beztlenowy a stan maksymalnej równowagi mleczanowej. *Fizologia i biochemia sportu.Sport wyczynowy*, 2002.
133. Blomqvist C.G., Saltin B.: Cardiovascular adaptation to physical training. *Annual Review of Physiology*.2010;45:169-189.
134. Karvonen J., Vuorimaa T.: Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med*. 1988;5:303-11.
135. Sozański H.: Podstawy teorii treningu sportowego, Warszawa 1999; 208-211
136. Tremblay A., Simoneau J.A., Bouchard C.: Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism*. 1994;43:814-8
137. Fagard R.H.: Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:484–492.

138. Cornelissen V.A., Fagard R.H.: Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23:251–259.
139. Maciantowicz J.: Biegi wytrzymałościowe, Warszawa 2000; 29
140. Klijn P., van Keimpema A., Legemaat M., Gosselink R., van Stel H.: Nonlinear Exercise Training in Advanced COPD is Superior to Traditional Exercise Training: a Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 28: 36-42
141. Haykowsky M.J., Timmons M.P., Kruger C., McNeely M., Taylor D.A., Clark A.M.: Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2013;111:1466-9.
142. Aamot I.L., Forbord S.H., Gustad K., Løckra V., Stensen A., Berg A.T., Dalen H., et al.: Home-based versus hospital-based high-intensity interval training in cardiac rehabilitation: a randomized study. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 23:78-78
143. Moholdt T.T., et al.: Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J*. 2009;158:1031-7.
144. Wisløff U., et al.: Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007; 115:3086-94.

145. Poehlman E.T., Dvorak R.V., DeNino W.F., Brochu M., Ades P.A.: Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2463-8.
146. Kałka D., Domagała Z., Dworak J., Womperski K., Rusiecki L., Marciniak W., Adamus J., Pilecki W.: Association between physical exercise and quality of erection in men with ischaemic heart disease and erectile dysfunction subjected to physical training. *Kardiol Pol.* 2013;71:573-80.
147. Ladage D., Braunroth C., Lenzen E., Berghöfer S., Graf C., Bloch W., Brixius K.: Influence of intermittent hypoxia interval training on exercise-dependent erythrocyte NOS activation and blood pressure in diabetic patients. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012;90:1591-8.
148. Rakobowchuk M., Harris E., Taylor A., Cubbon R., Birch K.: Moderate and heavy metabolic stress interval training improve arterial stiffness and heart rate dynamics in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113:839-49.
149. Giannoni M.F., Vicenzini E., Citone M., Ricciardi M.C., Irace L., Laurito A., Scucchi L.F., et al.: Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:722-7.
150. Kruger A., Stewart J., Sahityani R., O'Riordan E., Thompson C., Adler S., Garrick R., et al.: Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk. *Kidney Int.* 2006;70:157-64.
151. Nadar S., Blann A.D., Lip G.Y.: Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3591-605.

152. Agewall S.: Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol*. 2003;1:107-9.
153. Guzik T.J., West N.E., Black E., McDonald D., Ratnatunga C., Pillai R., Channon K.M.: Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res*. 2000; 86:85-90.
154. Janssens S., Flaherty D., Nong Z., Varenne O., van Pelt N., Haustermans C., Zoldhelyi P., et al.: Human endothelial nitric oxide synthase gene transfer inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation after balloon injury in rats. *Circulation*. 1998; 97:1274-81.
155. Ruef J., März W., Winkelmann B.: Markers for endothelial dysfunction, but not markers for oxidative stress correlate with classical risk factors and the severity of coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J*. 2006;40:274-9.
156. Mahfoud F., Ukena C., Pöss J., Bramlage P., Volpe M., Thoenes M., Schmieder R., Böhm M.: Microalbuminuria independently correlates to cardiovascular comorbidity burden in patients with hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:761-6.
157. Dawes M., Chowienzyk P.J., Ritter J.M.: Quantitative aspects of the inhibition by N(G)-monomethyl-L-arginine of responses to endothelium-dependent vasodilators in human forearm vasculature. *Br J Pharmacol*. 2001;134:939-44.
158. Bruning T.A., Chang P.C., Kemme M.J., Vermeij P., Pfaffendorf M., van Zwieten P.A.: Comparison of cholinergic vasodilator responses to acetylcholine and methacholine in the human forearm. *Blood Press*. 1996;5:333-41.

