

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ -
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
"ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ"

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την
άσκηση χειρολαβής σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση,
ασθενείς με αληθή υπέρταση και νορμοτασικά άτομα**

ΚΟΥΤΣΙΜΑΝΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ MD, PhD

Ιατρός - Ειδικός Καρδιολόγος

Δίπλα Κωνσταντίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΤΕΦΑΑ Σερρών - Α.Π.Θ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ανδρέας Ζαφειρίδης, Καθηγητής, ΤΕΦΑΑ Σερρών - Α.Π.Θ

Μέλος τριμελούς επιτροπής

Αρετή Τριανταφύλλου, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Ιατρικής, - Α.Π.Θ

Μέλος τριμελούς επιτροπής

ΛΑΡΙΣΑ, 2021

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ -
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

**Autonomic nervous system responses during handgrip exercise
in patients with masked hypertension,
true hypertension and normotensive individuals**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1. Αρτηριακή υπέρταση-φαινότυποι (AY) - Φαινότυποι	9
1.1 Συγκαλυμμένη υπέρταση	10
2. Επιπολασμός	12
3. Ο ρόλος της άσκησης στην AY	12
3.1 Οξείες αποκρίσεις της άσκησης σε άτομα με AY	14
3.1.α Υπερτασική απόκριση στην άσκηση	15
3.1.β Μετα-ασκησιακή υπόταση	19
3.2 Χρόνιες αποκρίσεις της άσκησης σε AY	21
4. Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (HRV)	25
4.1 HRV - Προγνωστική αξία	25
4.2 Σημαντικές μεταβλητές που αξιολογούνται	26
4.3 HRV σε άτομα με AY στην ηρεμία	29
4.4 HRV σε άτομα με AY στην αερόβια άσκηση	30
4.5 HRV σε άτομα με AY στην άσκηση με αντιστάσεις	32
4.6 HRV σε άτομα με masked hypertension	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	36
ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	36
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	37
Σχεδιασμός της μελέτης	37
Διαδικασία της μελέτης	37
Ορισμός των ομάδων μελέτης	38
Πρωτόκολλο άσκησης	38
Στατιστική ανάλυση	39
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	40
Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στη μελέτη	40
Αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)	40
Αξιολόγηση ημερήσιων καταγραφών Holter συστολικής ΑΠ	41
Αξιολόγηση ημερήσιων καταγραφών Holter διαστολικής ΑΠ	41
Αξιολόγηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI)	53

Αξιολόγηση του βάρους σώματος	43
Αξιολόγηση του ύψους	43
Αξιολόγηση της μέγιστης βουλητικής σύσπασης (MVC)	43
Αξιολόγηση της της υπομέγιστης βουλητικής σύσπασης	43
Καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) στη διάρκεια του πρωτοκόλλου	45
Παράμετρος RMSSD	46
Παράμετρος SD ₁	47
Παράμετρος SD ₂	48
Παράμετρος SD ₂ /SD ₁	49
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	52
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	56

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί συνήθη κλινική οντότητα παγκοσμίως στοιχίζοντας τη ζωή χιλιάδων ανθρώπων καθημερινά, απόρροια των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της. Η έγκαιρη αναγνώριση της σε όλες τις μορφές αποτελεί καθημερινή πρόκληση για τον κλινικό γιατρό. Η εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας σηματοδοτεί την ευμενή της εξέλιξη και την αποτροπή συμβαμάτων σχετιζόμενα με αυτή.

Στην παρούσα εργασία έγινε προσπάθεια αποκρυπτογράφησης των κλινικών μορφών υπέρτασης με τη χρήση της τρέχουσας τεχνολογίας με σκοπό την πληρέστερη κατανόηση των εμπλεκόμενων μηχανισμών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (συμπαθητικού - παρασυμπαθητικού). Η ανάλυση των επιμέρους παραμέτρων καθώς και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους σε αληθώς υπερτασικούς και ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση, παρείχε επιπλέον χρήσιμες πληροφορίες δυνάμενες μελλοντικά να συνεισφέρουν στην πληρέστερη διαχείριση της. Η ανάλυση επίσης της καρδιακής μεταβλητότητας (Heart Rate Variability) στην παρούσα μελέτη υπήρξε κορωνίδα της κατανόησης του νευρομονικού τρόπου αντίδρασης των υπερτασικών ατόμων. Η καταγραφή των τιμών παραμέτρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε νορμοτασικά άτομα κατά τον χρόνο μελέτης (ομάδα ελέγχου) των ως άνω αναφερθέντων, ισχυροποιεί τα ευρήματα και καθιστά ευχερή τη κατανόηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων, κατοχυρώνοντας την αξιοπιστία τους.

Θα ήταν παράλειψη από μέρους μου στο σημείο αυτό να μην ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα κα Κωνσταντίνα Δίπλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΤΕΦΑΑ Σερρών - Α.Π.Θ. για τη δυνατότητα που μου παρείχε να εκπονήσω την παρούσα. Η άοκη και διαρκή ενθάρυνση και συμπαράσταση της αποτέλεσε μοχλό ενεργοποίησης μου για ένα ιδιαίτερα επίκαιρο κλινικά θέμα. Ταυτόχρονα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Ανδρέα Ζαφειρίδη Καθηγητή ΤΕΦΑΑ - Α.Π.Θ. και μέλος της τριμελούς επιτροπής για την πολύτιμη επιστημονική του βοήθεια. Επίσης, οφείλω να ευχαριστήσω και την κα Αρετή Τριανταφύλλου, Επίκουρη Καθηγήτρια ΤΕΦΑΑ - Α.Π.Θ για την ευγενική αποδοχή της ως μέλος της τριμελούς επιτροπής.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους του συνεργάτες του εργαστηρίου εργοφυσιολογίας και βιοχημείας της άσκησης του ΤΕΦΑΑ Σερρών καθώς και το εργαστήριο υπέρτασης - μικρών και μεγάλων αγγείων του Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου» για την πολύτιμη βοήθεια τους.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τη σύντροφο μου Μάγδα για την αμέριστη συμπαράσταση και απεριόριστη κατανόηση της σε αυτή τη δύσκολη χρονικά συγκυρία των αυξημένων επαγγελματικών μου υποχρεώσεων και της ταυτόχρονης ανάγκης αφιέρωσης χρόνου για την συγγραφή της παρούσης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΚΟΥΤΣΙΜΑΝΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

“Αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την άσκηση χειρολαβής σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση, ασθενείς με αληθή υπέρταση και νορμοτασικά άτομα”
[Υπό την επίβλεψη της κας Κ. Δίπλα, Α. Καθηγήτριας]

Η συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ) αποτελεί μορφή κλινικής αρτηριακής υπέρτασης με ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΣΥ κατά την εκτέλεση άσκησης παρουσιάζουν υπέρμετρη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Η υπερευαισθησία του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την άσκηση είναι ένας πιθανός μηχανισμός της υπέρμετρης αυτής απαντητικότητας, παρ' όλα αυτά οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να μελετηθεί η απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την υπομέγιστη άσκηση χειρολαβής σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ), με αληθή υπέρταση και ομάδα ελέγχου νορμοτασικών ατόμων παρόμοιας ηλικίας και φύλου.

Μεθοδολογία: Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 76 άτομα χωρισμένα σε τρεις ομάδες: 1) νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση (n=24), 2) νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με αληθή υπέρταση (n=25), 3) νορμοτασικά άτομα (n=27). Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε λήψη ιατρικού ιστορικού και διενεργήθηκε κλινική εξέταση, ενώ προσδιορίστηκε η 24ωρη αρτηριακή πίεση με την εφαρμογή περπατητικής συσκευής παρακολούθησης (Holter 24ώρου). Μετά την αξιολόγηση της μέγιστης δύναμης χειρολαβής, ακολούθησε το πρωτόκολλο που περιελάμβανε τιμές ηρεμίας, 3-λεπτη άσκησης χειρολαβής στο 30% της μέγιστης δύναμης και ανάληψης. Κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου καταγράφηκαν με τη μέθοδο της δακτυλικής πηθυσμογραφίας (finapres) ανά παλμό η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) και η ΑΠ. Η λειτουργικότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος αξιολογήθηκε μέσω της ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (HRV, Kubios). Εξετάστηκε ο δείκτης RMSSD και ο δείκτης SD1, ως δείκτες του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Αποτελέσματα: Οι τρεις ομάδες δε διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. Η ομάδα των νορμοτασικών ατόμων παρουσίασε σημαντική ελάττωση ($p=0,012$) του δείκτη RMSSD κατά την άσκηση έναντι των τιμών ηρεμίας ($34,4\pm 18,9$ vs $21,1\pm 9,9$ ms, αντίστοιχα). Σε αντίθεση, στην ομάδα των ασθενών με αληθή υπέρταση η παράμετρος RMSSD ηρεμίας δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή κατά την άσκηση ($25,4\pm 10,9$ vs $25,8\pm 14,1$, αντίστοιχα, $p=0,91$). Παρόμοια, στην ομάδα των ασθενών με ΣΥ η παράμετρος RMSSD

δεν παρουσίασε στατιστικά μεταβολή κατά την άσκηση έναντι των τιμών ηρεμίας ($31,7 \pm 20,9$ vs $26,6 \pm 16,6$ ms, $p=0,19$). Παρόμοιες μεταβολές παρουσιάστηκαν και στο δείκτη SD1.

Νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση παρουσίασαν μειωμένη απαντητικότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά την άσκηση, παρόμοια με αυτή των ασθενών με αληθή υπέρταση. Η μειωμένη απαντητικότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος πιθανά συμβάλλει στην υπέρμετρη αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση στους ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση.

Λέξεις κλειδιά: Αυτόνομο νευρικό σύστημα, Συγκαλυμμένη υπέρταση, Άσκηση χειρολαβής, Υπέρταση, Καρδιακή μεταβλητότητα.

ABSTRACT

KOUTSIMANIS VASILEIOS

"Autonomic nervous system responses during handgrip exercise in patients with masked hypertension, true hypertension and normotensive individuals"

[Supervisor K. Dipla, Associate. Professor]

Masked hypertension is a type of clinical hypertension with specific features and a high risk for cardiovascular disorders. Recent studies have shown that patients with masked hypertension exhibit an excessive increase in blood pressure (BP) and peripheral vascular resistance during exercise. Hypersensitivity of the autonomic nervous system during exercise is a possible mechanism of this excessive response, however the exact mechanisms have not been fully elucidated. The aim of this study was to examine the response of the autonomic nervous system during isometric handgrip exercise in patients with masked hypertension (MH), with true hypertension, and normotensive individuals (control group) of similar sex, and body mass index.

Methodology: The study involved a total of 76 people divided into three groups: 1) newly diagnosed patients with MH (n=24), 2) newly diagnosed patients with true hypertension (n=25), 3) normotensive individuals (n=27). All participants underwent a medical history and a clinical examination. The 24-hour BP was determined by a 24h BP ambulatory monitoring device (24-hour Holter). After evaluation of the maximal handgrip strength, the exercise protocol followed which included rest (baseline) values, a 3-minute handgrip exercise at 30% of maximum strength and recovery. During the protocol heart rate (HR) and BP was recorded by beat-by-beat finger photoplethysmography (finapres). The functionality of the autonomic nervous system was evaluated through the analysis of heart rate variability (HRV, Kubios). The RMSSD and the SD1 indices were examined as markers of the parasympathetic nervous system.

Results: The three groups did not differ significantly in age and body mass index. No differences between groups at HRV indices were detected at rest. The group of normotensive individuals showed a significant decrease ($p=0.012$) in RMSSD during exercise vs baseline (34.4 ± 18.9 vs 21.1 ± 9.9 ms, baseline and exercise, respectively). In contrast, in the group of patients with true hypertension the RMSSD did not significantly decrease during exercise (25.4 ± 10.9 vs 25.8 ± 14.1 , baseline and exercise respectively, $p = 0.91$). Similarly, in the group of patients with MH the RMSSD parameter did not change during exercise versus baseline (31.7 ± 20.9 vs 26.6 ± 16.6 ms, $p=0.19$). Similar changes were observed in the SD1 index.

Conclusions: Newly diagnosed patients with MH showed a reduced responsiveness of the parasympathetic nervous system during exercise, similar to that of patients with true hypertension. A decreased response of the parasympathetic nervous system possibly contributes to the excessive increase in BP during exercise in patients with MH.

Key Words: autonomic nervous system, masked hypertension, handgrip exercise, heart rate variability

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας αποτελώντας πρόδρομο εμφάνισης αθηροσκληρωτικών νόσων σχετιζόμενες στενά με πολλούς θανάτους ετησίως [1]. Οι μορφές της παρουσιάζουν ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον με πλήθος γενετικών μεταλλάξεων ενώ ο όγκος ερευνητικών εργασιών σχετικές με αυτή είναι πολυπληθής [2]. Η συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ) αφορά άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου <140/90 mmHg και υψηλή περιπατητική με τη χρήση συσκευών, (Holter) ή και σε κατ' οίκον καταγραφές, με συστολική ΑΠ ημέρας ίση ή > 135 mmHg ή διαστολική ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας ίση ή > 85 mmHg, με βάση την ευρωπαϊκή καρδιολογική και υπερτασιολογική εταιρεία [3]. Λόγω του ιδιαίτερου ενδιαφέροντος της ΣΥ γίνεται προσπάθεια έγκαιρης ανίχνευσης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης της λόγω της λανθάνουσας πορείας της και τη συσχέτιση της με αγγειακά συμβάματα [4, 5]. Η δυσκολία ανίχνευσης της ΣΥ στο ιατρείο καθιστά τη μορφή αυτή επικίνδυνη και επιτακτική την ανάγκη πρώιμης διάγνωσης της [6]. Η εφαρμογή άσκησης χειρολαβής μικρής διάρκειας καθιστά την αποκάλυψη της ΣΥ ευκολότερη με καλά αποτελέσματα [7]. Η υπερτασική απόκριση κατά τη διάρκεια δυναμικής άσκησης προτάθηκε ως πρόσθετο εργαλείο διαλογής, με σκοπό τον εντοπισμό της ΣΥ [8]. Μελέτη των Koletsos et al. (2019), πρότεινε τη σύντομη υπομέγιστη άσκηση χειρολαβής για την αποκάλυψη συγκαλυμμένης υπέρτασης. Οι πιθανοί μηχανισμοί της υπέρμετρης αυτής απάντησης δεν είναι γνωστοί. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος πιθανά συμβάλλει στην υπερτασική απόκριση στην άσκηση των ασθενών με ΣΥ. Η μελέτη της καρδιακής μεταβλητότητας (HRV) επιτρέπει την αξιολόγηση δεικτών του ΑΝΣ και την εξαγωγή συμπερασμάτων για την πιθανότητα δυσαυτονομίας σχετιζόμενης με την εκδήλωση αληθούς υπέρτασης (ΑΥ) ή ΣΥ. Η υψηλή διακύμανση δεικτών HRV είναι γενικά σημάδι αποτελεσματικότητας του αυτόνομου μηχανισμού χαρακτηρίζοντας ένα υγιές άτομο, ενώ χαμηλός ή μειωμένος HRV συχνά παραπέμπει σε δυσλειτουργία του ΑΝΣ [9]. Οι ασθενείς με ΑΥ έχουν συχνά δυσλειτουργία του ΑΝΣ με αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και μειωμένο παρασυμπαθητικό τόνο. Η δυσλειτουργία του ΑΝΣ σε αυτούς τους ασθενείς είναι δείκτης με προγνωστική αξία για κακοήθη καρδιαγγειακά συμβάματα και καρδιακό θάνατο [10]. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν δείκτες λειτουργίας του ΑΝΣ και κυρίως του παρασυμπαθητικού συστήματος σε ασθενείς με ΣΥ και συγκρίθηκαν με τις αποκρίσεις ασθενών με αληθή υπέρταση και ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (νορμοτασικών ατόμων) με σκοπό τη διεύρυνση πιθανών μηχανισμών για την υπέρμετρη απαντητικότητα της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με ΣΥ

1. Αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) - φαινότυποι

Η υπέρταση αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις ανεπτυγμένες χώρες εξαιτίας του υψηλού επιπολασμού και της συσχέτισης της με στεφανιαία νόσο, νεφρική, περιφερική αγγειακή νόσο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και λοιπές αγγειακές διαταραχές σε όργανα στόχους.

Στην ευρώπη περισσότεροι από 150 εκατομύρια άνθρωποι έχουν υπέρταση, ενώ η επίπτωση της αναμένεται να αυξηθεί από 15%-20% έως το 2025. Σημαντικές προσπάθειες γίνονται τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως για τον περιορισμό του φαινομένου. Η ανάπτυξη κατευθυντηρίων οδηγιών προσθέτει επιπλέον όφελος σε αυτή τη στρατηγική. Έτσι οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας και της Ευρωπαϊκής εταιρείας Υπέρτασης (ESC/ESH) του 2018 σκοπό έχουν τη διαγνωστική ακρίβεια της υπέρτασης και της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής. Ως υπέρταση ορίζεται διεθνώς η παθολογική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης σε όρια ανώτερα των προκαθορισμένων ως φυσιολογικά. Έτσι μια μέση πίεση $>139\text{mmHg}$ ή/και $>89\text{mmHg}$ για τη συστολική και τη διαστολική πίεση, αντίστοιχα, καθιστά επιτακτική την ανάγκη υιοθέτησης σε πρώτη φάση απαραίτητων μέτρων υγιεινοδιαιτητικής αγωγής και κατόπιν την εφαρμογή φαρμακευτικής αγωγής σε υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς ή σε ανθιστάμενες περιπτώσεις υπέρτασης, ή γνωστής στεφανιαίας νόσου (σύσταση κλάσης IIb). Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου κλάσης I υπέρτασης (πάνω από τα προαναφερθέντα όρια) συνιστάται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής αν υφίσταται χαμηλός ή και μετρίου βαθμού κίνδυνος βλάβης των οργάνων στόχων εφόσον η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων δεν έχει αποδώσει τα προσδοκώμενα αποτελέσματα, (σύσταση κλάσης I) [1, 11]. Το κλειδί των νέων αυτών προοπτικών αποτελεί η εξατομικευμένη προσέγγιση της διαστρωμάτωσης κινδύνου και της επίτευξης των στόχων αρτηριακής πίεσης, τον χρόνο έναρξης φαρμακευτικής αγωγής απλής ή και συνδυαστικής [12]. Η βλάβη των οργάνων στόχων σε μακροπρόθεσμη βάση καθιστά επιτακτική την ανάγκη προστασίας των μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αγγείων για την αποτροπή αγγειακών συμβαμάτων μετά το πέρας αρκετών ετών. Η "ιδιοπαθής υπέρταση" είναι η πιο κοινή διάγνωση αυτής της νόσου, γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι πολυπαραγοντική. Έχουν εντοπιστεί επίσης ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ιδιοπαθή υπέρταση, όπως η ηλικία, το φύλο, δημογραφικοί, περιβαλλοντικοί, γενετικοί και αγγειακοί παράγοντες. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή βιολογική έρευνα έχουν επιτύχει την αποσαφήνιση της μοριακής βάσης των γενετικών μεταλλάξεων που οδηγούν σε διαταραχή της αρτηριακής πίεσης. Μοριακές γενετικές μελέτες έχουν εντοπίσει μεταλλάξεις σε πλειάδα γονιδίων που προκαλούν με βάση τους νόμους του mendel διάφορες μορφές υπέρτασης στους ανθρώπους [2]. Ωστόσο, καμία μεμονωμένη γενετική παραλλαγή δεν προέκυψε από αναλύσεις διασύνδεσης ή συσχέτισης σχετιζόμενες σταθερά με το επίπεδο αρτηριακής πίεσης σε κάθε δείγμα και σε όλους τους πληθυσμούς. Εκτός αυτού, ένας αριθμός

πολυμορφισμών στα υποψήφια γονίδια έχει συσχετιστεί με διαφορές στην αρτηριακή πίεση. Ο σημαντικότερος υποψήφιος ήταν οι πολυμορφισμοί στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [13]. Συνολικά, η ΙΥ είναι πιθανό να είναι μια πολυγενής διαταραχή που προκύπτει από τη μεταβίβαση ενός ικανού αριθμού γονιδίων και περιλαμβάνει πολλούς καθοριστικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί περιπλέκουν τη μελέτη των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης στο γενικό πληθυσμό. Η περίπλοκη φύση του φαινοτύπου της υπέρτασης καθιστά απαραίτητες τις μελέτες μεγάλης κλίμακας, με τη διερεύνηση οικογενειακών και γενετικών παραγόντων [14].