159. John S., Schmieder R.E.: Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:199-207.
160. Nessler J., Skrzypek A.: The modern view on the role of inflammatory factors in chronic heart failure and possibilities of pharmacological modification. *Przegl Lek.* 2003;60:413-7.
161. Stühlinger M.C., Tsao P.S., Her J.H., Kimoto M., Balint R.F., Cooke J.P.: Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation.* 2001;104:2569-75.
162. Verma S., Anderson T.J.: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546-9.
163. Lowe G.D.: The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol.* 2001;6:1-8.
164. Szlachcic A., Krzysiek-Maczka G., Pajdo R., Targosz A., Magierowski M., Jasnos K., Drozdowicz D., et al.: The Impact of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA), the Endogenous Nitric Oxide (NO) Synthase Inhibitor, to the Pathogenesis of Gastric Mucosal Damage. *Curr Pharm Des.* 2012; 23: 34-8
165. Rawal N., Rajpurohit R., Lischwe M.A., Williams K.R., Paik W.K., Kim S.: Structural specificity of substrate for S-adenosylmethionine:protein arginine N-methyltransferases. *Biochim Biophys Acta* 1248: 11–8.
166. Yucel H., Ozaydin M., Dogan A., Erdogan D., Turker Y., Ceyhan B.M., Sutcu R.: Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and homocysteine in patients with slow coronary flow. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72:495-500.
167. Zoccali C.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. *J Hypertens.* 2006;24:611-9.

168. Valkonen V.P., Tuomainen T.P., Laaksonen R.: DDAH gene and cardiovascular risk. *Vasc Med.* 2005;10:45-8.
169. Zelis R., Mason D.T., Braunwald E.: A comparison to the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1968;47:960–70.
170. Cannon C.R., McGoon M.D., Holmes Jr D.R., Lerman A.: Altered coronary endothelial function in a patient with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 1996;53:147– 51.
171. Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M., Cusco J.A., Lee B.K., Creager M.A.: Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510– 6.
172. Steinberg H.O., Chaker H., Leaming R., Johnson A., Brechtel G., Baron A.D.: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601– 10.
173. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Sydow K., Heistad D.D., Lentz S.R.: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1557–64.
174. Park J.B., Charbonneau F., Schiffrin E.L.: Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens* 2001;19:415– 20.
175. Böger R.H.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vasc Med.* 2005;10:19-25.
176. Zoccali C.: Asymmetric dimethylarginine in end-stage renal disease patients: a biomarker modifiable by calcium blockade and angiotensin II antagonism? *Kidney Int.* 2006;70:2053-5.

177. Vasileios R., Stergios K., Dimitrios G.: The Role of Asymmetrical Dimethylarginine (ADMA) in the Progression of Renal Disease. *Nephrology*. 2012;27:13-15
178. Zoccali C.: Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int*. 2006;70:26-33.
179. Vallance P., Leone A., Calver A., Collier J., Moncada S.: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572–5.
180. Zoccali C., Bode-Boger S.M., Mallamaci F., Benedetto F., Tripepi G., Malatino L., et al.: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113–7.
181. Valkonen V.P., Laaksonen R.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin Chim Acta*. 2004;348:9-17.
182. Derkacz A., Protasiewicz M., Poręba R., Doroszko A., Poręba M., Antonowicz-Juchniewicz J., Andrzejak R., Szuba A.: Plasma asymmetric dimethylarginine predicts restenosis after coronary angioplasty. *Arch Med Sci*. 2011;7:444-8.
183. Boger R.H., Sydow K., Borlak J., Thum T., Lenzen H., Schubert B., Tsikas D., Bode-Boger S.M.: LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2008;87: 99–105.
184. Maas R., Dentz L., Schwedhelm E., Thoms W., Kuss O., Hiltmeyer N., Haddad M., et al.: Elevated plasma concentrations of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine predict adverse events in patients undergoing noncardiac surgery. *Crit Care Med*. 2007;35:1876-81.