1.1 Συγκαλυμμένη υπέρταση

Η συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ) αφορά άτομα στα οποία καταγράφεται φυσιολογική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) <140/90 mmHg ιατρείου και υψηλή περιπατητική ή και σε κατ' οίκον καταγραφές, με ΣΑΠ ημέρας ίση ή > 135 mmHg ή ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας ίση ή > 85 mmHg [3]. Παρουσιάζει επιπολασμό που κυμαίνεται από 10% - 47% και διαφέρει ουσιαστικά ανάλογα με τον πληθυσμό αναφοράς και τα συγκεκριμένα κριτήρια. Ασθενείς με ΣΥ έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν περισσότερο εκτεταμένες βλάβες σε όργανα-στόχους, υψηλότερο επιπολασμό αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς [4]. Διαχρονικές μελέτες ασθενών με ΣΥ δείχνουν επίπεδα καρδιαγγειακής νοσηρότητας - θνησιμότητας σε υψηλότερη κλίμακα σε σύγκριση με τους πληθυσμούς αναφοράς [15]. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι οι μετρήσεις της περιπατητικής ή της κατ' οίκον ΑΠ έχουν προβλεπτικό κίνδυνο με υψηλότερη αξιοπιστία έναντι συνηθισμένων κλινικών μετρήσεων. Διαπιστώνεται δε ότι ασθενείς υπερτασικοί κατά τις περιπατητικές ή οικιακές μετρήσεις έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αγγειακά συμβάματα από ασθενείς με σταθερά αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε όλες τις μετρήσεις. Άρρενες άνω των 60 ετών με ΣΑΠ υψηλότερη από 130mmHg είναι συχνή κατηγορία ασθενών με ΣΥ. Οι μεμονωμένοι ασθενείς όταν ανευρίσκονται πρέπει να υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της αρτηριακής τους πίεσης σε ποικιλία συνθηκών και εφαρμογή θεραπείας, με βάση την κλινική κρίση του ιατρού [16]. Η περιπατητική καταγραφή της ΣΑΠ και ΔΑΠ παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση με την επίπτωση βλαβών σε όργανα στόχους, με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και τη μακροχρόνια πρόγνωση, έναντι των στατικών μετρήσεων ιατρείου κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι οδηγίες που αφορούν τον συγκεκριμένο τύπο υπέρτασης καθορίζονται με βάση μελέτες αποτελεσμάτων ασθενών με περιπατητική συσκευή παρακολούθησης (ABPM) και αποτελούν ουσιαστική αναθεώρηση των τρεχουσών γνώσεων [17]. Η μέση ΣΑΠ και η σχετική μείωση της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου (deepering) αποτελούν σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τόσο μεμονωμένα όσο και από κοινού όταν συνδυάζονται με άλλους προγνωστικούς δείκτες που προέρχονται από καταγραφή περιπατητικής συσκευής παρακολούθησης. Η προοδευτική μείωση της ΑΠ με θεραπευτική παρέμβαση στο μέσο του ύπνου είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την αποφυγή καρδιαγγειακών συμβαμάτων [18]. Ο μέσος όρος 24 ωρών ΑΠ δεν συνιστάται για τη διάγνωση της υπέρτασης, διότι

παραβλέπει πολύτιμες κλινικές πληροφορίες σχετιζόμενες με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του 24ώρου προτύπου ΑΠ. Άτομα με κοινό μέσο όρο 24 ωρών ΑΠ μπορεί να εμφανίζουν ριζικά διαφορετικά μοτίβα καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, κυμαινόμενα από ακραίες βυθίσεις έως τύπους ανύψωσης, αντιπροσωπευτικά των πολύ διαφορετικών κατηγοριών κινδύνου. Η ταξινόμηση των ατόμων ως στατικών μετρήσεων ιατρείου είτε με την καταγραφή 24ωρης διάρκειας είτε κατά την εγρήγορση ΑΠ κατατάσσεται ως "καλυμμένη νορμοτασική" (αυξημένη κλινική ΑΠ αλλά φυσιολογική περιπατητική), η οποία έχει προταθεί ότι θα πρέπει να αντικαταστήσει τους όρους "υπέρταση γραφείου" ή "υπέρταση της λευκής ποδιάς". Τα όρια αναφοράς ABPM βάσει αποτελεσμάτων για τους άνδρες τα οποία ελλείπει επιτακτικών κλινικών συνθηκών είναι 135/85 mmHg κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και 120/70 mmHg κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στον ενήλικο πληθυσμό, η συνδυασμένη επικράτηση της φυσιολογικής πίεσης και της ΣΥ είναι > 35%. Επιπλέον > 20% των «νορμοτασικών» ενηλίκων έχουν μη πτωτικό προφίλ ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου και ως εκ τούτου, διατρέχουν σχετικά υψηλό κίνδυνο CVD [19]. Οι μετρήσεις της κλινικής ΑΠ, ακόμη και αν συμπληρώνονται με μετρήσεις στο σπίτι, δεν είναι σε θέση να ποσοτικοποιήσουν το 24ωρο σχήμα και το επίπεδο της, με αποτέλεσμα πιθανή εσφαλμένη ταξινόμηση έως και στο 50% όλων των ενηλίκων που αξιολογήθηκαν. Το ABPM θεωρείται ως το "gold standard" για τη διάγνωση της αληθούς υπέρτασης, την ακριβή αξιολόγηση του συνακόλουθου ιστού - οργάνου στόχου που βλάπτεται, του κινδύνου μητέρας - εμβρύου και CVD την εξατομίκευση του κινδύνου λόγω χρόνιας υπέρτασης. Το ABPM θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα για άτομα που ενδέχεται να έχουν μια αμβλεία μείωση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας και επομένως αυξημένο κίνδυνο για CVD όπως οι ηλικιωμένοι και οι παχύσαρκοι, τα άτομα με δευτερογενή ή ανθεκτική υπέρταση και εκείνοι που διαγιγνώσκονται με διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο και διαταραχές του ύπνου [20]. Χαρακτηριστικά των ατόμων με ΣΥ μπορεί να είναι η σχετικά νεαρή ηλικία, το άρρεν φύλο, το άγχος, η αυξημένη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας και το κάπνισμα ή η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ. Η ΣΥ έχει επίσης περιγραφεί σε θεραπευόμενους υπερτασικούς ασθενείς (στους οποίους η πρόγνωση είναι χειρότερη συγκριτικά με εκείνους με κλινική πίεση) καθώς και σε παιδιά, στα οποία μπορεί να είναι πρόδρομος χρόνιας υπέρτασης. Μπορεί να υπάρχει ως υποψία για άτομα που έχουν ιστορικό περιστασιακά υψηλών μετρήσεων ΑΠ, αλλά που φαινομενικά είναι νορμοτασικά όταν ελέγχονται στο γραφείο. Ένα πρακτικό σημείο αποτελεί η ανάγκη συνέχισης της παρακολούθησης αυτών των ανθρώπων και η ενθάρρυνση της παρακολούθησης της ΑΠ εκτός οικίας ή γραφείου. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους καπνιστές και τα άτομα που ανήκουν σε προ-υπερτασική ζώνη. Οι πιθανές επιπτώσεις της ΣΥ είναι τεράστιες, αλλά η βέλτιστη στρατηγική για την ανίχνευση της κατάστασης αυτής στο γενικό πληθυσμό δεν είναι ακόμη σαφής [21].

2. Επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης

Ο επιπολασμός της ΣΥ ποικίλλει σε διαφορετικές μελέτες ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν και τους διαφορετικούς ορισμούς του ΣΥ. Αυτομετρούμενη ΑΠ και περιπατητική ΑΠ (ABPM) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την ταυτοποίηση ατόμων με ΣΥ. Στις περισσότερες μελέτες, η βλάβη στο όργανο στόχος ήταν συγκρίσιμη σε άτομα με ΣΥ και σε άτομα με μόνιμη υπέρταση και μεγαλύτερη από εκείνη με χαρακτηριστικά νορμοτασικής πίεσης. Σε μια επισκόπηση της βιβλιογραφίας, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος μείζονος καρδιαγγειακής νόσου ήταν 1,5-3 φορές υψηλότερος σε άτομα με ΣΥ συγκριτικά με νορμοτασικά άτομα ανεξάρτητα από τον ορισμό του ΣΥ με βάση την αυτομετρούμενη BP (hazard ratio HR). Το ΣΥ είναι μια ύπουλη και προγνωστικά δυσμενής κατάσταση που μπορεί να διαγνωστεί αξιόπιστα από αυτομετρούμενες ΑΠ και ABPM. Η ΣΥ πρέπει να αναζητάται σε άτομα που φαίνεται να είναι πιο πιθανό να παρουσιάζουν αυτή τη παθολογική κατάσταση. Η αντιυπερτασική θεραπεία έχει θέση σε αυτά τα άτομα, αν και τα σχετικά οφέλη αυτής της επιλογής εξακολουθούν να είναι απροσδιόριστα [5].

3. Ο ρόλος της άσκησης στην αρτηριακή υπέρταση

Αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες εμπλέκονται στην παθογένεση της υπέρτασης [22]. Η διαρκώς ελαττούμενη απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) είναι ένας από τους μηχανισμούς που εμπλέκεται στην παθογένεση της [23]. Έχει προταθεί ότι η φυσική δραστηριότητα μπορεί δυνητικά να αποτελέσει μια μη φαρμακολογική στρατηγική για την αντιμετώπιση της χάρη στα ευεργετικά αποτελέσματα που έχει στο οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή λειτουργία. Σύγχρονες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η αερόβια άσκηση ελαττώνει σημαντικά τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και του οξειδωτικού στρες σε υπερτασικούς ασθενείς.

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν και το σημαντικό ρόλο της άσκησης αντιστάσεων στη μείωση της υπέρτασης. Εναλλακτικές μέθοδοι άσκησης όπως το Tai chi, μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και του οξειδωτικού στρες σε νορμοτασικούς ηλικιωμένους αλλά η επίδραση σε υπερτασικούς δεν έχει ακόμη μελετηθεί επαρκώς [24, 25]. Η φυσική άσκηση και ειδικά η αερόβια μπορεί να προταθεί σαν ένα αποτελεσματικό εργαλείο παρέμβασης για την πρόληψη και τη θεραπεία της υπέρτασης όπως και τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο μέσω της ελάττωσης του οξειδωτικού στρες και της ευεργετικής επίδρασης στο μηχανισμό της αγγειοδιαστολής των αγγείων [26, 27]. Η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή που προκαλεί η άσκηση τεκμαίρεται και από άλλες πηγές καθιερώνοντας την ως σημαντικό παράγοντα μετα-ασκησιογενούς πτώσης της αρτηριακής πίεσης σε βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο ορίζοντα. Πιθανοί βιοχημικοί μηχανισμοί αποτελούν η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Η μείωση της αυξημένης οξειδωσης του συμβάλλουν στο αποτέλεσμα αυτό. Επικουρικά συντελεί και η αύξηση των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών. Η εφαρμογή ωστόσο της αμφίχειρης άσκησης σε νεαρούς νορμοτασικούς εξεταζόμενους προκαλεί παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η επαναλαμβανόμενη όμως εφαρμογή της την ελαττώνει με πιθανότερη

ερμηνεία την ενεργοποίηση των προαναφερθέντων μηχανισμών [28]. Η άσκηση θεωρείται συχνά ως κορωνίδα των μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που παρουσιάζουν υπέρταση, ενώ η αερόβια κυρίως μορφή της παρουσιάζει την ισχυρότερη αντιυπερτασική δράση ιδιαίτερα σε υπερτασικές γυναίκες σταδίου I και II [29]. Παρουσιάζονται μεγαλύτερα οφέλη ως προς την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν πραγματοποιείται τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας με μέτρια ένταση. Η άσκηση μυϊκής ενδυνάμωσης με ασκήσεις αντιστάσεων ελαττώνει ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο αυτό [30]. Με την εφαρμογή της μειώνεται η αρτηριακή πίεση, βελτιώνεται η αυτόνομη καρδιαγγειακή απάντηση όπως και τα αυτόνομα αντανακλαστικά [31]. Το οξειδωτικό στρες ελαττώνεται επίσης με την προαγωγή της παραγωγής NO, βελτιώνεται το λιπιδαιμικό προφίλ με τη μείωση της LDL κατά 27% και αύξηση της HDL κατά 29% κατά προσέγγιση, με ταυτόχρονη βελτίωση της καρδιαγγειακής και αναπνευστικής λειτουργίας, ελαττώνοντας την ανάγκη χορήγησης ορμονικών υποκατάστατων με τους γνωστούς κινδύνους για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού [32, 33].

Η συνιστώμενη άσκηση περιλαμβάνει τουλάχιστον 30 min ανα συνεδρία 5 φορές την εβδομάδα στο 40%-70% της εφεδρικής καρδιακής συχνότητας. Η συστηματική άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) όπως και στην μείωση του σπλαχνικού λίπους και της αδιπονεκτίνης. Η επίδραση επίσης στην αναστροφή της καρδιακής αναδιαμόρφωσης, (heart remodeling) με τη συμβολή της στην αναστολή της ίνωσης και απόπτωσης στο μυοκάρδιο με αρνητικό επακόλουθο την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, έχει πιστοποιηθεί με την εφαρμογή μακροχρόνιας άσκησης [34]. Σε έτερη μελέτη των Hayley V. MacDonald et al. 2016 μελετήθηκε πληθυσμός μη έγχρωμων ενήλικων ατόμων με υπέρταση στους οποίους εφαρμόστηκε άσκηση αντιστάσεων. Παρατηρήθηκε μείωση της αρτηριακής πίεσης ισάξια ή και μεγαλύτερη από την αντίστοιχη προκληθείσα με αεροβική άσκηση. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ωστόσο για την καθιέρωση της ως αυτοτελή επιλογή άσκησης για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ενήλικους υπερτασικούς [35]. Βραχυπρόθεσμη αλλά και συστηματική μακροχρόνια άσκηση μπορεί να βελτιώσει τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, μετά άσκηση φάνηκε βελτίωση της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού, όπως αξιολογήθηκε με τη μέθοδο HRV με ταυτόχρονη μείωση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας. Τόσο η άσκηση με αντιστάσεις όσο και η αεροβική άσκηση παρουσίασαν παρόμοια επίδραση στην ελάττωση της παραγωγής οξειδάσης του NADPH και της οξείδωσης των πρωτεϊνών. Επιπλέον όφελος προς τη κατεύθυνση αυτή παρουσιάζει η αεροβική άσκηση. Επιπρόσθετα παρουσιάστηκε συσχέτιση των δεικτών παρασυμπαθητικού και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης με την υπεροξείδωση των λιπιδίων και την οξείδωση των πρωτεϊνών στον καρδιακό ιστό [36]. Για την αντικειμενική εκτίμηση των παραπάνω διακυμáσεων απαιτείται οι μετρήσεις να γίνονται σε σκοτεινό ήσυχο δωμάτιο κανονικής θερμοκρασίας, με χρονική απόσταση από το τελευταίο γεύμα τουλάχιστον 4 ωρών, λήψης καφεΐνης προ 12 ωρών και απουσία έντονης σωματικής άσκησης το τελευταίο 24ωρο. Οι μετρήσεις ηρεμίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται 2 τουλάχιστον ώρες μετά την αρχική μέτρηση προ άσκησης. Μετρήσεις της διαμέτρου και της ταχύτητας ροής με τη χρήση Doppler της βραχιόνιας αρτηρίας σε

ηρεμία και μετά την άσκηση, καθορίζουν την παράμετρο της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής χρησιμοποιώντας περιχειρίδα βραχίονα με εφαρμογή πίεσης για τον αποκλεισμό της κυκλοφορίας σε επίπεδα των 200mmHg ή τουλάχιστον 50mmHg πάνω από τη συστολική πίεση για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα [28].

3.1 Οξείες αποκρίσεις της άσκησης σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση

Κατά την άσκηση παρατηρείται οξεία αύξηση της καρδιακής συχνότητας και του όγκου παλμού. Η ταυτόχρονη αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης [37]. Ο ρυθμός επιβράδυνσης της καρδιακής συχνότητας μετά την άσκηση αποτελεί προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Η επιβράδυνση της δε βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα φαίνεται να είναι γενετικώς κληρονομούμενη [38, 39]. Η επιβράδυνση του παρασυμπαθητικού ενεργοποιείται άμεσα με την έναρξη της άσκησης ενώ παρατηρείται απότομη αύξηση των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών, αποτέλεσμα της οξείας διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος [40]. Ωστόσο μακράς διάρκειας άσκηση προάγει την καθαρή μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ηρεμία [41]. Η απάντηση του καρδιαγγειακού συστήματος είναι ταχύτερη κατά την διαλειμματική άσκηση υψηλής έντασης έναντι της άσκησης αντοχής [42]. Η άσκηση αντίστασης οδηγεί σε υψηλότερη ταχύτητα συγκέντρωσης βιοχημικών δεικτών μυϊκής καταπόνησης τόσο σε παχύσαρκους όσο και σε άτομα με φυσιολογικό βάρος σώματος [43]. Η ανταπόκριση στην άσκηση ωστόσο απαιτεί την ενεργοποίηση πολύ μεγάλου αριθμού παραγόντων και αφορά πολλά οργανικά συστήματα [44]. Αύξηση φλεγμονωδών κυτοκινών όπως της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) παρατηρούνται συχνά με την εφαρμογή διαλειμματικής άσκησης υψηλής έντασης, καθώς και αύξηση δεικτών μυϊκής καταπόνησης όπως η φωσφοκρεατινική κινάση (CPK) και η μυοσφαιρίνη [45, 46].

Σε μελέτη των O. Silva et.al 2018, εφαρμόστηκε σε υπερτασικούς ασθενείς προπόνηση με ισομετρική άσκηση χειρολαβής, με επακόλουθο πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η εφαρμογή χειρολαβής άσκησης δε φαίνεται να προκαλεί πάντα οξεία πτώση της αρτηριακής πίεσης ή μεταβολές σε καρδιαγγειακές παραμέτρους. Οι ασκημένοι ασθενείς φαίνεται να ανταποκρίνονται λιγότερο στις οξείες επιδράσεις από την εφαρμογή της, διαχωρίζοντας έτσι τους ασθενείς αυτούς σε ανταποκρινόμενους και μή. Η εν λόγω θεραπεία έχει εγκριθεί ως αποτελεσματική και από την αμερικανική καρδιολογική εταιρεία ως δυνητικά εφαρμοζόμενη σε υπερτασικούς ασθενείς. Ασυμφωνίες ως προς τα ευρήματα ωστόσο δεν είναι σπάνιες. Ετερογένεια στα αποτελέσματα με εμφάνιση αύξησης της αρτηριακής πίεσης είναι πιθανή. Ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, (BMI) διαστολική αρτηριακή υπέρταση και αυξημένη καρδιακή συχνότητα είναι πιθανότερο να εμφανίσουν πτώση της πίεσης > 4mmHg κατά την εφαρμογή μίας τουλάχιστον συνεδρίας διάρκειας 30' πιθανότατα λόγω παρουσίας σε αυτούς εντονότερου φλεγμονώδους περιβάλλοντος [47].

Η εφαρμογή συστηματικής ισομετρικής άσκησης σε νορμοτασικούς αλλά και υπερτασικούς, σε νέους ή μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς παρουσιάζεται σε μετα-αναλύσεις με μια μείωση της τάξης των 10-13mmHg στη συστολική πίεση και 6-8mmHg στη διαστολική αρτηριακή πίεση. Πιθανοί

μηχανισμοί που προκαλούν τα αποτελέσματα αυτά περιλαμβάνουν βελτίωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής, τη μείωση του οξειδωτικού stress και τη ρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος ως προς την ομαλοποίηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης. Τα τελευταία 20 χρόνια πλήθος μελετών υποστηρίζουν τα ευρήματα αυτά. Με αυτή την άποψη συγκλίνει και η αμερικανική καρδιολογική εταιρεία κατατάσσοντας την σαν σύσταση κλάσης IIb επιπέδου C [48]. Ανάλογα ευρήματα προέκυψαν νωρίτερα και απο μελέτη των Cheri et.al 2006 [49].

3.1.α Υπερτασική απόκριση στην άσκηση

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι σύνηθες φυσιολογικό φαινόμενο. Η προσαρμογή αυτή είναι αποτέλεσμα της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος και της κατά συνέπεια αύξησης των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών. Η αύξηση των απαιτήσεων σε οξυγόνο στους εργαζόμενους μυς πυροδοτεί την παραπάνω αντίδραση. Ωστόσο σε μερικά άτομα παρατηρείται υπερβολική αύξηση της αρτηριακής πίεσης ως αποτέλεσμα των παραπάνω. Το φαινόμενο αυτό ορίζεται ως υπερτασική απόκριση στην άσκηση (Hypertensive Response Exercise - HRE). Ακόμα δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία για την τιμή αυτή της συστολικής αρτηριακής πίεσης που ορίζεται ως HRE. Πρόσφατες μελέτες την καθορίζουν ως τη διαφορά που προκύπτει μεταξύ κορυφαίας υπέρτασης και πίεσης ηρεμίας. Έτσι διαφορά τουλάχιστον 60 mmHg σε άνδρες και 50 mmHg σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της άσκησης ή ΑΠ υψηλότερη από την 90^η εκατοστιαία κλίμακα (κατά προσέγγιση > 210mmHg για άνδρες και > 190mmHg για γυναίκες) επικυρώνει τον ορισμό της HRE [50, 51]. Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις όπου παρατηρείται υπερτασική απάντηση κατά την άσκηση χωρίς γνωστό ιστορικό υπέρτασης ή καρδιαγγειακής νόσου. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αρτηριακή σκληρία των μεγάλων αγγείων έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό. Από το νευροενδοκρινικό σύστημα η υπέρμετρη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος με συνοδό αύξηση των επιπέδων αγγειοτενσίνης II φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση του φαινομένου. Όλο και περισσότερες ενδείξεις τείνουν στην ανάδειξη του ρόλου δομικών και λειτουργικών διαταραχών της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς ιδιαίτερα όταν παρουσιάζεται κεντρικού τύπου αρτηριακή υπέρταση. Ειδικότερα όταν εμφανίζεται υπερτασική απάντηση κατά τη μετρίου έντασης σωματική άσκηση, αυτό αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Προγενέστερες μελέτες υποστηρίζουν την καλοήγη φύση του φαινομένου και υποστηρίζουν την αβέβαιη αξία αντιμετώπισης του. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης προβλέπει μελλοντικά επεισόδια υπέρτασης [52]. Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει την αντίστροφη σχέση μεταξύ του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας και της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων που υποδηλώνουν χαμηλή ικανότητα ως ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για μελλοντικές καρδιαγγειακές παθήσεις και αυξημένη θνησιμότητα όλων των αιτιών, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με υπέρταση. Μελέτη των Ryoma et.al 2019, εξέτασε 302 νορμοτασικά άτομα (64 άνδρες και 238 γυναίκες,

ηλικίας $48,4 \pm 11,3$ έτη) χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. Κάθε εξεταζόμενος πραγματοποίησε μια άσκηση προοδευτικής επιβάρυνσης σε κυκλοεργόμετρο και η αρτηριακή του πίεση μετρήθηκε αρχικά σε ηρεμία και κατόπιν κατά τη διάρκεια του τελευταίου λεπτού κάθε σταδίου. Η υπερτασική απόκριση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) στην άσκηση καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης Framingham (μέγιστη ΣΑΠ ≥ 210 mmHg σε άνδρες ή ≥ 190 mmHg σε γυναίκες). Παρατηρήθηκε υπέρμετρη απόκριση της ΣΑΠ στην άσκηση σε 85 άτομα που εντάχθηκαν στη μελέτη. Με βάση το διαιτητικό τους προφίλ σε αλάτι και κάλιο καθώς και τη λήψη βιταμίνης E συσχετίστηκαν τα ευρήματα αυτά με την υπερτασική απάντηση στην άσκηση. Εξεταζόμενοι με καθημερινή λήψη στην τροφή υψηλής ποσότητας αλατιού και χαμηλή σε κάλιο και βιταμίνη E παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης υπερτασικής απάντησης κατά την άσκηση [53].

Μελέτη των Koletsos, et al. (2019), πρότεινε τη σύντομη άσκηση με αντιστάσεις για την αποκάλυψη συγκαλυμμένης υπέρτασης. Η υπερτασική απόκριση κατά τη διάρκεια δυναμικής άσκησης προτάθηκε ως πρόσθετο εργαλείο διαλογής, με σκοπό τον εντοπισμό της ΣΥ. Ωστόσο, στους νέους χαρακτηρίζεται συχνά από αυξημένη ΔΑΠ. Η στατική / ισομετρική άσκηση προκαλεί αυξημένη συμπαθητική διέγερση οδηγώντας σε μεγαλύτερες αυξήσεις τόσο στη ΣΑΠ όσο και στη ΔΑΠ από την εφαρμογή δυναμικής άσκησης. Η ισομετρική άσκηση μπορεί να «αποκαλύψει» τόσο τη συστολική όσο και / ή τη διαστολική υπέρταση σε σύγκριση με μετρήσεις ηρεμίας. Συνεπάγεται δε σύσπαση χωρίς μεταβολές στο μήκος του μυός, μεγαλύτερη τοπική ισχαιμία, αυξάνοντας το μεταφορτίο της καρδιάς και συνοδεύεται από σημαντική αύξηση τόσο στο σκέλος της ΣΑΠ όσο και στο αντίστοιχο της ΔΑΠ. Κατά τη διάρκεια της, οι ασθενείς με ΣΥ εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της ΣΑΠ σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα. Ο συγκεκριμένος τύπος άσκησης προκαλεί αυξημένη συμπαθητική διέγερση προκαλώντας υψηλότερες και ταχύτερες σε χρόνο αυξήσεις της ΑΠ (< 3 λεπτά) από τη δυναμική άσκηση και δύναται να αποκαλύψει χαρακτηριστικές μεταβολές στη λειτουργία του αγγειακού συστήματος που δεν ανευρίσκονται στην ηρεμία. Η υπέρμετρη αύξηση της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της άσκησης παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τη συστολική πίεση όπως καταγράφηκε με συσκευή περιπατητικής μέτρησης της πίεσης (ABPM). Τα άτομα με ΣΥ, είναι συχνά νέοι και παρουσιάζουν αυξήσεις κυρίως στη ΔΑΠ με ΣΑΠ εντός φυσιολογικών ορίων. Η αυξημένη απαντητικότητα της ΔΑΠ έχει βρεθεί ότι είναι σημαντική στην αληθή υπέρταση (ΑΥ) καθώς και σε πληθυσμιακές ομάδες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης. Αξιολογήθηκαν επίσης οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, (total peripheral resistance, TPR) κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας υπομέγιστης άσκησης, με τη χρήση χειρολαβής άσκησης, σε νεοδιαγνωσθέντες με ΣΥ και με αληθή υπέρταση, καθώς και σε άτομα νορμοτασικά και σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία. και η αρτηριακή σκληρία (όπως εκτιμάται από την ταχύτητα του παλμικού κύματος, pulse wave velocity PWV στις καρωτίδες / το πάχος του μέσου χιτώνα [(carotid intima – media thickness cIMT) και ο βαθμός της καρδιακής υπερτροφίας (όπως αυτή εκτιμάται από το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με ΣΥ εμφάνισαν υπερβολικές αιμοδυναμικές

αποκρίσεις κατά τη διάρκεια της ισομετρικής άσκησης, παρόμοιες με εκείνες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με αληθή υπέρταση. Μάλιστα, η υπερτασική απόκριση ήταν εμφανής από το 1^ο λεπτό της άσκησης χειρολαβής. Υπερτασικοί ασθενείς με ΣΥ εμφάνισαν αυξημένη απόκριση TPR, φτάνοντας τις τιμές των ασθενών με ΑΥ. Οι αποκρίσεις TPR κατά τη διάρκεια της άσκησης συσχετίστηκαν τόσο με τη συστολική όσο και με τη διαστολική ABPM, την κεντρική / αορτική ΑΠ και τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας (PWV) [8]. Σε μελέτη των Tzemos et. al 2015, στην προσπάθεια αποκάλυψης των υποκείμενων μηχανισμών μελετήθηκαν 82 υγιείς εθελοντές χωρίς υποκείμενα καρδιαγγειακά νοσήματα. Για τον σκοπό αυτό έγινε κατόπιν 3λεπτης εξάσκησης φλεβικός αποκλεισμός της κυκλοφορίας του βραχίονα και χορήγηση ενδοαρτηριακά ακετυλοχολίνης ((ACh), L-αργινίνης (N-monomethyl-L-arginine L-NMMA)) νιτροπρωσικού νατρίου, (sodium nitroprusside SNP) και νορεπινεφρίνης, (norepinephrine NE) με σκοπό τη μελέτη της αγγειακής απόκρισης. Εκτιμήθηκε παράλληλα η αορτική ευενδοτότητα με τη χρήση υπερήχων και λήφθηκε δείγμα αίματος προ και κατά τη διάρκεια της άσκησης για τον προσδιορισμό νευροορμονικών παραμέτρων. Στους υπερτασικά ανταποκρινόμενους τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II ήταν αυξημένα, όμως η αγγειοσυσπαστική επίδραση της N-μεθυλ αργινίνης (N-methylarginine L-NMMA) ήταν αυξημένη περισσότερο στο γκρούπ που ανέπτυξε υπερτασική απάντηση συγκριτικά με τους φυσιολογικά ανταποκρινόμενους. Αντίθετα η επίδραση του νιτροπρωσικού νατρίου (SNP) όπως και της νορεπινεφρίνης (NE) ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (με υπερτασική και μη απάντηση), ευρήματα που αποδόθηκαν κυρίως σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, πρώιμα ελαττωμένη αορτική αγγειακή ευενδοτότητα και αυξημένη νευροορμονική απάντηση, με ότι αυτό συνεπάγεται ως προς τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα [54]. Μετα-ανάλυση των Luan Peifuku et.al 2019, έδειξε ότι η SHRE, ιδιαίτερα σε μέτρια άσκηση, συσχετίστηκε με σύνθετο κλινικό αποτέλεσμα με τη μορφή εκδήλωσης στεφανιαίων συμβάντων και αυξημένης θνητότητας. Επιπλέον, η τιμή αρτηριακής πίεσης των 196 mmHg ή και υψηλότερη κατά την άσκηση συσχετίστηκε έντονα με αυτή την κλινική έκβαση [55]. Η απρόσφορη καρδιαγγειακή απάντηση στην άσκηση με την εμφάνιση υπέρτασης, δυνατόν να εμπλέκει νευροορμονικούς μηχανισμούς. Δύο από τους γνωστούς νευρικούς παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτήν την ανώμαλη καρδιαγγειακή απόκριση είναι το αντανακλαστικό τάσης άσκησης (exercise pressure reflex EPR) και η λειτουργική συμπαθόλυση. Το αντανακλαστικό πίεσης άσκησης προέρχεται από τη συστολή του σκελετικού μυός αυξάνοντας αντανακλαστικά τη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα στη καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία, ενώ μειώνει την παρασυμπαθητική ενεργοποίηση. Οι αλλαγές αυτές στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού, της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και αγγειοσυστολή κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου. Ωστόσο, οι αρτηρίες στο συστελλόμενο σκελετικό μυ παρουσιάζουν μειωμένη αγγειοσυσταλτική απάντηση. Η χρόνια άσκηση επιδρά στο EPR και στο νευροορμονικό σκέλος βελτιώνοντας την αιμάτωση των ασκούμενων μυών ομαλοποιώντας την καρδιαγγειακή απάντηση κατά τη διάρκεια της άσκησης μειώνοντας έτσι τη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της σε ασθενείς με υποκείμενους προδιαθεσικούς παράγοντες [56]. Η μη φυσιολογική

απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση εκδηλώνεται είτε ως υπόταση άσκησης (χαμηλή απόκριση) είτε ως υπερβολική αύξηση (υψηλή απόκριση). Η υπόταση της άσκησης είναι καθιερωμένο σημείο υπάρχουσας πιθανώς σοβαρής στεφανιαίας νόσου (cardiovascular disease CVD), αλλά η υπερβολική απάντηση κατά την άσκηση έχει επίσης αυξημένο κίνδυνο CVD λόγω της συσχέτισης της με υποκλινική ΣΥ υπέρταση.. Αν και η υπερβολική υπερτασική απάντηση άσκησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο CVD σε οποιαδήποτε ένταση άσκησης, πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η απόκριση της αρτηριακής πίεσης στην άσκηση υπομέγιστης έντασης κατέχει μεγαλύτερη προγνωστική και κλινική σημασία από την αρτηριακή πίεση που επιτεύχθηκε σε άσκηση μέγιστης έντασης. Η αναπνευστική ικανότητα είναι ένας ισχυρός παράγοντας τροποποίησης της απόκρισης στην άσκηση και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της συσχέτισης της τιμής της αρτηριακής πίεσης με την στεφανιαία νόσο [57]. Η δοκιμασία άσκησης χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου (CAD), με μετρήσεις της ΑΠ που λαμβάνονται ως αναπόσπαστο μέρος της δοκιμής. Σε υγιή άτομα, μια αυξημένη καρδιακή απάντηση κατά την άσκηση σχετίζεται με σταθερή αύξηση της ΣΑΠ. Η ΔΑΠ παραμένει αμετάβλητη ή μπορεί να ελαττωθεί ελαφρώς. Η εμφάνιση συστολικής υπερτασικής απόκρισης κατά την άσκηση (systolic hypertensive response to exercise SHRE) έχει προταθεί ότι είναι από 5% έως 40% σε άνδρες και γυναίκες [58]. Ενώ οι τιμές ηρεμίας θα μπορούσαν να είναι εντελώς φυσιολογικές (σύμφωνα με τις καθορισμένες οδηγίες), ενδέχεται αυτές να κυμαίνονται σημαντικά, ακόμη και σε επίπεδα ικανά σε ορισμένες περιπτώσεις να δικαιολογήσουν την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Ωστόσο, το ερώτημα παραμένει ως προς τον τρόπο διαχείρισης τέτοιων ατόμων, καθώς δεν υπάρχουν οδηγίες για τη σύσταση μιας συγκεκριμένης θεραπείας ή για τον προσδιορισμό του επιπέδου SHRE στο οποίο θα πρέπει να εφαρμοστεί μια τέτοια θεραπεία. Η κυμαινόμενη ΑΠ είναι γνωστό ότι έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη συνολική υγεία συμπεριλαμβανομένης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αρτηριακής δυσκαμψίας. Εάν ληφθεί υπόψη ο συνδυασμός αυτών των 2 συνιστωσών του καρδιακού μεταφορτίου, η διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (LV) και η ευενδοτότητα αργότερα θα επηρεαστούν ακόμη και αν διατηρηθεί η συστολική λειτουργία, με συνέπεια την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας της. Επιπλέον ασθενείς με επίμονα αυξημένο μεταφορτίο θα οδηγηθούν αναπόφευκτα σε υπενδοκαρδιακή ισχαιμία λόγω αυξημένης τοιχωματικής τάσης με τον σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακών αρρυθμιών. Τέλος, μια διαρκής αύξηση της κοιλιακής δυσκαμψίας της LV οδηγεί σε αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας, με πιθανή επιπλοκή αρρυθμίες και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι παραπάνω παράμετροι θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη διαστολική δυσλειτουργία υποχαλασιμότητας σε μεσήλικες νορμοτασικούς ανθρώπους χωρίς υποκείμενη καρδιακή νόσο. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να θεωρηθούν ως εμφανή στοιχεία με σκοπό την καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου και κατά συνέπεια τη βέλτιστη διαχείριση αυτού του πληθυσμού υψηλού κινδύνου [55]. Η ενδοθηλιακή λειτουργία, η αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία και η νευρο-ορμονική απόκριση εμπλέκονται τόσο στην ανάπτυξη υπερβολικής αρτηριακής πίεσης στην άσκηση όσο και στη θετική επίδραση της σωματικής άσκησης στην πρόληψη και διαχείριση της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών παθήσεων συνολικά. Φαίνεται

υποχρεωτική η προώθηση της αμοιβαίας έγκαιρης διάγνωσης / θεραπείας της υπερβολικής απόκρισης της αρτηριακής πίεσης στην άσκηση σε υγιή άτομα χωρίς υπέρταση και η ενθάρυνση της σωματικής δραστηριότητας για την πρόληψη, τη θεραπεία και τον έλεγχο όλων των σταδίων της υπέρτασης. Το φαινόμενο αυτό είναι καλόηθες αλλά αποτελεί πρόωμη εκδήλωση υποδηλώνοντας ότι ακόμη και αν εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενο, η αντιμετώπιση της υπερβολικής απόκρισης της αρτηριακής πίεσης στην άσκηση και η στρατηγική θεραπείας παραμένει αβέβαιη. Η παθολογική του φύση και η σχέση του με λειτουργική και δομική βλάβη της αριστερής κοιλίας, με μελλοντική ανάπτυξη υπέρτασης και αυξημένα καρδιαγγειακά επεισόδια απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση [59]. Με την πάροδο των ετών, πολλές μελέτες έχουν καθιερώσει μια αξιόπιστη συσχέτιση στους άνδρες μεταξύ υπότασης που συνοδεύει την έναρξη της σταθερής στηθάγχης και της πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου (coronary artery disease - CAD) καθώς και σημαντική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Στο γενικό πληθυσμό, ο μέσος επιπολασμός της υπέρτασης άσκησης (exercise induced hypertension EIH) στις περισσότερες μελέτες είναι μεταξύ 5% έως 8%, με αυξημένη πιθανότητα η EIH να σχετίζεται με την αύξηση της σοβαρότητας CAD. Στον πληθυσμό με γνωστό CAD, έχει αναφερθεί υψηλότερος επιπολασμός 8% έως 10%. Η εμφάνιση χαμηλής αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση έχει συσχετισθεί με την παρουσία σοβαρής CAD και χαμηλού κλάσματος εξώθησης ή μεμονωμένα σχετιζόμενη με πτωχή πρόγνωση. Η χρήση του διπλού γινομένου (αρτηριακή πίεση X την υψηλότερη τιμή της καρδιακής συχνότητας κατά την άσκηση) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της λειτουργικής απόδοσης της αριστεράς κοιλίας. Ασθενείς με γνωστή CAD παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα κακοήθων αρρυθμιών σχετιζόμενες με την άσκηση σε βάθος 5ετίας όταν το διπλό γινόμενο κατά την κόπωση είναι χαμηλό. Η αργή αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης στα επίπεδα ηρεμίας αποτελεί επιπλέον προγνωστικό δείκτη της δυσμενούς πρόγνωσης αυτών των ασθενών, αντανακλώντας μειωμένες καρδιακές εφεδρείες. Η πτώση της πίεσης μετά την άσκηση σε επίπεδα χαμηλότερα της αρτηριακής πίεσης ηρεμίας ειδικά σε χαμηλής φόρτισης έργο έχει επίσης συσχετισθεί με πτωχή έκβαση σε ασθενείς με προηγηθέν έμφραγμα ή συστολική καρδιακή ανεπάρκεια [60].

3.1.β Μετα-ασκησιακή υπόταση

Η άσκηση μπορεί να προσφέρει σημαντικά μακροπρόθεσμα οφέλη. Η εφαρμογή της σε κυκλοεργόμετρο νερού και εδάφους σε άτομα νορμοτασικά σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς εκτιμήθηκε σε εργασία των Bocalini et.al 2017. Και στους δύο τρόπους άσκησης, αντίστοιχες αυξήσεις στη ΣΑΠ παρατηρήθηκαν από την ηρεμία έως την κορύφωση της άσκησης για όλες τις ομάδες, (νορμοτασικούς-υπερτασικούς θεραπευόμενους-υπερτασικούς χωρίς φαρμακευτική αγωγή) και κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης σημειώθηκε σημαντική μετα-ασκησιογενή υπόταση (post exercise hypotension, PEH). Στα 90 λεπτά μετά τη συνεδρία άσκησης, ο επιπολασμός της υπότασης ήταν σημαντικά υψηλότερος στο νερό σε σχέση με το χερσαίο πρωτόκολλο. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν πιο έντονες μειώσεις στη ΣΑΠ και ΔΑΠ στους ασθενείς με μη θεραπευόμενη υπέρταση (untreated hypertension UH) σε σύγκριση με τα άτομα με θεραπευόμενη υπέρταση (treated hypertension TH)

και νορμοτασικούς (normotensive N). Τέλος, η άσκηση στο νερό ήταν πιο αποτελεσματική στην αποκατάσταση της (HRV κατά τη διάρκεια της ανάνηψης, με μεγαλύτερη επίδραση στην ομάδα της μη θεραπευόμενης υπέρτασης. Η ομάδα της άσκησης σε νερό φαίνεται να βελτιώνει την αυτόνομη καρδιακή λειτουργία σε μεγαλύτερους ηλικιακά νορμοτασικούς εξεταζόμενους, μη θεραπευόμενους ή και θεραπευόμενους υπέρτασικούς ασθενείς, έναντι των εξεταζόμενων κατόπιν χερσαίας άσκησης [61]. Η επίδραση του τύπου της άσκησης φαίνεται να σχετίζεται με τα επίπεδα μετα-ασκησιογενούς υπότασης. Έτσι η άσκηση με τρέξιμο σε διάδρομο κατά τη διενέργεια εργοσπιρομετρίας (cardio pulmonary exercise training CPET) οδηγεί σε μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά την άσκηση έναντι της άσκησης με περπάτημα ή ποδήλατο. Το βαγοτονικό αντακλαστικό και η HRV όπως και οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις ελαττώνονται μετά την άσκηση κάθε τύπου με βελτίωση της συμπαθο-παρασυμπαθητικής ισορροπίας αποτελώντας πιθανότατα αντανακλαστική απόκριση στην περιφερική αγγειοδιαστολή μετά αεροβική άσκηση [62]. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει το φαινόμενο μιας συνεχούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης μετά από μία και μοναδική συνεδρία άσκησης, την άσκηση υπότασης (PEH). Η PEH εμφανίζεται ως απόκριση σε διάφορους τύπους δυναμικής άσκησης μεγάλων μυϊκών ομάδων (περπάτημα, τρέξιμο, ποδηλασία και κολύμβηση) σε υπομέγιστες εντάσεις μεγαλύτερες του 40% της μέγιστης αερόβιας ικανότητας με διάρκεια άσκησης γενικά μεταξύ 20-60 λεπτών. Οι μέγιστες μειώσεις της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση που καταγράφηκαν ήταν κατά μέσο όρο 18-20mmHg και 7-9mmHg, αντίστοιχα, σε υπέρτασικούς ανθρώπους και 8-10 mmHg και 3-5 mmHg, αντίστοιχα, σε άτομα νορμοτασικά. Πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται περιλαμβάνουν μειωμένο όγκο παλμού -καρδιακής παροχής, πτώση των αγγειακών αντιστάσεων των άκρων, της συνολικής περιφερικής αγγειακής αντίστασης και της μειωμένης δραστηριότητας των μυϊκών συμπαθητικών νευρικών πλεγμάτων με ενεργοποίηση του τροποποιημένου βαγοτονικού κυκλοφορικού αντανακλαστικού. Η μειωμένη αγγειακή ανταπόκριση στα ερεθίσματα που προκαλείται από α-αδρενεργικούς υποδοχείς και η ενεργοποίηση ενδογενών οπιοειδών και σεροτονινεργικών συστημάτων, αποτελούν υποκείμενους μηχανισμούς [63]. Μία μεμονωμένη συνεδρία αερόβιας άσκησης προκαλεί υπόταση μετά την άσκηση σχετιζόμενη με παρατεταμένη αγγειοδιαστολή του μυός που ασκήθηκε προηγουμένως. Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάκαμψης, ο συνδυασμός κεντρικών διαμεσολαβητικών μηχανισμών της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος καθώς και τοπικών μηχανισμών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, συμβάλλει στη πτώση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται μετά την άσκηση. Σημαντικά ευρήματα από πρόσφατες μελέτες περιλαμβάνουν την αναγνώριση του ρόλου των σκελετικών μυών και πως αυτοί μπορούν να διαδραματίσουν πρωτεύοντα ρόλο στην επαναφορά μετά την άσκηση του βαγοτονικού αντανακλαστικού των υποδοχέων στον πυρήνα του tractus solitarius και ότι η παρατεταμένη αγγειοδιαστολή μετά την άσκηση του προηγούμενα ενεργού σκελετικού μυός, είναι κυρίως το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του υποδοχέα ισταμίνης H₁, H₂. Μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις περιλαμβάνουν περαιτέρω διερεύνηση του πιθανού οφέλους αυτών των αλλαγών στις μακροπρόθεσμες προσαρμογές που σχετίζονται με την άσκηση, καθώς και τη διερεύνηση του