185. Nijveldt R.J., Teerlink T., Van Der Hoven B., Siroen M.P., Kuik D.J., Rauwerda J.A., van Leeuwen P.A.: Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr.* 2003;22:23-30.
186. Hassinger A.B., Wainwright M.S., Lane J.C., Haymond S., Backer C.L., Wald E.: Elevated preoperative serum asymmetrical dimethylarginine (ADMA) is associated with poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2012;38:1697-704.
187. Richir M.C., Ellger B., Teerlink T., Siroen M.P., Visser M., Spreeuwenberg M., Girbes A.R., et al.: The effect of rosiglitazone on asymmetric dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients. *Pharmacol Res.* 2009;60:519-24.
188. Zairis M.N., Patsourakos N.G., Tsiaousis G.Z., Theodossis Georgilas A., Melidonis A., Makrygiannis S.S., Velissaris D., et al.: Plasma asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Heart.* 2012;98:860-4.
189. Lioudaki E., Florentin M., Ganotakis E.S., Mikhailidis D.P.: Microalbuminuria: a neglected cardiovascular risk factor in non-diabetic individuals? *Curr Pharm Des.* 2013;19:4964-80.
190. Naidoo D.P.: The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovasc J S Afr.* 2002;13:194-9.
191. Abdelhafiz A.H., Ahmed S., El Nahas M.: Microalbuminuria: marker or maker of cardiovascular disease. *Nephron Exp Nephrol.* 2011;119:6-10.

192. Satchell S.C., Tooke J.E.: What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia*. 2008;51:714-25.
193. Ziyadeh F.N., Wolf G.: Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4:39-45.
194. Hashimoto J., Ito S.: Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension*. 2011;58:839-46.
195. Pöss J., Ukena C., Mahfoud F., Gensch C., Werner C., Thoenes M., Bramlage P., et al.: Physical activity is inversely associated with microalbuminuria in hypertensive patients at high cardiovascular risk: data from I-SEARCH. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;7:45-7
196. Ozyol A., Yucel O., Ege M.R., Zorlu A., Yilmaz M.B.: Microalbuminuria is Associated With the Severity of Coronary Artery Disease Independently of Other Cardiovascular Risk Factors. *Angiology*. 2011;17:12-4
197. Tsioufis C., Dimitriadis K., Andrikou E., Thomopoulos C., Tsiachris D., Stefanadi E., Mihas C., et al.: ADMA, C-reactive protein, and albuminuria in untreated essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:1050-9.
198. Kones R.: Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease -a perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:383-413.
199. Silva D., Pais de Lacerda A.: High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Rev Port Cardiol*. 2012;31:733-45.

200. Pfützner A., Forst T.: High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8:28-36.
201. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J, et al.: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973-9.
202. Kuller L.H., Tracy R.P., Shaten J., et al.: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 1996;144:537-47.
203. Koenig W., Sund M., Fröhlich M., et al.: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation.* 1999;99:237-42.
204. Geluk C.A., Post W.J., Hillege H.L, et al.: C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis.* 2008;196:372-82.
205. Ridker P., Hennekens C.H., Buring J.E., et al.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342: 836-43
206. Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodríguez J.I., Patino-Alonso M.C., Agudo-Conde C., Gomez-Sanchez L., Rodriguez-Sanchez E., Gomez-Sanchez M., et al.: Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:37.
207. de Jager J., Kooy A., Schalkwijk C., van der Kolk J., Lehert P., Bets D., Wulffelé M.G., et al.: Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2013;26:54

208. Vila V., Martínez-Sales V., Almenar L., Lázaro I.S., Villa P., Reganon E.: Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2008;130:276-7.
209. Bray G.A.: Definition, measurement and classification of the syndromes of obesity. *Int. J. Obesity.* 1978;2:99-112.
210. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., et al.: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006;27:2588-2605.
211. Asmar R., Benetos A., Topouchian J., Laurent P., Pannier B., Brisac A.M.: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-490.
212. Pauca A.L., O'Rourke M.F., Kon N.D.: Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932-937.
213. Adji A., O'Rourke M.F.: Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood. Press. Monit.* 2004;9:115-121.
214. Rajzer M.W., Wojciechowska W., Kloczek M., Palka I., Brzozowska-Kiszka M., Kawecka-Jaszcz K.: Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J. Hypertens.* 2008;26:2001-2007.
215. Shiburi C.P., Staessen J.A., Maseko M., Wojciechowska W., Thijs L., Van Bortel L.M.: Reference values for SphygmoCor measurements in South Africans of African ancestry. *Am J Hypertens* 2006;19:40-46.