τρόπου με τον οποίο η ανάκαμψη από την άσκηση μπορεί να προσφέρει ευκαιρίες για στοχευμένες παρεμβάσεις σε ασθενείς με υπέρταση και διαβήτη [64]. Η αναγνώριση του φαινομένου είναι ήδη γνωστή από το 1971. Το τρέξιμο στο 70% της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου για 25 λεπτά μειώνει την ασταθή πίεση σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα, μερικές φορές έως και 10 ώρες. Η PEH είναι πιο εμφανής και προβλέψιμη σε υπέρτασικά άτομα, αν και εμφανίζεται τόσο σε άτομα νορμοτασικά όσο και σε υπέρτασικά. Το PEH έχει τεκμηριωθεί μετά από διάφορους τύπους άσκησης, όπως περπάτημα, τρέξιμο, ποδηλασία, κολύμπι και άσκηση αντίστασης. Σε αυθόρμητα υπέρτασικούς αρουραίους (spontaneous hypertensive rats SHR), η δυναμική άσκηση (τρέξιμο) καθώς και η ηλεκτρική διέγερση των σκελετικών μυών (ισομετρική συστολή) μπορούν να προκαλέσουν PEH. Ενώ μια σύντομη περίοδος άσκησης χαμηλής έντασης παράγει αποτελεσματικά PEH, η παρατεταμένη ή / και η υψηλότερη ένταση άσκησης οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης και μεγαλύτερη διάρκεια της PEH. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, οι προσαγωγές νευρικές ίνες των μυών απελευθερώνουν την ουσία P για να ενεργοποιήσουν μια συγκεκριμένη ομάδα, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) στο nucleus tractus solitarius (NTS) για να επαναφέρουν το βογοτονικό αντανακλαστικό σε υψηλή αρτηριακή πίεση (πίεσης άσκησης). Κατά συνέπεια, η ενεργοποίηση της ουσίας P από τους εργαζόμενους μύες ως ορμονο και νευροδιαβιβαστής της NTS και του υποδοχέα της νευροκινίνης -1 (NK1-R) κατά τη διάρκεια της άσκησης, πυροδοτεί την ενεργοποίηση των υποδοχέων και οδηγεί σε παρατεταμένη αναστολή των βογοτονικών νευρώνων δεύτερης τάξης στο NTS. Η αναστολή των νευρώνων του τασεουποδοχέα στο NTS εκφράζεται μέσω της ενεργοποίησης των GABA νευρώνων στο ventral lateral medulla (CVLM), οδηγώντας σε μεγαλύτερη αναστολή του rostral ventral lateral medulla (RVLM) με αποτέλεσμα την εμφάνιση χαμηλότερης αρτηριακής πίεσης (PEH) [65].

3.2 Χρόνιες αποκρίσεις της άσκησης σε ΑΥ

Η σημασία της άσκησης για υπέρταση είναι γνωστή εδώ και δεκαετίες, αλλά λίγα είναι γνωστά για τις επιπτώσεις σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Η αεροβική άσκηση προτείνεται ως πρώτη γραμμής αντιυπερτασική οδηγία τρόπου ζωής βασισμένη σε ισχυρές ενδείξεις που αφορούν στη μείωση κατά 5-7mmHg της αρτηριακής πίεσης σε υπέρτασικούς ενήλικες. Η άσκηση αντιστάσεων φαίνεται να παρουσιάζει ασθενείς ενδείξεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης (2-3mmHg) προτείνοντας έτσι την αερόβια μορφή άσκησης ως κορωνίδα της αντιυπερτασικής αγωγής [66]. Ωστόσο σε μελέτη των Anthony W. Baross et.al 2012, επιβεβαιώνονται οι ευεργετικές επιδράσεις της εφαρμογής ισομετρικής άσκησης των κάτω άκρων ανδρών μέσης ηλικίας στην αρτηριακή πίεση καθώς και των αγγειακών προσαρμογών μετρούμενες από τη μηριαία αρτηρία. Οι θετικές αλλαγές που καταγράφηκαν στη μελέτη αφορούσαν κυρίως την ομάδα που υποβλήθηκε σε υψηλής έντασης άσκηση κυρίως και για διάστημα 4-8 εβδομάδων. Σε μη ασκημένους εξεταζόμενους δεν καταγράφηκαν σημαντικές μεταβολές με προσαρμογή των αγγειακών μεταβλητών [67]. Η σημασία της σωματικής άσκησης για την προώθηση της μείωσης των επιπέδων ΑΠ ανάπαυσης έχει καθιερωθεί στην ακαδημαϊκή βιβλιογραφία και είναι ένα φαινόμενο γνωστό ως

υπόταση μετά την άσκηση (PEH). Η PEH θα μπορούσε να συμβεί λόγω αλλαγών σε διαφορετικούς μηχανισμούς όπως μειωμένη περιφερειακή αγγειακή αντίσταση και / ή καρδιακή παροχή, αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα αγγειοδιασταλτικών, μειωμένη δραστηριότητα συμπαθητικού συστήματος, αυξημένη παρασυμπαθητική ανταπόκριση και αυξημένη ευαισθησία τασεουποδοχέων. Για άτομα με ανθεκτική υπέρταση, υπάρχουν λίγες μελέτες που περιλαμβάνουν σωματική άσκηση. Οι κλινικές δοκιμές έχουν εντοπίσει σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα ΣΑΠ και ΔΑΠ μετά από 12 εβδομάδες συνεχούς μέτριας αερόβιας άσκησης (με βάση τη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος) και προπόνησης δύναμης (άσκηση αντίστασης σε πισίνα). Αυτές οι μελέτες δείχνουν τη σημασία της σωματικής άσκησης ως θεραπευτική στρατηγική για αυτό τον πληθυσμό. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη σαφές ποια χαρακτηριστικά σωματικής άσκησης μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, καθώς και τους πιθανούς μηχανισμούς που συνδέονται με προσαρμογές στα επίπεδα της ΑΠ. Τα χαρακτηριστικά της άσκησης, όπως η ένταση, η διάρκεια, η συχνότητα και ο τύπος, σχετίζονται με διαφορετικές απαντήσεις ΑΠ. Η ένταση της αερόβιας άσκησης είναι ένα χαρακτηριστικό που φαίνεται να επηρεάζει το μέγεθος και τη διάρκεια της PEH, αλλά δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με το μέγεθος της υπότασης ή / και την ένταση που επηρεάζει περισσότερο τη μείωση των επιπέδων της. Επιπρόσθετα, παρατηρούνται προσαρμογές στην αυτόνομη λειτουργία και στις αιμοδυναμικές μεταβλητές, όπως μείωση της συμπαθητικής απαντητικότητας με παράλληλη αύξηση της παρασυμπαθητικής απάντησης. Βελτιωμένη ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεουποδοχέων, μείωση των αγγειακών αντιστάσεων στο αντιβράχιο και συνεχής αύξηση της ροής του αίματος αποτελούν εμπλεκόμενους μηχανισμούς. Η οξεία και χρόνια αερόβια άσκηση μειώνει την ΑΠ, ρυθμίζοντας μακροπρόθεσμα τη λειτουργικότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των αιμοδυναμικών παραμέτρων, βελτιώνοντας τη συμπαθητική απόκριση και τις αγγειακές αντιστάσεις. Διαφορετικές εντάσεις αερόβιας άσκησης θα μπορούσαν να διεγείρουν διαφορετικές αποκρίσεις του φυσιολογικού μηχανισμού, και ως εκ τούτου να προάγουν διαφορετικές προσαρμογές στην ΑΠ. Ακόμη και όταν δεν ανταποκρίνεται σωστά σε συνδυασμούς φαρμάκων που δρουν σε διαφορετικές μεταβλητές ανάλογα με την αντιυπερτασική κλάση, είναι πιθανό ταυτόχρονες αυτόνομες και αιμοδυναμικές προσαρμογές που προκαλούνται από τη σωματική άσκηση να προάγουν μειωμένη ΑΠ. Λαμβάνοντας υπόψη τις οξείες και χρόνιες πιθανές επιπτώσεις της άσκησης στην ΑΠ, η μείωση της ανταπόκρισης στα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορεί να βελτιωθεί προσαρμόζοντας τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στον έλεγχο της. Είναι πιθανό να υπάρχει επίσης μια απροσδόκητη ανταπόκριση στην άσκηση όχι ασυνήθιστη. Έτσι, ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση μπορεί να παρουσιάζουν δυσκολία στην επίτευξη μειωμένης BP. Τα οξέα και χρόνια οφέλη των διαφορετικών εντάσεων άσκησης που περιγράφονται, θα μπορούσαν να προσφέρουν μια νέα στρατηγική θεραπείας για ανθεκτική υπέρταση που θα μπορούσε να συμπεριληφθεί στην κλινική πρακτική [68]. Σε υπερτασικούς ασθενείς η επίδραση της χρόνιας άσκησης φαίνεται να δρα ευεργετικά βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργικότητα και την επερχόμενη αγγειοδιαστολή, εύρημα που τεκμηριώνεται επιστημονικά. Ο μυελός των οστών απελευθερώνει έναν υπότυπο προγονικών κυττάρων, τα προγονικά κύτταρα (endothelial progenitor

cells EPCs) τα οποία έχουν την ικανότητα να μεταναστεύουν στην περιφερική κυκλοφορία και να διαφοροποιούνται σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα διατηρώντας την αγγειακή ακεραιότητα. Τα επίπεδα EPCs έχουν συσχετιστεί με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, και ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής, με κλινικά αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένης της νοσηλείας και των καρδιαγγειακών ποσοστών θανάτου. Σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως συστηματική αρτηριακή υπέρταση (SAH), κάπνισμα, μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη, τα κυκλοφορούντα επίπεδα EPCs μπορεί να μειωθούν συγκριτικά με τα υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με μειωμένο αριθμό και εξασθενημένη λειτουργία των EPCs σε ασθενείς με SAH, σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο και συνεπώς αναμένεται αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης. Η άσκηση λειτουργεί ευεργετικά με τη μεταβολή στο λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και στην αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO). Βελτιώνει το γλυκαιμικό προφίλ με άμεση επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Απαιτούνται ωστόσο περισσότερες μελέτες για την περαιτέρω διερεύνηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη λειτουργία του ενδοθηλίου, ιδιαίτερα στη σχέση τους με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία ως προς τα καρδιαγγειακά προστατευτικά αποτελέσματα διαφορετικών τύπων άσκησης με τη ρύθμιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε άτομα με SAH. Η γνώση του βαθμού βελτίωσης της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειακής διαστολής με διαφορετικούς τύπους άσκησης μπορεί να παρέχει επιστημονικές αποδείξεις για την συνταγογράφηση προγραμμάτων άσκησης σε υπερτασικούς ασθενείς [69]. Συχνά συνταγογραφείται η τακτική άσκηση για τη διατήρηση της φυσιολογικής υγείας και την αποκατάσταση ατόμων λόγω καρδιαγγειακής νόσου. Τα αποτελέσματα, σε γενικές γραμμές, υποδηλώνουν έντονα ότι η μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα επηρεάζει θετικά κάθε σύστημα οργάνων, ενώ ένας καθιστικός τρόπος ζωής είναι επιβλαβής. Η άσκηση είναι μια οικονομική και αποτελεσματική στρατηγική για τη διαχείριση πολλών καρδιαγγειακών και μεταβολικών διαταραχών, όπως υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σακχαρώδης διαβήτης. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η άσκηση ασκεί την ευεργετική επίδραση στις καρδιαγγειακές παθήσεις παραμένει επίσης μυστήριο [70]. Η οξεία και χρόνια άσκηση επηρεάζει επίσης τη γενετική ρύθμιση μιας ποικιλίας πρωτεϊνών σε πολλούς ιστούς. Τα microRNAs μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την καρδιαγγειακή και νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, μια ενδιαφέρουσα μελέτη από τους Souza et al. 2015, έδειξε ότι η προπόνηση αύξησε σημαντικά περισσότερα microRNA στην καρδιά των ζώων με καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους καθιστικούς αρουραίους. 203 γονιδιακοί στόχοι microRNA περιελάμβαναν προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, ινωτικές, φλεγμονώδεις, μεταβολικές και μορφογενετικές οδούς. Η επεξεργασία αυτών των microRNAs με προπόνηση συνέπεσε με βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας [71]. Τέλος, οι Fernandes et al. 2015, εξέτασαν τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στο ρόλο των microRNAs στην καρδιακή υπερτροφία. Προσδιόρισαν αντιυπερτροφικά, αντιϊνωτικά και αγγειογενή microRNA που ρυθμίζονται κατάλληλα με τακτική αερόβια άσκηση. Συνολικά, αυτές οι μελέτες δείχνουν δυναμικά σημαντικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς που

ενεργοποιούνται από την τακτική άσκηση σε καρδιαγγειακές παθήσεις. Ένα καλό παράδειγμα αυτής της έννοιας είναι τα αποδεδειγμένα αποτελέσματα της άσκησης στα κυκλοφορούντα αγγειογόνα κύτταρα στον άνθρωπο. Απομονώθηκαν CD34 και CD34/CD31 αγγειογενή κυκλοφορούντα κύτταρα από ενεργά άτομα έναντι καθιστικών τα οποία και καλλιιεργήθηκαν. Αναδείχθηκε έτσι η έλλειψη αγγειογεννητικής ικανότητας αυτών των κυττάρων σε άτομα με καθιστική ζωή. Η παρακρινική δραστηριότητα της άσκησης στα αγγεία που οδηγεί στην αύξηση τους σε αριθμό και μέγεθος θα μπορούσε να αποτελέσει έναν προστατευτικό μηχανισμό έναντι ισχαιμικών συνθηκών, (ισχαιμική προπόνηση). Η αγγειοδιαστολή και η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου βελτιώνονται μετά συστηματική άσκηση 12 εβδομάδων. Η φυσιολογική εγκατάσταση της αρτηριακής σκληρίας συν το χρόνο μετριάζεται επίσης με την προαγωγή παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) από το αγγειακό ενδοθήλιο. Η συστηματική άσκηση έχει άμεση επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα που υπερβαίνει το ενδοθήλιο και τον νευρικό έλεγχο της μυοκαρδιακής λειτουργίας. Σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η βελτιωμένη αντιστοιχία της παροχής και της χρήσης οξυγόνου στους σκελετικούς μύες επηρεάζεται σημαντικά από την άσκηση. Ο καταρράκτης παροχής οξυγόνου και διάχυσης του στα μιτοχόνδρια επηρεάζεται θετικά από την άσκηση σε καρδιακή ανεπάρκεια. Απαιτούνται ωστόσο πρόσθετες μελέτες σε ζώα και ανθρώπους για την κατανόηση και την εφαρμογή αυτών των μηχανισμών στις ανθρώπινες νόσους [72]. Τα καρωτιδικά σωματίδια των καρωτιδίων αρτηριών εμφανίστηκαν πρόσφατα ως πολλά υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος για τη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων, αλλά ο πιθανός αντίκτυπος της αφαίρεσης του καρωτιδικού σωματίου στις δυναμικές καρδιαγγειακές αποκρίσεις του οξέος στρες όπως η άσκηση η υποξία και η υπερκαπνία, είναι ένα σημαντικό ζήτημα ασφάλειας που δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Μια νέα χειρουργική προσέγγιση εμφανίζεται που αφορά την εκλεκτική εκτομή των καρωτιδικών σωμάτων αμφοτερόπλευρα (carotid bodies resect CBR), με διατήρηση του καρωτιδικού κόλπου και των τασεουποδοχέων. Αξιολογείται έτσι ο CBR στις καρδιαγγειακές αποκρίσεις της άσκησης, την υποξία και την υπερκαπνία σε υπερτασικούς αρουραίους (spontaneously hypertensive SH) σε πειραματικό μοντέλο. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι η τεχνική CBR κατάργησε επιτυχώς και επιλεκτικά το χημειοανακλαστικό, διατηρώντας παράλληλα τη λειτουργία των τασεουποδοχέων των καρωτιδίων. Προκάλεσε μια παρατεταμένη πτώση της αρτηριακής πίεσης σε αρουραίους με SH ~20 mmHg που παρέμεινε σε νυχθημέριες καταγραφές, με τις καμπύλες λειτουργίας των τασεουποδοχέων να περιορίζονται γύρω από τα χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Οι καρδιαγγειακές και αναπνευστικές αποκρίσεις στη μέτρια αναγκαστική άσκηση ήταν παρόμοιες μεταξύ των αρουραίων με CBR έναντι της ψευδούς ομάδας. Αντίθετα, η CBR κατάργησε την απόκριση της αρτηριακής πίεσης στην υποξία που παρατηρήθηκε στα ζώα ελέγχου αν και οι αυξήσεις στον καρδιακό ρυθμό και την αναπνοή ήταν παρόμοιες μεταξύ ψευδούς και της ομάδας CBR. Τόσο η πίεση όσο και η αναπνευστική απόκριση στην υπερκαπνία αυξήθηκαν 7% μετά την CBR σε σύγκριση με την ψευδή ομάδα. Η διαπίστωσή ότι τα καρωτιδικά σωματίδια διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της υποξίας

έχει σημαντικές επιπτώσεις ως προς τη θεραπεία εκτομής του καρωτιδικού σωματίου σε καταστάσεις όπως η υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια με συνοδό υπνική άπνοια [73].

4. Μεταβλητότητα της Καρδιακής συχνότητας (HRV)

Η HRV αξιολογεί μη επεμβατικά τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών, ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει συσχετίσει την ανισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (όπως αξιολογείται από την HRV) με διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις, ιδιαίτερα στο περιβάλλον των καρδιαγγειακών παθήσεων. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια ή συνήθεις καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση είναι οι πιο γνωστές κλινικές καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν ή και να επηρεαστούν από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Οι μεταβλητές του HRV έχουν προταθεί ως πρόσθετο στοιχείο της κλινικής αξιολόγησης λόγω των ανεξάρτητων προγνωστικών πληροφοριών, για τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών. Η τακτική ωστόσο της ευρείας χρήσης του HRV στην καθημερινή κλινική πρακτική παραμένει ακαθόριστη [74]. Η HRV προσφέρει έμμεσες πληροφορίες για τον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος με καθιερωμένο πλέον τον ρόλο του ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Τις τελευταίες δεκαετίες η αξιολόγηση HRV ως ένα διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση της αυτόνομης διαταραχής και την πρόγνωση σε αρκετές νευρολογικές διαταραχές διευρύνθηκε. Οι δύο κύριοι δείκτες του HRV και η ανάλυση απλών, αλλά και πιο εξελιγμένων συμπεριλαμβανομένου του χρόνου, του πεδίου συχνότητας και της μη γραμμικής ανάλυσης, έχει αποδειχθεί σε διάφορες νευρολογικές διαταραχές ότι ανιχνεύουν πρόωμη αυτόνομη δυσλειτουργία. Επιπλέον, οι τροποποιημένες παράμετροι του HRV έχει φανεί ότι σχετίζονται με την ανίχνευση καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, σε ασθενείς με νευρολογικές νόσους [9].