216. Ruzicka K., Veitl M., Thalhammer-Scherrer R., Schwarzingner I.: The new hematology analyzer Sysmex XE-2100. Performance evaluation of a novel white blood cell differential technology. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000;125:391-396.
217. Horowitz G.L., Zaman Z., Blanckaert N.J.C., Chan D.W., DuBois J.A., Golaz O., Mensi H., et al.: Modular Analytics: a new approach to automation in the clinical laboratory. J. Auto. Meth. Manag. Chem. 2005;1: 8-25.
218. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification Am. J Kidney. Dis. 2002;39:1-266.
219. [www. Immundiagnostik.com](http://www.immundiagnostik.com)
220. <http://usa.healthcare.siemens.com>
221. Liu R., Li G., Cui X.F., Zhang D.L., Yang Q.H., Mu X.Y., Pan W.J.: Methodological evaluation and comparison of five urinary albumin measurements. J Clin Lab Anal. 2011;25:324-9.
222. Benetos A., Rudnichi A., Thomas F., et al.: Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. Hypertension, 1999; 33: 44–52.
223. Hovanloo F., Arefirad T., Ahmadizad S.: Effects of sprint interval and continuous endurance training on serum levels of inflammatory biomarkers. J Diabetes Metab Disord. 2013;12:22.
224. Sandvik L., Erikssen J., Thaulow E., Erikssen G., Mundal R., Rodahl K.: Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. N Engl J Med 1993; 328:533–537.

225. Cornelissen V.A., Fagard R.H.: Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667–675.
226. Muller J.M., Myers P.R., Laughlin M.H.: Vasodilator responses of coronary resistance arteries of exercise-trained pigs. *Circulation*. 1994;89:2308-14.
227. Stein R.A.: The effect of exercise training on heart rate during coitus in the post myocardial infarction patient. *Circulation*. 1977;55:738-40.
228. Molmen-Hansen H.E., Stolen T., Tjonna A.E., Aamot I.L., Ekeberg I.S., Tyldum G.A., Wisloff U., et al.: Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:151-60.
229. Cornelissen V.A., Fagard R.H., 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;58:950-8.
230. Guiraud T., Labrunee M., Gaucher-Cazalis K., Despas F., Meyer P., Bosquet L., Gales C., et al.: High-Intensity Interval Exercise Improves Vagal Tone and Decreases Arrhythmias in CHF. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;15:56
231. Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E., et al.: Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 2012; 109: 685–692.
232. Moraes W.M., Souza P.R., Pinheiro M.H., Irigoyen M.C., Medeiros A., Koike M.K.: Exercise training program based on minimum weekly frequencies: effects on blood pressure and physical fitness in elderly hypertensive patients. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16:114-21.

233. Chen H.H., Chen Y.L., Huang C.Y., Lee S.D., Chen S.C., Kuo C.H.: Effects of one-year swimming training on blood pressure and insulin sensitivity in mild hypertensive young patients. *Chin J Physiol.* 2010;53:185-9.
234. Martinelli B., Barrile S.R., Arca E.A., Franco R.J., Martin L.C.: Effect of aerobic exercise on plasma renin in overweight patients with hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:91-8.
235. Lamina S., Okoye G.C.: Therapeutic effect of a moderate intensity interval training program on the lipid profile in men with hypertension: a randomized controlled trial. *Niger J Clin Pract.* 2012;15:42-7.
236. Tsai J.C., Liu J.C., Kao C.C., Tomlinson B., Kao P.F., Chen J.W., Chan P.: Beneficial effects on blood pressure and lipid profile of programmed exercise training in subjects with white coat hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:571-6.
237. Guimarães G.V., Ciolac E.G., Carvalho V.O., D'Avila V.M., Bortolotto L.A., Bocchi E.A.: Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33:627-32.
238. Kraft K.A., Arena R., Arrowood J.A., Fei D.Y.: High aerobic capacity does not attenuate aortic stiffness in hypertensive subjects. *Am Heart J.* 2007;154:976-82.
239. Madden K.M., Lockhart C., Cuff D., Potter T.F., Meneilly G.S.: Aerobic training-induced improvements in arterial stiffness are not sustained in older adults with multiple cardiovascular risk factors. *Journal of Human Hypertension.* 2013;27: 335–339

240. Tanaka H., Dinunno F.A., Monahan K.D., Clevenger C.M., DeSouza C.A., Seals D.R.: Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1270-5.
241. Yokoyama H., Emoto M., Fujiwara S., Motoyama K., Morioka T., Koyama H., et al.: Shortterm aerobic exercise improves arterial stiffness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65: 85–93.
242. Yamamoto A., Katayama Y., Tomiyama K., Hosoi H., Hirata F., Yasuda H.: A short-term admission improved brachial-ankle pulse wave velocity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 248–252.
243. Aizawa K., Petrella R.J.: Acute and chronic impact of dynamic exercise on arterial stiffness in older hypertensives. *Open Cardiovasc Med J* 2008; 2: 3–8.
244. Stewart K.J., Bacher A.C., Turner K.L., Fleg J.L., Hees P.S., Shapiro E.P., et al.: Effect of exercise on blood pressure in older persons: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:756-62.
245. Rajzer M., Kloczek M., Kawecka-Jaszcz K.: Effect of Amlodipine, Quinapril, and Losartan on Pulse Wave Velocity and Plasma Collagen Markers in Patients With Mild-to-Moderate Arterial Hypertension. *AJH* 2003; 16:439–444
246. Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W., Ducharme A., Arnold J.M., Tardif J.C., Solomon S.D., et al.: Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension*. 2007;49:1271-7.

247. White W.B., Duprez D., St Hilaire R., Krause S., Roniker B., Kuse-Hamilton J., Weber M.A. Effects on the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;41:1021-1026.
248. Mahmud A., Felly J.: Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am. J. Hypertens.* 2008;21:663-667.
249. Girerd X., Giannattasio C., Moulin C., Safar M., Mancia G., Laurent S.: Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long term antihypertensive treatment: the Pericles study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;31:1064-1073.
250. Ahimastos A.A., Natoli A.K., Lawler A., Blombery P.A., Kingwell B.A.: Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. *Hypertension* 2005;45:1194-1199.
251. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am. J. Hypertens.* 2004;17:118-123.
252. Breithaupt-Grögler K., Leschinger M., Belz G.G., Butzer R., Erb K., de May C., Sinn W.: Influence of antihypertensive therapy with cilazapril and hydrochlorothiazide on the stiffness of the aorta. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1996;10:49-57.

253. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C.: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1318-27.
254. Millen A.M., Norton G.R., Avidon I., Woodiwiss A.J.: Effects of short-term exercise-training on aortic systolic pressure augmentation in overweight and obese individuals. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113:1793-803.
255. Rakobowchuk M., et al.: Moderate and heavy metabolic stress interval training improve arterial stiffness and heart rate dynamics in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113:839-49.
256. Spina R., et al.: Absence of left ventricular and arterial adaptations to exercise in octogenarians. *J Appl Physiol.* 2004;97:1654-1659
257. Kingwell B.A.: Large artery stiffness: implications for exercise capacity and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29:214-7.
258. Croymans D.M., Krell S.L., Oh C.S., Katiraie M., Lam C.Y., Harris R.A., Roberts C.K.: Effects of resistance training on central blood pressure in obese young men. *J Hum Hypertens.* 2013;5:86-9.
259. Taaffe D.R., Galvão D.A., Sharman J.E., Coombes J.S.: Reduced central blood pressure in older adults following progressive resistance training. *J Hum Hypertens.* 2007;21:96-8.

260. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., Cruickshank K., Stanton A., Collier D., Hughes A.D., et al.: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
261. Mittermayer F., et al.: Regular physical exercise normalizes elevated asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117:816-20.
262. Seljeflot I., Nilsson B.B., Westheim A.S., Bratseth V., Arnesen H.: The L-arginine-asymmetric dimethylarginine ratio is strongly related to the severity of chronic heart failure. No effects of exercise training. *J Card Fail*. 2011;17:135-42.
263. Richter B., Niessner A., Penka M., Grdić M., Steiner S., Strasser B., Ziegler S., et al.: Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost*. 2005;94:1306-11.
264. Leehey D.J., et al.: Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:62-65.
265. Tjønnå A.E., et al.: Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118:346-54.
266. Kohut M.L., McCann D.A., et al.: Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*. 2006;20:201-209.

267. Zoppini G., Targher G., Zamboni C., Venturi C., Cacciatori V., Moghetti P., Muggeo M.: Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:543-549.

268. Balducci S., Zanuso S., Nicolucci A., et al.: Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20:608-17.

269. Okita K., Nishijima H., Murakami T., et al.: Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 ;24:1868-1873.