4.1 Προγνωστική σημασία της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας

Η ανάλυση του HRV ως συμπληρωματικό εργαλείο, έχει αποδειχθεί χρήσιμη για την κλινική αξιολόγηση αλλά και της επίδρασης μη φαρμακολογικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως προγράμματα σωματικής άσκησης, στην αυτόνομη καρδιακή διαμόρφωση. Τα υψηλά επίπεδα δεικτών HRV είναι γενικά σημάδια αποτελεσματικών αυτόνομων μηχανισμών που χαρακτηρίζουν ένα υγιές άτομο, ενώ χαμηλός ή μειωμένος HRV συχνά αντικατοπτρίζει δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ωστόσο, υπάρχουν καρδιακές ανωμαλίες όπως οι διαταραχές αγωγιμότητας και η κολπική μαρμαρυγή (ιδιαίτερα σε άτομα προχωρημένης ηλικίας) που μπορούν επίσης να παράγουν υψηλό HRV. Αυτό συνδέεται στενά με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Πριν από τη συλλογή των δεδομένων του HRV, απαιτείται κλινική αξιολόγηση των εξεταζόμενων ατόμων συνοδευόμενη από ηλεκτροκαρδιογράφημα και προσεκτική ερμηνεία του. Το HRV είναι μια ελκυστική επιλογή και ένα πολλά υποσχόμενο κλινικό εργαλείο για την αξιολόγηση και τον εντοπισμό διαταραχών. Το φάσμα των χρήσεων του είναι δυνάμενο να υιοθετηθεί ως τεχνική, λόγω

της σχετικής ευκολίας συλλογής δεδομένων. Διάφορες μελέτες στον καρδιολογικό τομέα έχουν αποδείξει τη αξία αυτής της μεθόδου ως ένα εργαλείο για την αξιολόγηση ασθενών μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλιακή καρδιακή δυσλειτουργία, αρρυθμίες, για την εκτίμηση της πρόγνωσης για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και για την αξιολόγηση ασθενών που ασκήθηκαν ως θεραπευτική παρέμβαση. Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης δοθεί στην αξιολόγηση του HRV ως προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι χαμηλές τιμές των δεικτών HRV έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για χαμηλή πιθανότητα επιβίωσης σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η διάδοση των ευρημάτων αυτών και άλλων μελετών που χρησιμοποιούν τον HRV ως μέθοδο ανάλυσης, είναι ζωτικής σημασίας με υψηλή κλινική σημαντικότητα. Ωστόσο, προκειμένου να επιτευχθούν αξιόπιστα και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα στην ανάλυση HRV, ο εξοπλισμός, οι μέθοδοι και οι τεχνικές που πρέπει να χρησιμοποιούνται (από την προετοιμασία του χώρου συλλογής, τη χρήση εργαλείων για την καταγραφή και τον προσδιορισμό των χρονοσειρών R-R interval έως την ανάλυσή τους), θα πρέπει να είναι αξιόπιστα. Ανάλογως του τρόπου με τον οποίο χρησιμοποιείται μια μέθοδος, μπορεί να αποκαλύψει ελλείψεις. Διάφορες έρευνες έχουν κατατάξει τα άτομα ως «φαινομενικά υγιή» με βάση τις αξιολογήσεις που πραγματοποιήθηκαν σε μελέτη, για παράδειγμα, απουσία ιστορικού και κλινικών ενδείξεων ασθενειών με βάση το ιατρικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση, τις εργαστηριακές εξετάσεις (βιοχημικές εξετάσεις αίματος), το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, την καρδιοπνευμονική άσκηση (CPET) και ο έλεγχος για τη μη λήψη φαρμάκων που παρεμβαίνουν στη καρδιαγγειακή λειτουργία [75]. Σε εργασία των David Hernando et.al. 2018, επιχειρήθηκε επικύρωση γνωστής συσκευής χειρός σε όρους HRV που προέρχεται από τη μελέτη διαστημάτων R-R της συσκευής, τόσο σε χρονική βάση HRM (μέσος καρδιακός ρυθμός), SDNN, RMSSD και pNN50) όσο και σε επίπεδο συχνότητας (χαμηλή και υψηλή συχνότητα LF και HF). Αξιοποιώντας βάση δεδομένων 20 υγιών εθελοντών που υποβλήθηκαν σε χαλάρωση, εφαρμόστηκε ήπιο γνωστικό στρες. Οι σειρές διαστήματος R-R που παρέχονται από την Apple Watch επικυρώθηκαν, χρησιμοποιώντας ως αναφορά τη σειρά διαστήματος R-R. Κατόπιν, συγκρίθηκαν οι παράμετροι HRV και από τις δύο σειρές διαστήματος R-R και μελετήθηκε η ικανότητά τους να αναγνωρίζουν την απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ANS) στο ήπιο γνωστικό στρες. Οι μετρήσεις στην εν λόγω συσκευή παρουσίασαν πολύ καλή αξιοπιστία και συμφωνία. Οι χρονικοί δείκτες HRV δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τα κενά. Ωστόσο, προκάλεσαν σημαντική μείωση της ισχύος LF και HF [76]. Η μέσω ηλεκτρονικού συμψηφισμού ενίσχυση του κύματος P στο ΗΚΓ αποτελεί μια αξιολογητέα πρόοδο της ηλεκτροκαρδιογραφίας, που συμβάλλει στη διερεύνηση των υπερκοιλιακών αρρυθμιών κατ' εξοχήν της κοιλιακής μαρμαρυγής. Η μέτρηση της διάρκειας του κύματος P δύναται να παρέχει δείκτες ανακλώντας το μήκος της διακοιλιακής αγωγής ή εναλλακτικά την ταχύτητα της. Είναι δυνατό δε μεταβολές του εν λόγω δείκτη, να αποδώσουν κατά περίπτωση μεταβολές της

πρώτης ή της δεύτερης παραμέτρου. Παράγοντες που ενεργούν αιμοδυναμικά αναμένεται ότι θα μεταβάλλουν τον δείκτη κατά αντιστοιχία με την μεταβολή του μεγέθους των κόλπων [77].

4.2 Σημαντικές μεταβλητές που αξιολογούνται

Στη διαδικασία πριν από την ανάλυση HRV το πρώτο βήμα είναι να προσδιοριστεί η χρονική σειρά διαστήματος R-R, η οποία μπορεί να γίνει με τη χρήση διαφόρων συσκευών. Το ποσοστό ανάκτησης δεδομένων, ο χρόνος εγγραφής, το λογισμικό που χρησιμοποιείται και η ταυτόχρονη συλλογή δεδομένων διαφόρων σημάτων αποτελούν σημαντικές σταθερές. Το ιδανικό εύρος για το ποσοστό ανάκτησης κυμαίνεται μεταξύ 250-500 Hz. Ωστόσο, υπάρχουν συστάσεις για ένα ελάχιστο ρυθμό δειγματοληψίας σε ένα εύρος των 500-1000 Hz, ενώ έχει βρεθεί και ρυθμός δειγματοληψίας στα 126 Hz σε εφαρμογές όπως το HRV Biofeedback [74]. Ο HRV μπορεί να αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας γραμμικές μεθόδους, μη γραμμικές μεθόδους και να αναλυθεί στους τομείς χρόνου και συχνότητας. Οι μέθοδοι στον τομέα χρόνου αφορούν την έκφραση των αποτελεσμάτων σε μονάδα χρόνου (χιλιοστά του δευτερολέπτου). Μεταξύ των στατιστικών δεικτών που χρησιμοποιούνται, μπορούν να αναφερθούν οι (standard deviation of normal to normal R-R interval of all 24h sinus rhythm SDNN), (standard deviation of averages of NN [Normal Sinus to Normal Sinus] SDANN), (the square root of differences between two adjacent sinus R-R intervals RMSSD) και (percentage of differences exceeding 50ms between adjacent normal to normal interval pNN50). Από ορισμένους συγγραφείς το γράφημα Poincaré θεωρείται ως μέθοδος που βασίζεται σε μη γραμμική δυναμική [9]. Μετα-ανάλυση των Julian Koenig et.al 2016, είχε ως στόχο να ποσοτικοποιήσει τις τρέχουσες ενδείξεις σχετικά με τις διαφορές του φύλου στον αυτόνομο έλεγχο της καρδιάς, χρησιμοποιώντας δείκτες μετρήσεων της HRV σε υγιή άτομα. Μια εκτεταμένη αναζήτηση της βιβλιογραφίας του 2020, παρείχε επαρκή αναφορά του δείκτη HRV ανάμεσα στα δύο φύλα. Αναλύθηκαν τα δεδομένα από 63.612 συμμετέχοντες (31.970 γυναίκες). Οι γυναίκες εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο μέσο διάστημα και τυπική απόκλιση των διαστημάτων R-R (SDNN). Παρά το ότι οι γυναίκες εμφάνισαν υψηλότερη μέση καρδιακή συχνότητα έδειξαν υψηλότερη κολπική δραστηριότητα με τη χρήση του δείκτη ισχύος υψηλών συχνοτήτων (High Frequency HF) του HRV [78]. Η εφαρμοζόμενη τεχνολογία είναι η χρονο-εξαρτώμενη ανάλυση και καταγραφή των δυναμικών σύμφωνα με συγκεκριμένο φάσμα συχνοτήτων. Η επονομαζόμενη ανάλυση κατά Fourier βρίσκει εφαρμογή στη μέθοδο αυτή, επιτρέποντας καταγραφές σε δέσμες συχνοτήτων 25-250, 40-250 και 80-250 Hz. Ο ηλεκτρονικός συμψηφισμός που επιτυγχάνεται επιτρέπει την ενίσχυση σημάτων χωρίς την παρουσία ηλεκτρονικού θορύβου. Έχοντας τυχαία κατανομή ο θόρυβος δε συντονίζεται με τα συγκεκριμένα φίλτρα καταγραφής, με αποτέλεσμα να αναιρείται η καταγραφή του. Η καταγραφή έτσι γραφημάτων με ακριβώς προσδιορισμένα όρια κυματομορφών είναι εφικτή [75]. Η προγνωστική αξία της μεθόδου για αρρυθμολογικά συμβλήματα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτέλεσε την πρώτη διευρυσμένη εφαρμογή των όψιμων δυναμικών. Η μέθοδος επιβεβαιώθηκε με καταγραφές Holter, ενώ συνδέθηκε με το κλάσμα εξώθησης υπολογιζόμενο με τη μέθοδο της ραδιοϊσοτοπικής μελέτης, προκειμένου να ενισχυθεί η

προγνωστική του αξία. Η παρουσία σύμπλοκων κοιλιακών εκτάκτων συστολών με την ταυτόχρονη παρουσία ζώνης καθυστερημένης αγωγής, γνώρισμα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Σε μελέτες αυτό υποστηρίζεται, καθώς λιγότεροι ασθενείς με σύμπλοκες κοιλιακές έκτακτες συστολές και αρρυθμιολογικά συμβάματα είχαν φυσιολογικό συμψηφιστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα σε σχέση με τους αντίστοιχους με παθολογικό συμψηφιστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα. Σε ό,τι αφορά στην ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια παλαιότερη μελέτη που διερευνούσε την εκτίμηση του κινδύνου για αρρυθμιολογικά συμβάματα, υποστηρίζει ότι υπάρχει συσχέτιση της προκλητής κοιλιακής ταχυκαρδίας σε συνθήκες εργαστηρίου ηλεκτροφυσιολογίας με την εμφάνιση παθολογικών όψιμων δυναμικών. Τα φυσιολογικά ωστόσο ευρήματα και η αποτυχία πρόκλησης κοιλιακής ταχυκαρδίας (induced sustained ventricular tachycardia) σε συνθήκες εργαστηρίου, δε συμβαδίζουν απαραίτητα με καλοήγη πορεία. Είναι φανερό ότι οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν έχουν ικανοποιητική ειδικότητα, όμως η ευαισθησία τους παραμένει αμφίβολη [77]. Επειδή η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την συνηθέστερη αρρυθμία μετά από καρδιοχειρουργικές και θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, διερευνάται η χρησιμότητα της συμψηφιστικής ενισχύσεως του P κύματος για την πρόωπη αναγνώριση των ασθενών που είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής. Η παράταση της διάρκειας του κύματος P ερμηνεύεται ως παράταση του χρόνου ενεργοποίησης των κόλπων και καταστολής της κολπικής αγωγής του ερεθίσματος. Οι διαταραχές αυτές είναι ενδεικτικές ενδογενούς προδιάθεσης των κόλπων για μετεγχειρητική εκδήλωση κολπικής μαρμαρυγής. Σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό που παρουσιάζουν κολπική μαρμαρυγή, μετά την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού το κύμα P εμφανίζεται παρατεταμένο. Είναι αξιοσημείωτο ότι μετά την εγκατάσταση ευθυρεοειδισμού δε βραχύνεται η διάρκεια του P. Αποδεικνύεται έτσι ότι δε μεταβάλλει η νόσος τη διάρκεια του P, αλλά ότι σε εκείνους που ιδιοσυστασιακώς έχουν παρατεταμένο P η κολπική μαρμαρυγή συμβαίνει συχνότερα [79]. Οι βιοδείκτες είναι σημαντικοί ως μέτρα διαμεσολάβησης κατά τη μελέτη καταστάσεων υγείας ή ασθενειών που αναπτύσσονται για μεγάλες περιόδους. Ο HRV παρουσιάζει ενδιαφέρον καθώς ασθένειες όπως ο διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι ψυχιατρικές διαταραχές σχετίζονται με μειωμένη καρδιακή μεταβλητότητα. Επιπλέον, υπάρχει μια αυξανόμενη βιβλιογραφία που αναφέρει ότι ο HRV ανταποκρίνεται σε διάφορες διατροφικές παραμέτρους, αυξάνοντας την πιθανότητα ο δείκτης αυτός να προσφέρει ένα μέτρο πιθανού οφέλους [80]. Η ανάλυση των συνιστωσών χαμηλής συχνότητας HRV (Low-Frequency LF και High Frequency HF) με την απλή καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) παρέχει ένα ισχυρό εργαλείο για την αξιολόγηση της αυτόνομης νευρικής λειτουργίας. Επιπλέον, οι συσκευές που αναλύουν αυτόματα τον HRV από το ΗΚΓ καθώς και από τα παλμικά κύματα, χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι η χρήση δεικτών του αυτόνομου νευρικού συστήματος χωρίς αυστηρά κριτήρια κατά τη διαδικασία συλλογής των δεδομένων αυξάνει τον κίνδυνο λάθους. Λαμβάνοντας υπόψη την πρόσφατη γνώση των μηχανισμών του HRV καθώς και το πλαίσιο που συσχετίζει άμεσα τα συλλεχθέντα στοιχεία του στις βασικές κατηγορίες του αυτόνομου νευρικού

συστήματος (συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό) έχουν απλοποιηθεί και ίσως είναι η ώρα της σύνθεσης τους. Οι παγίδες των μελετών που χρησιμοποιούν HRV για την αξιολόγηση της αυτόνομη λειτουργίας ενδέχεται να αποκαλυφθούν βάσει συσσωρευμένων στοιχείων που αφορούν στη χρήση του. Ωστόσο ακόμη και αν ο HRV είναι μέθοδος εκτίμησης των αυτόνομων λειτουργιών με εγγενείς περιορισμούς, εξακολουθεί να είναι γεγονός ότι έχει θέση στην κλινική πρακτική. Εκτός από κάποια εξαίρεση (όπως το Heart rate fragmentation), ο HRV πιστεύεται ότι ελέγχεται από κεντρικά ερεθίσματα μεταφέροντας τα στην καρδιά διαμέσου του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η συνεχής ανάπτυξη σε ερευνητικό επίπεδο του HRV μπορεί να οδηγήσει σε πιστή και αμερόληπτη εξαγωγή όσο είναι δυνατόν των πληροφοριών που περιεκλείονται στην εν λόγω μέθοδο πέρα από το κλασσικό πλαίσιο των LF και HF [81].

4.3 Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση στην ηρεμία

Τα σύνθετα φαινόμενα ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ της καρδιακής συχνότητας και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης, ιδίως μετά από προσαρμογές που προκαλούνται από συγκεκριμένα ερεθίσματα ή σε παθολογικές καταστάσεις. Μελέτη των Luigina Guasti et.al, 2005 επιχείρησε να διερευνήσει σε 25 άρρνες υπερτασικούς και 16 νορμοτασικούς τους μηχανισμούς που λειτουργούν σε ηρεμία. Αυτοί μπορούν να διατηρηθούν και μετά τη διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλείται από το ψυχικό στρες. Δευτερεύον τελικό σημείο, αποτέλεσαν οι πιθανές αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό και τη HRV καθώς και της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του στρες. Οι μεταβλητές R-R διαστήματος και ΑΠ τροποποιήθηκαν κατά τη διάρκεια του στρες και της ανάκαμψης. Συγκεκριμένα, ο λόγος LF / HF_{RR} και λόγος LF / HFS_{SBP} παρουσίασε αύξηση κατά τη διάρκεια του στρες ελαττούμενος κατά τη διάρκεια της ανάληψης/ανάμνησης. Η συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της διέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος κατά το ψυχικό στρες τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε υπερτασικά άτομα. Η συσχέτιση αυτή είναι ανεξάρτητη από τον αρχικό καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση και την ευαισθησία στη διακύμανση των τασεουποδοχέων. Εν κατακλείδι, η σχέση μεταξύ του καρδιακού ρυθμού και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης σε κατάσταση ηρεμίας δε φαίνεται να τροποποιείται από ένα διανοητικό ερέθισμα, παρά τις σχετικές μεταβολές στις τιμές του καρδιακού ρυθμού / αρτηριακής πίεσης όσο και στις παραμέτρους καρδιαγγειακής μεταβλητότητας που προκαλούνται από κεντρική διέγερση και δεν επηρεάζεται από την νορμοτασική ή υπερτασική κλινική κατάσταση. Η υπόθεση της κεντρικής προέλευσης της καρδιαγγειακής μεταβλητότητας (intrinsic) σε νορμοτασικούς και ήπια υπερτασικούς ανθρώπους, επικυρώνεται από τη μη συσχέτιση της με την ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεουποδοχέων [82].

4.4 Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση στην αερόβια άσκηση

Κατά τη διάρκεια αερόβιας άσκησης καταγράφονται αλλαγές των αιμοδυναμικών μεταβλητών και των μεταβλητών του καρδιακού ρυθμού όπως και της αρτηριακής πίεσης κατά το στρες. Η ισχύς στις ζώνες LF τόσο της R-R όσο και της ΣΑΠ αυξάνονται κατά τη διάρκεια του στρες, ενώ η ισχύς HF της μεταβλητότητας του διαστήματος R-R μειώνεται αλλά η ισχύς HF του ΣΑΠ αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ψυχολογικής πίεσης. Η αναλογία R-R και ratio ΣΑΠ αυξάνονται κατά τη διάρκεια του στρες και μειώνονται κατά τη φάση ανάκαμψης. Κατά συνέπεια, όταν οι ζώνες εκφράζονται σε φυσιολογικές μονάδες, η LF τόσο των σημάτων R-R όσο και των σημάτων συστολικής αρτηριακής πίεσης αυξάνεται και η HF μειώνεται κατά τη διάρκεια του στρες, επιστρέφοντας έτσι σε τιμές αναφοράς ανάκαμψης. Ακόμα παραπέρα, κάποιοι συγγραφείς που χρησιμοποιούν τη φασματική ανάλυση της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας των μυών έχουν παρατηρήσει ότι ταυτόχρονες αλλαγές συμβαίνουν στο LF και HF της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας των μυών καθώς και R-R διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια πειραματικά προκλητών αλλαγών στη συμπαθητική ενεργοποίηση. Προτείνονται έτσι κοινοί κεντρικοί μηχανισμοί στη ρύθμιση της συμπαθητικής / παρασυμπαθητικής διαμόρφωσης [82]. Η αρτηριακή πίεση (BP) και η αιμοδυναμική απόκριση σε θερμαινόμενη πισίνα (heater water based - HEx) έναντι χερσαίας άσκησης (Land based LEx) αξιολογήθηκαν σε 15 άτομα (6 άντρες) υπερτασικοί ηλικιωμένοι (ηλικίας $66,4 \pm 4,9$ ετών) υπό φαρμακολογική θεραπεία. Στους συμμετέχοντες ανατέθηκε η τυχαία εκτέλεση για 30 λεπτά HEx μέτριας έντασης (περπάτημα μέσα στην πισίνα), LEx (περπάτημα σε διάδρομο) και στην ομάδα ελέγχου μη εφαρμογή άσκησης (non exercise control CON). Η ΑΠ ανάπαυσης, η αρτηριακή δυσκαμψία, η αντιδραστικότητα του ενδοθηλίου και η HRV μετρήθηκαν πριν, αμέσως μετά και 45' μετά το τέλος της παρέμβασης. Με 24ωρη παρακολούθηση της περιπατητικής ΑΠ έγινε αξιολόγηση μετά τις παρεμβάσεις. Η συστολική και διαστολική 24ωρη ΑΠ, η διαστολική κατά τη διάρκεια της ημέρας και η ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας ήταν χαμηλότερες ($P < 0,05$) μετά το HEx σε σχέση με το LEx όσο και το CON. Η ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν επίσης χαμηλότερη ($P < 0,05$) μετά το HEx από το CON. Η διαστολική τη νύχτα δεν διέφερε μεταξύ των παρεμβάσεων. Η μείωση που προκλήθηκε από το HEx στην περιπατητική ΑΠ κυμάνθηκε μεταξύ $4,5 \pm 1,3$ mmHg (24ωρη ΔΑΠ) έως $9,5 \pm 3,0$ mmHg (νυχτερινή συστολική BP). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην ενδοθηλιακή αντιδραστικότητα, την αρτηριακή δυσκαμψία, και τον HRV κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε παρέμβασης. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το HEx μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στη διαχείριση της ΑΠ σε ηλικιωμένους υπερτασικούς υπό φαρμακολογική θεραπεία [83]. Σε μελέτη των Robert M. Gifford et. al. 2018, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ισχύ HF και διαταραχές στο διάστημα R-R με χαμηλότερο καρδιακό ρυθμό και ισχύ LF: HF στις 15 ημέρες μετά την άσκηση σε σύγκριση με την έναρξη [84]. Ενώ η τακτική άσκηση είναι γνωστό ότι βελτιώνει την καρδιαγγειακή φυσική κατάσταση, είναι σωματικά απαιτητική. Αυτές οι απαιτήσεις επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από το άτομο και το επίπεδο της φυσικής του κατάστασης καθώς και από την ένταση και τη διάρκεια της

άσκησης [89]. Αυτοί οι παράγοντες έχουν επίσης θεμελιώδη σημασία για την ταχύτητα και την αποτελεσματικότητα της αποκατάστασης μετά την άσκηση. Σε παρατεταμένη και επίπονη άσκηση, οι σωματικές απαιτήσεις προφανώς είναι μεγαλύτερες όπως και η σχετική περίοδος ανάρρωσης αλλά και ο βαθμός κόπωσης μετά την άσκηση [89, 90]. Η μέτρηση του HRV είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της προπόνησης, της «ετοιμότητας άσκησης» και της κόπωσης μετά την άσκηση. Ενώ έχουν περιγραφεί βραχυπρόθεσμες μεταβολές HRV μετά την άσκηση (< 4 ώρες), οι μακροπρόθεσμες αποκρίσεις ανάκαμψης έχουν μελετηθεί λιγότερο καλά, ειδικά μετά επίπονη άσκηση κοντά στα όρια της μέγιστης άσκησης [91, 92]. Το μοτίβο αποκατάστασης HRV άμεσα μετά την άσκηση χαρακτηρίζεται από άμεση μείωση των δεικτών HRV παρασυμπαθητικής ενεργοποίησης (π.χ. ισχύς RMSSD, SD₁ και HF) και καρδιακού ρυθμού, για 3' έως και ώρες. Η μετά την άσκηση μείωση της συμπαθητικής ενεργοποίησης και η επιστροφή στην κατάσταση πριν από την άσκηση είναι πιο σταδιακή. Η επίμονη συμπαθητική ενεργοποίηση για έως και 72 ώρες έχει προταθεί ως δείκτης υπερβολικής προπόνησης με αντίστοιχη κόπωση [88]. Τα συστολικά χρονικά διαστήματα (systolic time interval STI) παρέχουν αναίμακτα πληροφορίες για την συμπαθητική νευρική καρδιακή δραστηριότητα (cSNA). Η επίδραση της έντασης της άσκησης στην ανάκαμψη STI μετά την άσκηση είναι ασαφής. Η HRV, δηλαδή ο λογάριθμος του μέσου τετραγώνου των διαδοχικών διαφορών (Ln-RMSSD), υπολογίστηκε σε μελέτη των Scott Michael et.al. 2017, ως δείκτης καρδιακής παρασυμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (cPNA). Η οξεία αποκατάσταση μπορεί να είναι μια πολύτιμη περίοδος για την ταυτόχρονη καταγραφή μη επεμβατικών δεικτών, και τον εντοπισμό δυνητικά μη φυσιολογικών καρδιακών αυτόνομων αποκρίσεων [89]. Η ανάκαμψη από την άσκηση περιλαμβάνει ολοκληρωμένες φυσιολογικές αποκρίσεις. Το καρδιαγγειακό σύστημα έχει θεμελιώδη ρόλο στη διευκόλυνση πολλών από αυτές τις αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της θερμορύθμισης και της απομάκρυνσης των προϊόντων του μεταβολισμού. Ως δείκτης καρδιαγγειακής ανάκαμψης, η καρδιακή παρασυμπαθητική επανενεργοποίηση μετά τη προπόνηση φαίνεται να έχει εξατομικευμένο χαρακτήρα. Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν τη λειτουργία αυτή δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η διέγερση του όψιμου αντανακλαστικού των χημειουποδοχέων (π.χ. από την οξέωση των μυών και του αίματος) είναι πιθανότατα καθοριστικός παράγοντας βραχυπρόθεσμα για την παρασυμπαθητική επανενεργοποίηση (0-90 λεπτά μετά την άσκηση), ενώ η διέγερση του αντανακλαστικού των τασεουποδοχέων (π.χ. από μεταβολές του όγκου πλάσματος προκαλούμενες από την άσκηση) πιθανώς μεσολαβεί στην παρασυμπαθητική επανενεργοποίηση ως ενδιάμεσος τρόπος (1-48 ώρες μετά την άσκηση). Η καρδιακή παρασυμπαθητική επανενεργοποίηση δε φαίνεται να συμπίπτει χρονικά με την αποκατάσταση όλων των φυσιολογικών συστημάτων (π.χ. αποθήκες ενέργειας, νευρομυϊκό σύστημα). Ωστόσο, αυτό μπορεί να αντικατοπτρίζει τα περιορισμένα δεδομένα που διατίθενται επί του παρόντος σχετικά με τη παρασυμπαθητική επανενεργοποίηση μετά από άσκηση μεταβλητής έντασης με βάση την αντοχή και την αντίσταση. Ο χρόνος που απαιτείται για πλήρη καρδιακή ανάκαμψη του αυτόνομου νευρικού συστήματος μετά από μία συνεδρία αερόβιας προπόνησης είναι έως και 24 ώρες μετά την άσκηση χαμηλής έντασης, 24-48

ώρες μετά την άσκηση έντασης κατωφλίου και τουλάχιστον 48 ώρες μετά άσκηση υψηλής έντασης. Με βάση περιορισμένα δεδομένα, η διάρκεια της άσκησης είναι απίθανο να είναι ο πλέον καθοριστικός παράγοντας της καρδιακής παρασυμπαθητικής επανενεργοποίησης. Η καρδιακή αυτόνομη ανάκαμψη εμφανίζεται ταχύτερα σε άτομα με υψηλότερη αερόβια ικανότητα [90].

4.5 Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση στην στην άσκηση με αντιστάσεις

Κατά την εφαρμογή άσκησης σε δυο ανεξάρτητα άκρα, εκτιμήθηκαν τα αποτελέσματα της άσκησης με αντιστάσεις (strength training ST), με διαλειμματική άσκηση υψηλής έντασης (high intensive interval HIIT) και η επίπτωση τους συνολικά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα με τον προσδιορισμό της καρδιακής συχνότητας και HRV. Μετά την εφαρμογή άσκησης με αντιστάσεις οι τιμές δεικτών όπως του φυσικού λογαρίθμου του Ln RMSSD παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητες. Αντιθέτως, η εφαρμογή άσκησης με HIIT είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του HR και την αύξηση του Ln RMSSD σε όρθια θέση (ήπια επίδραση ενώ οι τιμές σε ύπτια θέση παρέμειναν αμετάβλητες). Κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης, οι αποκρίσεις αυτές αντιστράφηκαν, (ST: ήπια επίδραση HIIT: ασήμαντη επίδραση). Η συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στην HR, των κολπικών HRV μετρήσεων και της απόδοσης ήταν ασθενής. Σε ομαδικό και ατομικό επίπεδο, βρέθηκαν μέτριες έως ισχυρές αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ HR και Ln RMSSD κατά την ανάλυση αλλαγών μεταξύ των ημερών δοκιμής (ST: ύπτια και όρθια θέση, HIIT: όρθια θέση) και μεμονωμένες χρονοσειρές, αντίστοιχα. Ωστόσο, η χρήση των μέσων τιμών εμφάνισε ασαφή αποτελέσματα ως προς την αξιολόγηση συσχετίσεων μεταξύ HR και κολπικών HRV. Οι αλλαγές όμως στη HRV δεν συσχετιζόνταν σταθερά με βραχυπρόθεσμες αλλαγές απόδοσης, γεγονός που περιορίζει τη χρησιμότητά τους ως υποκατάστατα μέτρα για την απόδοση ST ή HIIT σε μικροκύκλους υπερφόρτισης. Για την παροχή περαιτέρω καθοδήγησης ως προς την αθλητική πρακτική, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να χρησιμοποιούν επαναλαμβανόμενα μοτίβα παρέμβασης με κατάλληλες βασικές καταγραφές για τον προσδιορισμό της ακρίβειας των οξέων και βραχυπρόθεσμων αποκρίσεων HRV [91]. Μελέτη των Sidra Masroor et.al. 2018, προσπάθησε να διερευνήσει την επίδραση της συνδυασμένης αερόβιας άσκησης και της άσκησης αντίστασης (combined aerobic and resistance CART) στη HRV, σε υπερτασικές γυναίκες με καθιστικό τρόπο ζωής. Η ένταση της άσκησης αφορούσε στόχο κοντά στο 50% - 80% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας για την αερόβια άσκηση και στο 50% - 80% της μίας μέγιστης αντίστασης για την άσκηση με αντιστάσεις 5 φορές την εβδομάδα και για διάστημα 4 εβδομάδων. Το CART φάνηκε ότι μπορεί να βελτιώσει τον HRV σε υπερτασικές γυναίκες, παρουσιάζοντας αυξημένη κολπική καρδιακή δραστηριότητα. Η άσκηση CART έδειξε σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους του HRV υποδεικνύοντας υπεροχή του παρασυμπαθητικού συστήματος σε υπερτασικές γυναίκες μέσης ηλικίας. Η CART άσκηση μπορεί να λειτουργήσει ως αποτελεσματικός τρόπος στη διαχείριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης του CART στην αυτόνομη καρδιακή λειτουργία σε υπερτασικές γυναίκες

(ιδιαίτερα σε μετεμμηνοπαυσιακές) [92]. Μελέτη των O'Driscoll et.al. 2020, εξέτασε την ανταπόκριση σε 40 μη ασκούμενες γυναίκες οι οποίες πραγματοποίησαν μία, μονήρη και καθορισμένη, ισομετρική προπόνηση. Η HRV σε όλο το φάσμα της και των σχετιζόμενων επιμέρους φασματικών τμημάτων χαμηλής (LF) και υψηλής συχνότητας (HF) καταγράφηκαν σε απόλυτες και κανονικοποιημένες μονάδες πριν, κατά και μετά το πέρας μονήρους συνεδρίας ισομετρικής αντίστασης (isometric exercise IE). Καταγράφηκαν ο καρδιακός ρυθμός (HR), συνεχής αρτηριακή πίεση μέσω της συνεχούς αγγειακής καταγραφής και ο όγκος παλμού μέσω ηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης. Η συνολική περιφερική αντίσταση (total peripheral resistance TPR) υπολογίστηκε σύμφωνα με τον νόμο του Ohm. Η καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφικού διάστηματος R-R καταγράφηκε στην ύπτια και όρθια θέση και τα τμήματα χαμηλής και υψηλής συχνότητας της μεταβλητότητας του ΗΚΓ ποσοτικοποιήθηκαν. Οι τιμές αναφοράς 140/90mmHg για συμβατική αρτηριακή πίεση και 135/85mmHg για περιπατητική πίεση αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας, χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των τεσσάρων ομάδων αρτηριακής πίεσης: α) αληθώς νορμοτασικοί, β) υπέρταση της λευκής μπλούζας (white coat hypertension WCHT), γ) συγκαλυμμένη υπέρταση (masked Hypertension, ΣΥ) και δ) εμμένουσα υπέρταση (sustained hypertension) [93].

4.6 Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας σε άτομα με συγκαλυμμένη υπέρταση

Το ηλεκτροκαρδιογραφικό διάστημα R-R καταγράφηκε στην ύπτια και όρθια θέση και τα συστατικά χαμηλής και υψηλής συχνότητας της μεταβλητότητας του ποσοτικοποιήθηκαν σε μελέτη των Robert H Fagarda et.al. 2007. Μετά την προσαρμογή για δημογραφικά, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, ο λόγος χαμηλής προς υψηλή συχνότητα (γεωμετρικός μέσος όρος) ήταν κατά μέσο όρο 0,81 σε κανονική αρτηριακή πίεση και σημαντικά υψηλότερος στην υπέρταση λευκής μπλούζας, με βάση το υψηλό / χαμηλό στοιχείο συχνότητας και το στοιχείο χαμηλότερης συχνότητας. Η αναλογία του δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ της κανονικής πίεσης, της συγκαλυμμένης υπέρτασης (0,97) και της εμμένουσας υπέρτασης (0,93). Ο προσαρμοσμένος λόγος όρθιας προς ύπτια θέση του συστατικού υψηλής συχνότητας (γεωμετρικός μέσος όρος) ήταν σημαντικά υψηλότερος στην εμμένουσα υπέρταση (0,50) σε σχέση με νορμοτασικούς (0,39 $P < 0,01$), αλλά όχι στην περίπτωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης (0,45). Τα ευρήματα αυτά σε κατάσταση ηρεμίας είναι συμβατά με αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και μειωμένη παρασυμπαθητική απάντηση στην υπέρταση "λευκής μπλούζας", με φυσιολογική αυτόνομη καρδιακή ρύθμιση σε συγκαλυμμένη και εμμένουσα υπέρταση. Επιπλέον, η εμμένουσα υπέρταση χαρακτηρίζεται από μια αμβλεία μείωση του συστατικού της υψηλής συχνότητας κατά την όρθια στάση [94]. Η συγκαλυμμένη υπέρταση συχνά οδηγεί σε εμμένουσα υπέρταση αποτελώντας υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες αφορούν περισσότερο την πραγματική υπέρταση και την υπέρταση της λευκής μπλούζας (white-coat hypertension WCH) παρά τον κίνδυνο ΣΥ. Η μελέτη των Wen-wei Yue et.al. 2014, διερευνά τη HRV σε ασθενείς με ΣΥ και παρέχει μια θεωρητική βάση για την πρόληψη και θεραπεία της. Σύμφωνα με τα

διαγνωστικά κριτήρια της ΣΥ απαιτείται η παρουσία κλινικής αρτηριακής πίεσης <140/90mmHg και 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης >135/85mmHg. Σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται συχνότητα ΣΥ 10-30%. Η παθογένεση της παραμένει αμφίβολη. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η αυξημένη έκκριση ρενίνης - αγγειοτενσίνης καθώς και η μειωμένη ευαισθησία του αντανακλαστικού των αγγειακών τασεουποδοχέων. Η εμφάνιση της είναι συχνότερη σε νέους έναντι ηλικιωμένων. Προδιαθεσικούς παράγοντες αποτελούν το αλκοόλ, το κάπνισμα, το φύλο, η λήψη αντισυλληπτικών, ο καθιστικός τρόπος ζωής, η παχυσαρκία, η υπνική άπνοια και το στρες. Η HRV χρησιμοποιείται συνήθως ως ποσοτικός δείκτης για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ελέγχονται οι δείκτες: SDNN, (standard deviation of normal to normal R-R interval of all 24h sinus rythm), r-MSSD, (the square root of differences between two adjacent sinus R-R intervals), pNN50, (percentage of differences exceeding 50ms between adjacent normal to normal interval). Ο HRV θεωρείται ως ένας σημαντικός μη επεμβατικός δείκτης για την αξιολόγηση του επιπέδου καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν συχνά δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος με αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και μειωμένο παρασυμπαθητικό τόνο. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι ένας δείκτης κακοήθων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς προβλέποντας τον κίνδυνο καρδιακού θανάτου. Η HRV είναι ένα μη επεμβατικό μέσο ανίχνευσης του CAN (cardio-vascular autonomic neuropathy) σε πρώιμο στάδιο, ενώ η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (blood pressure variability, BPV) αντιπροσωπεύει τη διακύμανση της σε ορισμένες περιόδους αντικατοπτρίζοντας την επίδραση του καρδιαγγειακού αυτόνομου νευρικού συστήματος σε αιμοδυναμικές παραμέτρους [10]. Στη μελέτη των Fagarda et.al 2007, η εμμένουσα υπέρταση χαρακτηρίζεται από αμβλεία μείωση του τμήματος της υψηλής συχνότητας (HF) σε κατάσταση όρθιας θέσης. Μετρήσεις κατεχολαμινών του πλάσματος και της έκκρισης νορεπινεφρίνης, δεδομένα από άμεσες καταγραφές από τα περιφερικά νεύρα και από την ανάλυση της φασματικής ισχύος (power spectral analysis PSA) της HRV και αποκρίσεις σε φαρμακευτικό αποκλεισμό, υποδηλώνουν ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα συμβάλλει στην εμφάνιση και διατήρηση της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Αυτές οι έρευνες έδειξαν διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (sympathetic nervous system SNS) ή μείωση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας. Ο δείκτης SNS διαταράσσεται σε ασθενείς με εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης "λευκής μπλούζας", σημείο που αποδεικνύει τη σχέση της διανοητικής κατάστασης και της εμφάνισης υπέρτασης. Οι άνδρες παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης υπέρτασης και των 3 κατηγοριών. Η συμπαθητική υπερδραστηριότητα μπορεί να εμπλέκεται στην ανάπτυξη της βασικής υπέρτασης και με τη σειρά της μπορεί να διαμορφώσει τη συμπαθητική υπερτονικότητα προκαλώντας λειτουργική μείωση του ρυθμού υποχώρησης μετά από παρατεταμένη συμπαθητική διέγερση. Η ύπαρξη ξεχωριστών νεύρων που ελέγχουν καρδιά και αιμοφόρα αγγεία όπως και ο βαθμός της συμπαθητικής διέγερσης μπορεί να διαφέρει στην καρδιά απο ότι στο περιφερικό αγγειακό σύστημα. Η λειτουργικά ελαττωμένη ρύθμιση των καρδιακών αποκρίσεων μπορεί να είναι παράλληλη με τη λειτουργική ανοδική ρύθμιση των αγγειακών αποκρίσεων. Αυτό είναι συμβατό με την ενεργοποίηση

σε υψηλότερα επίπεδα της συμπαθητικής δραστηριότητας των μυών γεγονός εντονότερο σε ασθενείς με μόνιμη υπέρταση από ότι σε άτομα νορμοτασικά. Η υπερέκκριση της νορεπινεφρίνης σε υπέρτασικούς ασθενείς μπορεί να εξηγηθεί τουλάχιστον εν μέρει, από τη διαταραχή της επαναπρόσληψης της σε καρδιακό επίπεδο. Το PSA του HRV δεν αξιολογεί άμεσα την κεντρική συμπαθητική απενεργοποίηση, αλλά την απόκριση του καρδιακού φλεβοκόμβου στον αριστερό κόλπο, έτσι ώστε να αναγνωρίζεται η τυχόν συμμετοχή της β-αδρενεργικής διέγερσης [94].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθούν οι αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) κατά την ισομετρική άσκηση χειρολαβής ασθενών με αληθή υπέρταση, ασθενών με ΣΥ και νορμοτασικών ατόμων. Αναλυτικότερα, σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να αξιολογηθεί εάν υπάρχουν διαφορές στην απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (με την αξιολόγηση δεικτών της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας) κατά την υπομέγιστη άσκησης χειρολαβής σε ασθενείς με ΣΥ, ασθενείς με αληθή αρτηριακή υπέρταση, και νορμοτασικά άτομα παρόμοιας ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος

Μηδενικές υποθέσεις

- α) Δε θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας RMSSD, SD_1 , SD_2 , SD_2/SD_1 κατά την ηρεμία, ανάμεσα στις τρεις ομάδες
- β) Δε θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας RMSSD, SD_1 , SD_2 , SD_2/SD_1 κατά την άσκηση ανάμεσα στις τρεις ομάδες

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα μελέτη οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: α) ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα αληθή αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), β) ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ), γ) ομάδα ελέγχου (νορμοτασικά, υγιή άτομα - NT). Η ομάδα ελέγχου απαρτίζονταν από υγιείς εθελοντές, ενώ οι ασθενείς με ΑΥ και ΣΥ προήλθαν από το ιατρείο υπέρτασης της Γ΄ Παθολογικής κλινικής του Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου. Οι νορμοτασικοί συμμετέχοντες προσέρχονταν για προληπτικό έλεγχο την ίδια περίοδο διεξαγωγής της μελέτης. Κανείς από τους συμμετέχοντες δεν έπασχε από καρδιαγγειακά νοσήματα ή σοβαρές συννοσηρότητες. Επιπλέον, κανείς δεν λάμβανε αντιυπερτασική αγωγή, ή άλλα φάρμακα δυνάμενα να επιδράσουν στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κορτιζόνη κλπ). Όλες οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι (αναθεώρηση 1983). Μετά τη λεπτομερή ενημέρωση των συμμετεχόντων έγινε λήψη έγγραφης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Σχεδιασμός της μελέτης

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας και της Ευρωπαϊκής εταιρείας Υπέρτασης (ESC/ESH) του 2018, ως αρτηριακή υπέρταση ορίστηκε η αρτηριακή πίεση που $>139\text{mmHg}$ για τη συστολική ή/και $>89\text{mmHg}$ για τη διαστολική πίεση [1]. Ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση πιστοποιήθηκαν με 2 τουλάχιστον ξεχωριστές επισκέψεις και μέτρησης της ΑΠ. Η δευτερογενής υπέρταση αποκλείστηκε με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και εφόσον υπήρχε ένδειξη με εργαστηριακό έλεγχο. Εξαιρέθηκαν συμμετέχοντες με υπέρταση λευκής μπλούζας.

Διαδικασία της μελέτης

Οι συμμετέχοντες πραγματοποίησαν 2 επισκέψεις. Κατά την πρώτη επίσκεψη πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού, πλήρης κλινική εξέταση και καταγράφηκαν σωματομετρικά χαρακτηριστικά, με ταυτόχρονη μέτρηση της ΑΠ. Η αρτηριακή πίεση γραφείου εκτιμήθηκε 3 φορές με μεσοδιάστημα 2 λεπτών κάθε φορά με συσκευή Microlife Exact BP Microlife AG, Widnau, Switzerland με την κατάλληλη περιχειρίδα για τον εξεταζόμενο σε καθιστή θέση μετά 5λεπτο διάστημα ανάπαυσης. Ως ΑΠ ιατρείου καταγράφηκε ο μέσος όρος της δεύτερης και τρίτης μέτρησης ΑΠ. Κατόπιν τοποθετήθηκε συσκευή 24ωρης καταγραφής ΑΠ, (Holter -Spacelabs 90207 Spacelabs Healthcare, Issaquah, Washington, USA). Η συσκευή τοποθετήθηκε στο μη

επικρατόν άνω άκρο με προγραμματισμό για καταγραφή της ΑΠ ανα 20-λεπτο την ημέρα και ανα 30-λεπτο κατά τη διάρκεια της νύχτας. Μέσος όρος τιμών ΑΠ 135/85 mmHg θεωρήθηκε παθολογική. Οι καταγραφές 24ώρου καταχωρήθηκαν ως αξιόπιστες όταν το 70% των εγγραφών τουλάχιστον ήταν έγκυρες. Την επομένη όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν στο πρωτόκολλο της άσκησης.

Ορισμός των ομάδων μελέτης

Απο την επισκόπηση των τιμών της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης καταγραφής ΑΠ ορίστηκαν τρεις ομάδες: 1) ασθενείς με αληθή ΑΥ με ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg και ημερήσια ΑΠ $\geq 135/85$ mmHg, 2) ασθενείς με ΣΥ με ΑΠ ιατρείου $\leq 140/90$ mmHg και ημερήσια ΑΠ $\geq 135/85$ mmHg, και 3) νορμοτασικά άτομα με ΑΠ ιατρείου $\leq 140/90$ mmHg και ημερήσια ΑΠ $\leq 135/85$ mmHg.

Πρωτόκολλο άσκησης

Η καταγραφή των ανά παλμό καρδιαγγειακών αποκρίσεων έγινε μη επεμβατικά κατά την άσκηση με τη χρήση υπέρυθρου φωτοπληθυσμογράφου δακτύλου (Finapres Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands) και την χρήση κατάλληλου μεγέθους περιδακτυλίσθρας. Ακολούθησε καταγραφή των τιμών αναφοράς σε συνθήκες ηρεμίας για 15 λεπτά. Κατόπιν μετρήθηκε η τιμή της μέγιστης εκούσιας συστολής χειρολαβής (Maximal Voluntary Contraction, MVC) με ψηφιακό χειροδυναμόμετρο Biopack (MP150, Biopac, CA, USA).. Έγιναν τρεις μέγιστες ισομετρικές συστολές, με το επικρατόν χέρι με μεσοδιάστημα 60'' μεταξύ των προσπαθειών. Η υψηλότερη ανάμεσα στις προσπάθειες καταχωρήθηκε ως MVC. Ακολούθησε 3-λεπτη υπομέγιστη ισομετρική άσκηση χειρολαβής (στο 30% της MVC), με οπτική παρακολούθηση - ανατροφοδότηση, ώστε η διατήρηση της δύναμής τους να βρίσκεται στο προκαθορισμένο ποσοστό της MVC. Κατά την άσκηση, οι συμμετέχοντες είχαν φυσιολογική δια του στόματος αναπνοή προς αποφυγή χειρισμού Valsalva με επικέντρωση στο ασκούμενο μέλος, με βάση τις οδηγίες και υποδείξεις των ερευνητών. Την ολοκλήρωση της άσκησης διαδέχονταν 3-λεπτη ανάληψη. Στη διάρκεια του πρωτοκόλλου γινόταν συνεχής (ανά παλμό) καταγραφή της συστολικής / διαστολικής ΑΠ, της ΚΣ με τη χρήση συσκευής Finapres. Αν η ΣΑΠ ή/και η ΔΑΠ ξεπερνούσε τα όρια των 220 mmHg και 120 mmHg αντίστοιχα, η άσκηση διακόπτονταν.

Η κανονικότητα των κατανομών στις μεταβλητές εκτιμήθηκε αρχικά ενώ τα αποτελέσματα που αφορούν στις συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (mean \pm standard deviation) στις περιπτώσεις με κανονική κατανομή και ως διάμεση τιμή \pm ενδοτεταρτημοριακό εύρος (median \pm interquartile range), για εκείνες τις μεταβλητές, που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Για την ανάλυση των επιμέρους δεικτών του HRV χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Kubios HRV standard έκδοση 3.4.1, 2020. Για τον υπολογισμό των διαφορών των μεταβλητών μεταξύ των μέσων όρων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (One way Analysis of Variance - ANOVA). Όταν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις κατά ζεύγη με χρήση Tukey – Post Hoc tests. Τα δεδομένα επεξεργάστηκαν στατιστικά με τη χρήση λογισμικού πακέτου SPSS (Statistical Package for Social Sciences, έκδοση 25). Για την αξιολόγηση της επίδρασης των διαφορετικών ομάδων και την εκτίμηση του παράγοντα χρόνου (ηρεμία-άσκηση-ανάληψη) στις καρδιαγγειακές παραμέτρους, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης δύο παραγόντων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (Two-way ANOVA with repeated measures), με τη χρήση του πακέτου Statistica (StatSoft, Tulsa, OK, USA, έκδοση 8.0). Σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, έγιναν συγκρίσεις κατά ζεύγη με Tukey – Post Hoc tests. Στατιστικά σημαντικό επίπεδο θεωρήθηκε η τιμή $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη:

Συνολικά μελετήθηκαν 76 άτομα, που χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες εξεταζομένων, 1) Ασθενείς με αληθή αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ, n=25, 12 άνδρες και 13 γυναίκες). 2) Νορμοτασικά άτομα, (n=27, 15 άνδρες - 12 γυναίκες). και 3) Ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ, n=24, 13 άνδρες - 11 γυναίκες). Στις ομάδες έγινε στάθμιση ως προς τα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά. Συνεπώς οι ομάδες δε διέφεραν ως προς την ηλικία (ασθενείς ΑΥ: $47,6 \pm 6,9$ έτη, νορμοτασικοί $43,7 \pm 12,9$ και ασθενείς με ΣΥ $48,7 \pm 9,8$ έτη).

Αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης:

Συστολική Αρτηριακή Πίεση Ιατρείου: Η ανάλυση διακύμανσης (One-Way Anova) έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ιατρείου ανάμεσα στις ομάδες (F 38,42 p<0,001). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc ανάλυση) έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερη ΣΑΠ ιατρείου ($148,0 \pm 14,5$ mmHg) συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ($122,9 \pm 9,2$ mmHg), (p<0,001) και τους ασθενείς με ΣΥ ($127,3 \pm 8,0$ mmHg), (p<0,001). Οι νορμοτασικοί δεν παρουσίασαν διαφορές στην ΣΑΠ ιατρείου με τους ασθενείς με ΣΥ (p=0,14).

Διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου: Η ανάλυση διακύμανσης (One-Way Anova) έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) ιατρείου ανάμεσα στις ομάδες (F 47,13 p<0,001). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc ανάλυση) έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερη ΔΑΠ ιατρείου ($97,1 \pm 7,7$ mmHg) συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ($78,8 \pm 6,5$ mmHg), (p<0,001) και τους ασθενείς με ΣΥ ($81 \pm 7,7$ mmHg), (p<0,001). Οι νορμοτασικοί δεν παρουσίασαν διαφορές στην ΔΑΠ ιατρείου με τους ασθενείς με ΣΥ (p=0,29).

Αξιολόγηση των ημερήσιων καταγραφών Holter συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ):

Η ανάλυση διακύμανσης (One-Way Anova) έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αξιολόγηση ημερήσιων καταγραφών Holter ΣΑΠ ανάμεσα στις ομάδες (F 48,56, p<0,001). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc ανάλυση) έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ημερήσιων καταγραφών Holter ΣΑΠ ($144,4 \pm 10,1$ mmHg) συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ($120,9 \pm 8,3$ mmHg, p<0,001) και τους ασθενείς με ΣΥ ($136,6 \pm 7,5$ mmHg, p<0,002). Οι νορμοτασικοί παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές των ημερήσιων καταγραφών Holter ΣΑΠ συγκριτικά με τους ασθενείς με ΣΥ (p<0,001).

Αξιολόγηση των ημερήσιων καταγραφών Holter διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ):

Η ανάλυση διακύμανσης (One-Way Anova) έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αξιολόγηση ημερήσιων καταγραφών Holter ΔΑΠ ανάμεσα στις ομάδες (F 65,50, p<0,001). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc ανάλυση) έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν σημαντικά

υψηλότερες τιμές ημερήσιων καταγραφών Holter ΔΑΠ ($94,8 \pm 6,3 \text{ mmHg}$) συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ($75,9 \pm 5,5 \text{ mmHg}$), ($p < 0,001$) και τους ασθενείς με ΣΥ ($86,1 \pm 5,9 \text{ mmHg}$), ($p < 0,002$). Οι νορμοτασικοί παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των ημερήσιων καταγραφών Holter ΔΑΠ με τους ασθενείς με ΣΥ ($p < 0,001$).

		AY (n=25)	NT (n=27)	ΣΥ (n=24)	p value
ΣΑΠ (mmHg)	Ιατρείου	148±14,4	122,8±9,1	127,3±8,03	p<0,001
ΔΑΠ (mmHg)	Ιατρείου	97,1±7,7	78,8±6,5	81±7,7	p<0,001
ΣΑΠ (mmHg)	Holter	144,4±10,1	120,9±8,3	136,6±7,5	p<0,01
ΔΑΠ (mmHg)	Holter	94,8±6,3	75,9±5,5	86,1±5,9	p<0,01

Πίνακας 1. Αρτηριακή πίεση ιατρείου και 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (Holter) - ημερήσιες καταγραφές. AY: αληθώς υπερτασικοί, NT: νορμοτασικοί, ΣΥ: ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση, n:πληθυσμός, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση. Οι μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος όρος (mean) ± τυπική απόκλιση (sd) p value: όρια αξιοπιστίας

Αξιολόγηση του δείκτη μάζας σώματος BMI:

Η ανάλυση διακύμανσης (One-Way Anova) έδειξε στατιστικά μη σημαντικές διαφορές στην αξιολόγηση του δείκτη μάζας σώματος BMI ανάμεσα στις ομάδες ($F 0,37$ $p=0,68$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc ανάλυση) έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς δεν είχαν σημαντικά υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος BMI ($26,8 \pm 4,2$) συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ($26,7 \pm 4,2$), ($p=0,94$) και τους ασθενείς με ΣΥ ($27,6 \pm 4,5$), ($p=0,47$). Οι νορμοτασικοί δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά του δείκτη μάζας σώματος BMI με τους ασθενείς με ΣΥ ($p=0,70$).

Αξιολόγηση της μέγιστης βουλητικής μυϊκής σύσπασης MVC:

Η ανάλυση διακύμανσης (One-Way Anova) έδειξε στατιστικά μη σημαντικές διαφορές στην αξιολόγηση της μέγιστης δύναμης ανάμεσα στις ομάδες ($F 0,64$ $p=0,52$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις (post hoc ανάλυση) έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς δεν είχαν σημαντικές διαφορές της μέγιστης βουλητικής μυϊκής σύσπασης ($40,8 \pm 11,1$ kg) συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ($45,2 \pm 16,5$ kg), ($p=0,56$) και τους ασθενείς με ΣΥ ($44,9 \pm 17,5$ kg), ($p=0,34$). Οι νορμοτασικοί δεν παρουσίασαν

στατιστικά σημαντική διαφορά της μέγιστης βουλητικής μυϊκής σύσπασης με τους ασθενείς με ΣΥ (p=0,94).

	AY (n=25)	NT (n=27)	ΣΥ (n=24)	p value
Δείκτης μάζας σώματος (BMI)	26,8±4,16	26,7±4,16	27,6±4,5	p=0,47
Weight kg	78,4±15,9	80,03±14,06	83,02	p=0,51
Height m	1,7±0,09	1,72±0,09	1,72±0,09	p=0,90
MVC	40,08±11,18	45,2±16,5	44,9±17,5	p=0,94

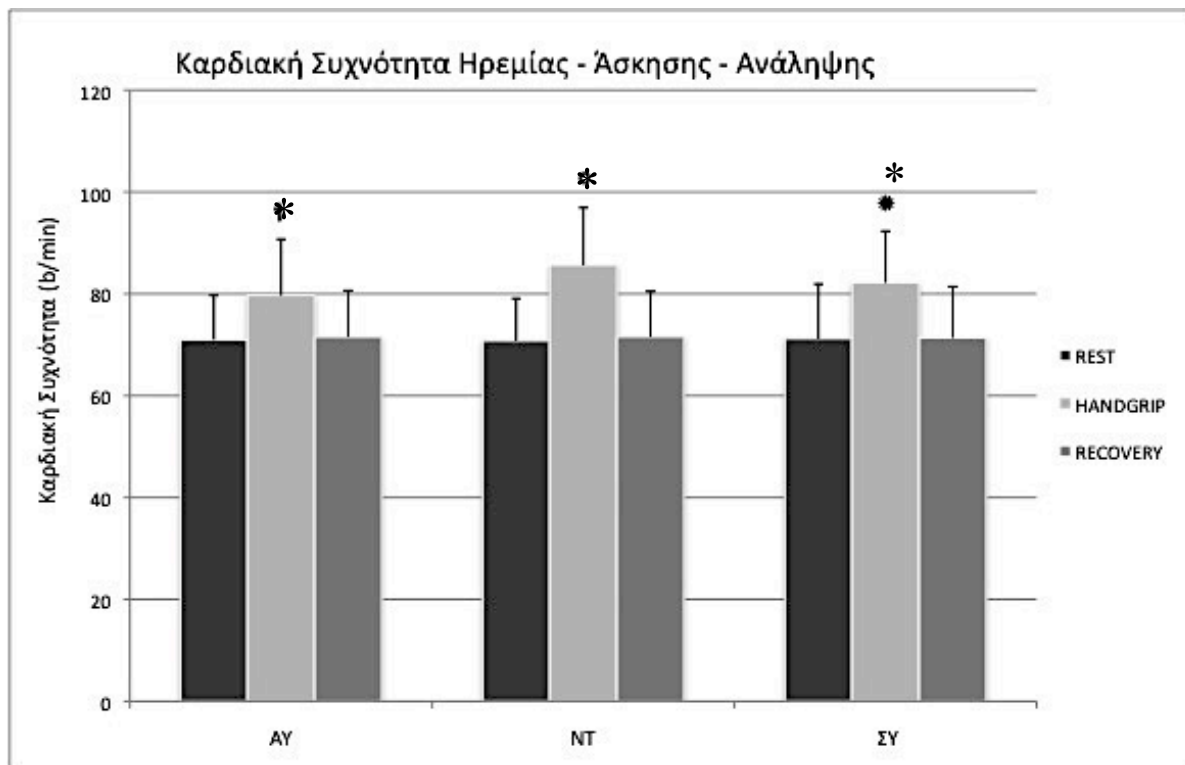
Πίνακας 2. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη.

BMI: δείκτης μάζας σώματος, Weight: σωματικό βάρος, Height: Ύψος, MVC: μέγιστη εκούσια μυϊκή συστολή. Οι μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος όρος (mean) ± τυπική απόκλιση (sd)

Καρδιακή συχνότητα στη διάρκεια του πρωτοκόλλου:

Η ανάλυση διακύμανσης Two Way Anova (ομάδα X χρόνος), με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον παράγοντα χρόνο, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην καρδιακή συχνότητα μεταξύ των τριών ομάδων (p=0,75). Αντίθετα, σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν στον παράγοντα «χρόνο» (p<0,001) και στην αλληλεπίδραση «ομάδας X Χρόνο» (p<0,01).

Οι post-hoc συγκρίσεις (Newman – Keuls) έδειξαν ότι στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) ηρεμίας (71,0±8,7 bpm) παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση (p<0,001) κατά την άσκηση (79,7±11,0 bpm), και επαναφορά στα επίπεδα ηρεμίας (p=0,97) κατά την ανάληψη (71,6±9,1 bpm). Παρόμοια, στην ομάδα των νορμοτασικών ατόμων η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) ηρεμίας (70,8±8,2 bpm) παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση (p<0,001) κατά την άσκηση (85,6±11,2 bpm), και επαναφορά στα επίπεδα ηρεμίας (p=0,98) κατά την ανάληψη (71,6±8,8 bpm). Στην ομάδα των ασθενών με ΣΥ η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) ηρεμίας (71,2±10,6 bpm) παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση (p<0,001) κατά την άσκηση (82,2±10,1 bpm), και επαναφορά στα επίπεδα ηρεμίας (p=0,98) κατά την ανάληψη (71,3±10 bpm). Οι τρεις ομάδες δεν παρουσίασαν διαφορές στην καρδιακή συχνότητα στην ηρεμία, στην άσκηση και στην ανάληψη.

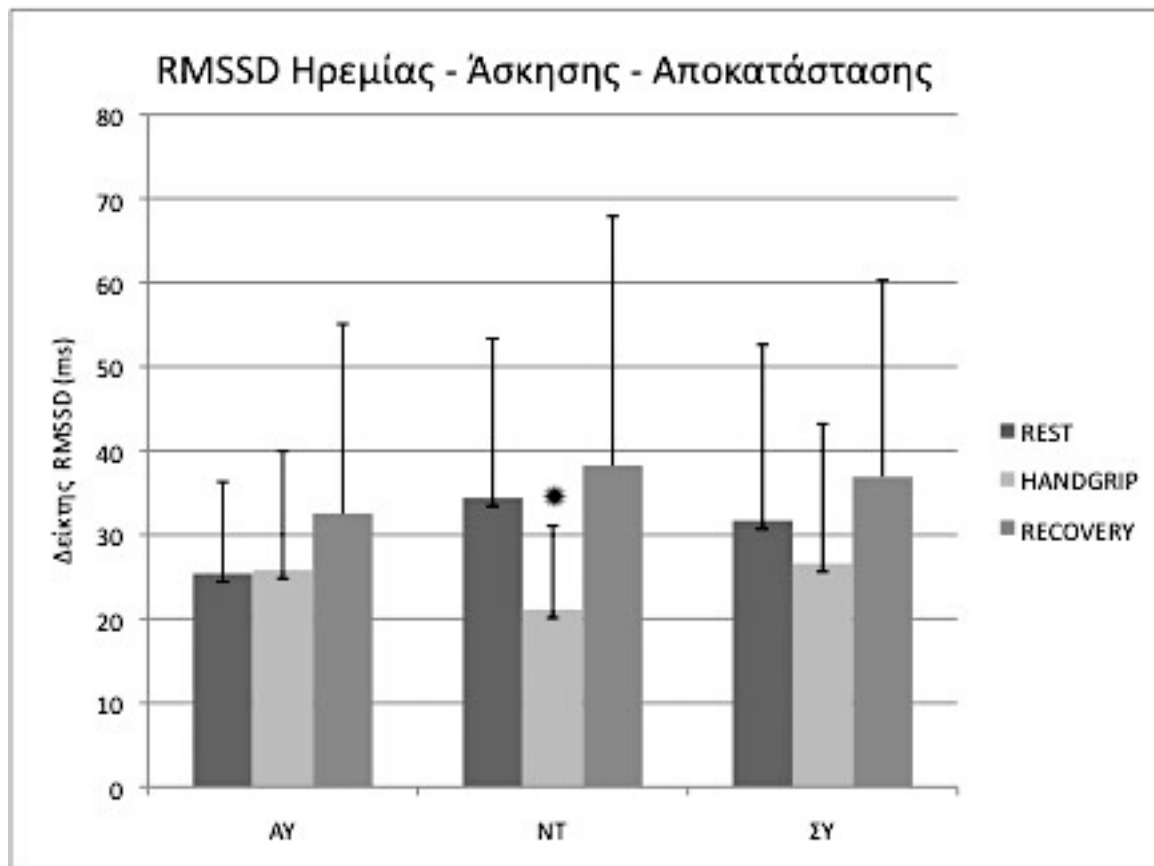


Διάγραμμα 1. Απόκριση της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου ηρεμίας - άσκησης - ανάληψης. AY: αληθώς υπερτασικοί, NT: νορμοτασικοί, ΣΥ: ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση, * $p < 0,001$ έναντι ηρεμίας στην ίδια ομάδα

Παράμετρος RMSSD

Η ανάλυση διακύμανσης Two Way Anova (ομάδα X χρόνος), με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον παράγοντα χρόνο, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην παράμετρο RMSSD μεταξύ των τριών ομάδων ($p=0,64$). Αντίθετα, σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν στον παράγοντα «χρόνο» ($p < 0,001$) ενώ στην αλληλεπίδραση «Ομάδας X Χρόνο» δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,14$).

Οι post-hoc συγκρίσεις (Newman – Keuls) στην ομάδα των ασθενών με AY στην παράμετρο RMSSD ηρεμίας ($25,4 \pm 10,9$) έδειξε μη σημαντική μεταβολή ($p=0,91$) κατά την άσκηση ($25,8 \pm 14,1$) και την ανάληψη ($32,5 \pm 22,5$, $p=0,36$). Στην ομάδα των νορμοτασικών ατόμων η παράμετρος RMSSD ηρεμίας ($34,4 \pm 18,9$) παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση ($p=0,012$) κατά την άσκηση ($21,1 \pm 9,9$), και επαναφορά στα επίπεδα ηρεμίας κατά την ανάληψη ($38,2 \pm 29,6$, $p=0,59$ έναντι τιμών ηρεμίας). Στην ομάδα των ασθενών με ΣΥ η παράμετρος RMSSD ηρεμίας ($31,7 \pm 20,9$) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή ($p=0,19$) κατά την άσκηση ($26,6 \pm 16,6$, και την ανάληψη ($36,9 \pm 23,3$, $p=0,56$).

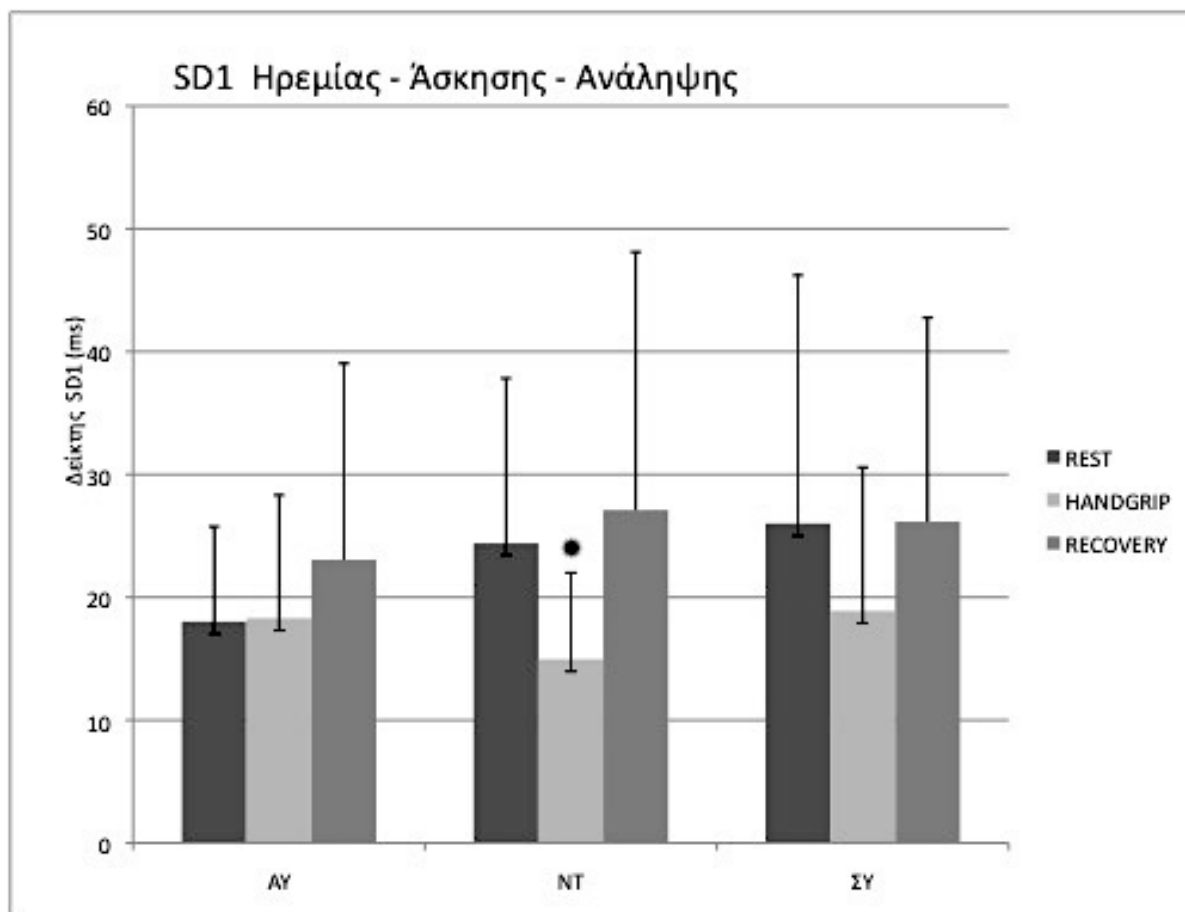


Διάγραμμα 2. Απόκριση της παραμέτρου RMSSD κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου ηρεμίας - άσκησης - ανάληψης. AY: αληθώς υπερτασικοί, $p=0,91$ έναντι ηρεμίας στην ίδια ομάδα, NT: νορμοτασικοί * $p<0,005$ έναντι ηρεμίας στην ίδια ομάδα.

Παράμετρος SD1

Η ανάλυση διακύμανσης Two Way Anova (ομάδα X χρόνος), με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον παράγοντα χρόνο, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην παράμετρο SD₁ μεταξύ των τριών ομάδων ($p=0,48$). Σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν στον παράγοντα «χρόνο» ($p<0,001$), ενώ η αλληλεπίδραση «ομάδας X Χρόνο» δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,18$).

Οι post-hoc συγκρίσεις (Newman – Keuls) έδειξαν ότι στην ομάδα των ασθενών με AY η παράμετρος SD₁ ηρεμίας ($18\pm 7,7$) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή ($p=0,93$) κατά την άσκηση ($18,3\pm 10$), και κατά την ανάληψη ($23\pm 15,9$, $p=0,38$). Αντίθετα, στην ομάδα των νορμοτασικών ατόμων η παράμετρος SD₁ ηρεμίας ($24,4\pm 13,4$) παρουσίασε στατιστικά μείωση ($p=0,03$) κατά την άσκηση ($14,9\pm 7$), και επαναφορά στα επίπεδα ηρεμίας κατά την ανάληψη ($27,1\pm 21$, $p=0,82$, έναντι ηρεμίας). Στην ομάδα των ασθενών με ΣΥ η παράμετρος SD₁ ηρεμίας ($26\pm 20,2$) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή ($p=0,10$) κατά την άσκηση ($18,8\pm 11,7$) και την ανάληψη ($26,1\pm 16,5$, $p=0,96$).

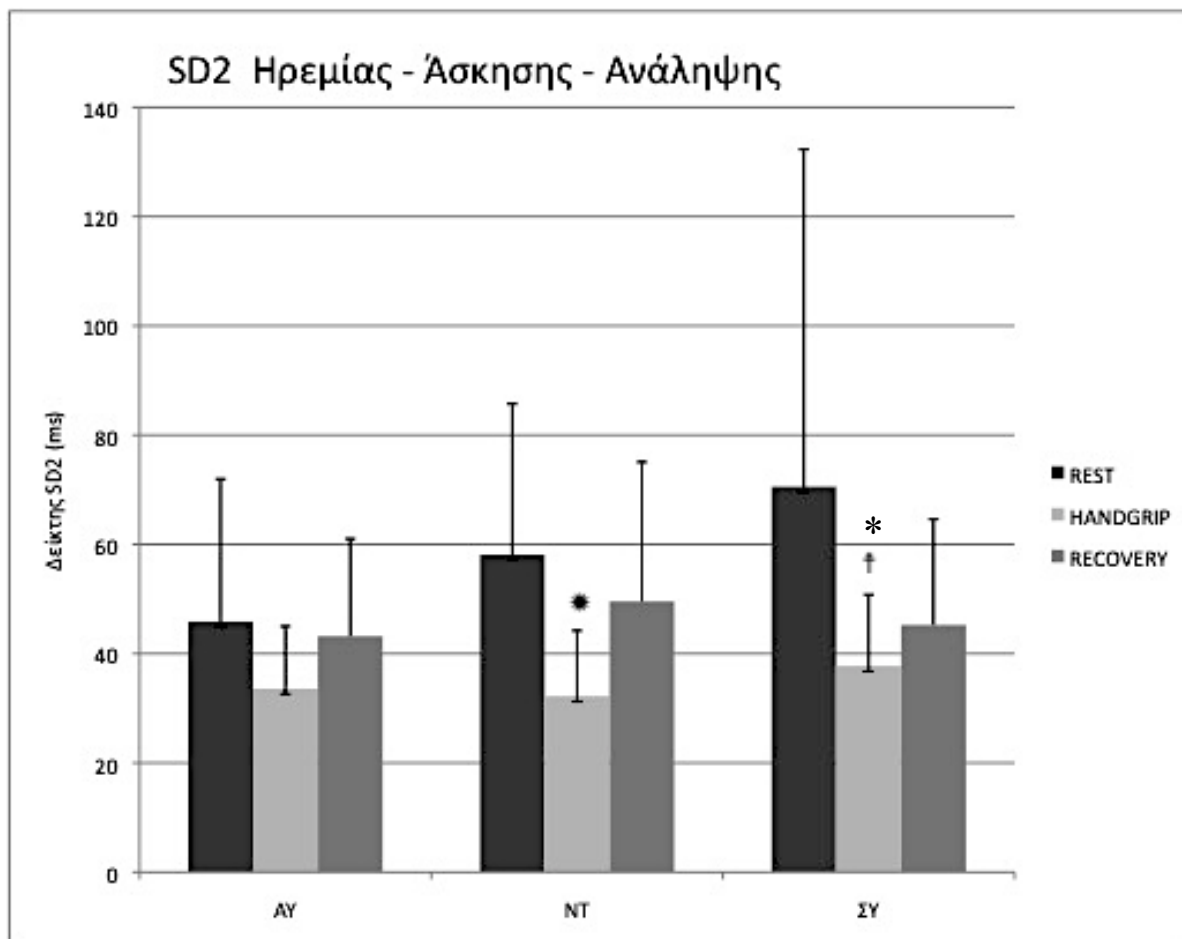


Διάγραμμα 3. Απόκριση της παραμέτρου SD₁ κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου ηρεμίας - άσκησης - ανάληψης. AY: αληθώς υπέρτασικοί, NT: νορμοτασικοί, ΣΥ: ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση, *p=0,03 έναντι ηρεμίας στην ίδια ομάδα.

Παράμετρος SD₂

Η ανάλυση διακύμανσης Two Way Ανοva (ομάδα X χρόνος), με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον παράγοντα χρόνο, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην παράμετρο SD₂ μεταξύ των τριών ομάδων (p=0,11). Σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν στον παράγοντα «χρόνος» (p<0,001) ενώ στην αλληλεπίδραση «Ομάδας X Χρόνος» δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,17).

Οι post-hoc συγκρίσεις (Newman – Keuls) έδειξαν ότι στην ομάδα των ασθενών με AY η παράμετρος SD₂ ηρεμίας (45,8±26,1) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή κατά την άσκηση (33,5±11,4, p=0,46) και την ανάληψη (43,2±17,8, (p=0,93). Στην ομάδα ωστόσο των νορμοτασικών ατόμων η παράμετρος SD₂ ηρεμίας (58,1±27,5) έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση (p=0,011) κατά την άσκηση (32,2±11,9) και επαναφορά στα επίπεδα ηρεμίας κατά την ανάληψη (49,5±25,4, p=0,25). Στην ομάδα των ασθενών με ΣΥ η παράμετρος SD₂ ηρεμίας 70,5±61,6) παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση (p<0,001) κατά την άσκηση (37,7±7) και παρέμεινε σε χαμηλότερα επίπεδα από αυτά της ηρεμίας κατά την ανάληψη (42,2±19,3, p=0,006 έναντι ηρεμίας).

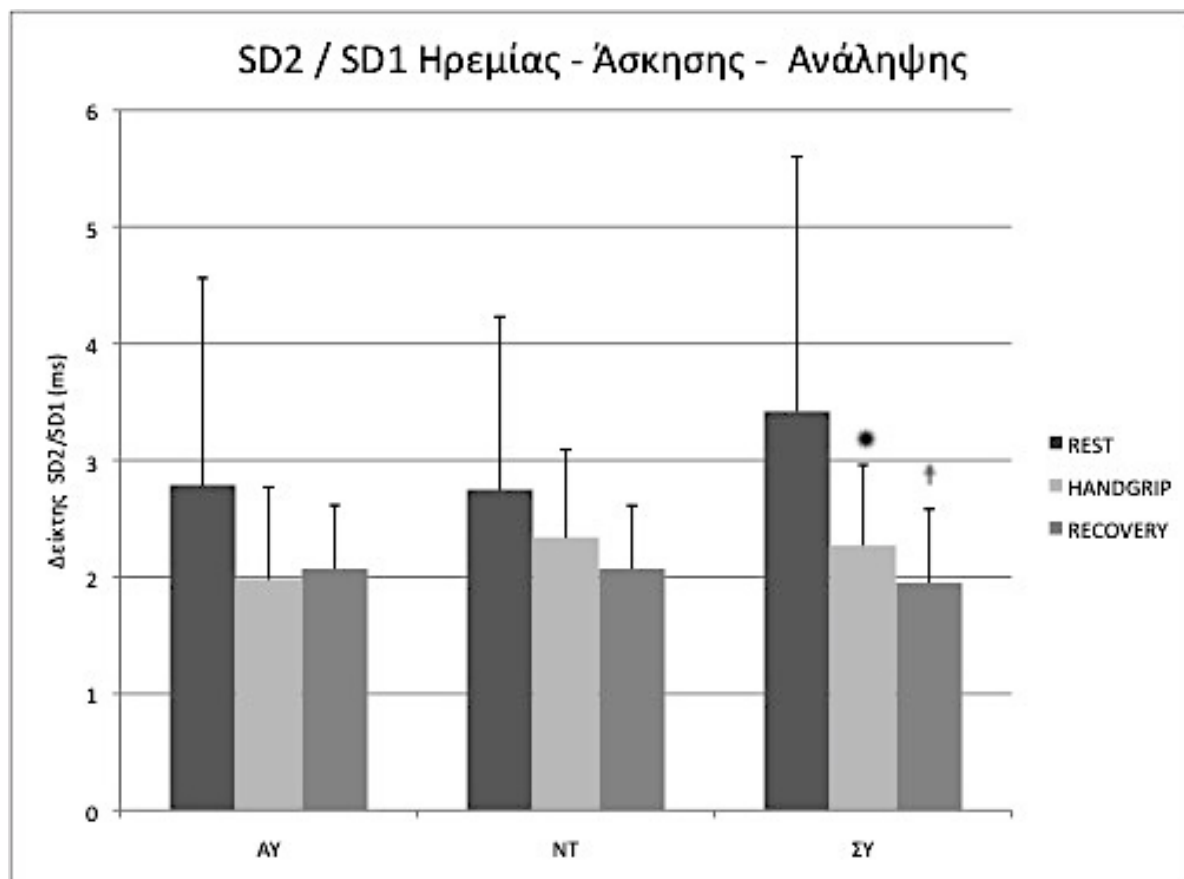


Διάγραμμα 4. Απόκριση της παραμέτρου SD₂ κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου ηρεμίας - άσκησης - ανάληψης. AY: αληθώς υπερτασικοί, NT: νορμοτασικοί, ΣΥ: ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση, *p<0,05 έναντι ηρεμίας στην ίδια ομάδα.

Παράμετρος SD₂/SD₁:

Η ανάλυση διακύμανσης Two Way Anova (ομάδα X χρόνος), με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον παράγοντα χρόνο, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην παράμετρο SD₂/SD₁ μεταξύ των τριών ομάδων (p=0,53). Σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν στον παράγοντα «χρόνος» (p<0,001) ενώ στην αλληλεπίδραση «Ομάδας X Χρόνος» δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων (p=0,20). Οι post-hoc συγκρίσεις (Newman – Keuls) έδειξαν ότι στην ομάδα των ασθενών με AY η παράμετρος SD₂/SD₁ ηρεμίας (2,79±1,77) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή (p=0,08) κατά την άσκηση (1,98±0,79), και κατά την ανάληψη (2,07±0,54, p=0,12 έναντι τιμών ηρεμίας). Παρόμοια, στην ομάδα των νορμοτασικών ατόμων η παράμετρος SD₂/SD₁ ηρεμίας (2,75±1,48) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή (p=0,16) κατά την άσκηση (2,34±0,75), και την ανάληψη (2,07±0,54, p=0,08 έναντι τιμών ηρεμίας). Στην ομάδα των ασθενών με ΣΥ η παράμετρος SD₂/SD₁ ηρεμίας (3,42±2,18) παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση (p<0,001) κατά την άσκηση (2,27±0,69), και περαιτέρω μείωση (p<0,001) κατά την ανάληψη (1,95±0,62), όπου παρέμεινε σε χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με την ηρεμία.. Η ομάδα

ασθενών με ΣΥ παρουσίασε οριακά υψηλότερα επίπεδα SD_2/SD_1 ($p=0.056$) έναντι των άλλων δύο ομάδων.



Διάγραμμα 5. Απόκριση της παραμέτρου SD_2/SD_1 κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου ηρεμίας - άσκησης - ανάληψης. AY: αληθώς υπέρτασικοί, NT: νορμοτασικοί ΣΥ: ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση, * $p<0,05$, έναντι ηρεμίας, † $p<0,05$ μείωση έναντι άσκησης στην ίδια ομάδα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την άσκηση χειρολαβής σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ), σε υπερτασικούς ασθενείς και νορμοτασικά άτομα, (NT). Προέκυψαν αποτελέσματα που αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ΣΥ παρουσιάζουν παθολογικά υψηλές αποκρίσεις (με βάση τον προσδιορισμό παραμέτρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος - ANΣ).

Κατά το σχεδιασμό της μελέτης οι τρεις ομάδες που μελετήθηκαν δε διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία, το ύψος και τον δείκτη μάζας σώματος. Κανείς από τους συμμετέχοντες δε λάμβανε φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση κατατάσσοντας τους υπερτασικούς και ασθενείς με ΣΥ στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς. Οι εξεταζόμενοι ασκήθηκαν σε ένταση άσκησης που αντιστοιχούσε στο 30% της μέγιστης δύναμης χειρολαβής. Η άσκηση χειρολαβής επιλέχθηκε με βάση την ευκολία εφαρμογής της, την μη εξάρτηση της από την ικανότητα άσκησης του ατόμου και τη δυνατότητα επαρκούς επίβλεψης και παραμετροποίησης της εφαρμοζόμενης έντασης. Η άσκηση αυτή επιφέρει διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε σύντομο χρονικό διάστημα μέσω ενεργοποίησης του μηχανικού και μεταβολικού σκέλους του αντανακλαστικού τάσης του μυός [96]. Η ισομετρική άσκηση παρ' ότι θεωρούνταν απαγορευτική για άτομα με υπέρταση για πολλές δεκαετίες, γενικά φαίνεται να έχει ευργετικά αποτελέσματα όταν εκτελείται συστηματικά. Την άποψη αυτή υιοθετεί και η αμερικανική καρδιολογική εταιρεία κατατάσσοντας την ως σύσταση κλάσης IIb επιπέδου C [47-48]. Μελέτη των P. J. Millar et.al 2013, αναφέρεται στη χρήση χειρολαβής άσκησης σε ασθενείς με υπέρταση και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Έτσι σε άτομα με κινητικά προβλήματα και δυσκολία συνεργασίας αποτελεί ασφαλή, σχετικά σύντομη και επαναλαμβανόμενη δυναμική μέθοδο υπομέγιστης άσκησης. Η άσκηση αυτή προσομοιάζει στην καθημερινή δραστηριότητα του ατόμου και στον κατά προσέγγιση καρδιαγγειακό του φόρτο.

Σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, κατά την αξιολόγηση της ΑΠ των συμμετεχόντων, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ΑΠ ηρεμίας ανάμεσα στις 3 ομάδες. Συγκεκριμένα οι υπερτασικοί είχαν σημαντικά υψηλότερη ΣΑΠ και ΔΑΠ στις μετρήσεις ιατρείου έναντι των NT και των ασθενών με ΣΥ. Ωστόσο οι ασθενείς με ΣΥ δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές έναντι των Νορμοτασικών ατόμων. Οι συσκευές περιπατητικής παρακολούθησης (ABPM) έρχονται να καλύψουν συχνά την ανάγκη αποκάλυψης της ΑΥ κατατάσσοντας την ως μέθοδο "gold standard" για τον σκοπό αυτό [20]. Έτσι, κατά τις ημερήσιες καταγραφές με ABPM παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες με τους υπερτασικούς ασθενείς να παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τους Νορμοτασικούς και τους ασθενείς με ΣΥ. Οι Νορμοτασικοί παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά με τους ασθενείς με ΣΥ. Η καρδιακή συχνότητα δεν διέφερε σημαντικά στην ομάδα των υπερτασικών κατά την άσκηση έναντι των υπολοίπων ομάδων.

Η απρόσφορη απάντηση της ΑΠ κατά την άσκηση έχει συσχετιστεί με τη μακροχρόνια κατανάλωση αλατιού και τη μειωμένη πρόσληψη καλίου και βιταμίνης Ε και αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας σε πολλές μελέτες [50, 51, 53]. Αποτελεί δε αυτή, προάγγελο για την εμφάνιση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατατάσσοντας την σε παράγοντα κινδύνου ιδιαίτερης κλινικής σημασίας [52]. Μελέτη των Koletsos et.al. 2019, μελέτησε την επίδραση της σύντομης διάρκειας ισομετρικής άσκησης επί της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς, Νορμοτασικά άτομα και ασθενείς με ΣΥ. Οι τελευταίοι έδειξαν παρόμοια κλινική αναταπόκριση επί της ΑΠ με αυτή των υπερτασικών ασθενών και μάλιστα από το 1^ο λεπτό της άσκησης χειρολαβής [8]. Δύναται να εμπλέκονται σε αυτό διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί όπως η διαταραχή της λειτουργικής συμπαθόλυσης (η μείωση της τοπικής φυσιολογικής αγγειοδιαστολής που επέρχεται με την άσκηση), το ασκησιογενές αντανακλαστικό (απότοκος της μυϊκής συστολής) με αύξηση της συμπαθητικής και παράλληλη μείωση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας στην καρδιά και τα αγγεία, προκαλώντας αύξηση της ΑΠ, του καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας της καρδιάς [55]. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της διαταραχής [69]. Η πρόωμη αναγνώριση της διαταραχής της απαντητικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι κεφαλαιώδους σημασίας αφού συμβάλλει στην έγκαιρη αποτροπή της βλάβης στα όργανα στόχους της ΑΥ (καρδιά, νεφροί, αγγεία κεντρικά και περιφερικά). Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια συσχέτισμού της παθολογικής απόκρισης της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση και της απαντητικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος με τον προσδιορισμό των κυριότερων δεικτών του. Έγινε συσχέτιση παραμέτρων της HRV μεταξύ των ομάδων, όπως ο RMSSD. Ο δείκτης αυτός θεωρείται ο πιο αξιόπιστος δείκτης λειτουργίας του παρασυμπαθητικού συστήματος. Αντικατοπτρίζει δε τη διακύμανση από παλμό σε παλμό στον καρδιακό ρυθμό [96, 97]. Προσδιορίστηκε επίσης ο δείκτης SD₁, (παρασυμπαθητική δραστηριότητα) και ο δείκτης SD₂ που αντιστρόφως αντιστοιχεί στη συμπαθητική δραστηριότητα ενώ ο λόγος SD₂/SD₁ προσδιόρισε την υποκείμενη δυσαντονομία του ΑΝΣ και την κατ' επέκταση παράδοξη απαντητικότητα της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση.

Οι ομάδες των ασθενών με ΑΥ και ΣΥ έδειξαν μία αδυναμία μείωσης του δείκτη RMSSD και SD₁ κατά την άσκηση γεγονός που υποδηκνύει διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο βαγοτονικό του σκέλος. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη HRV αλλά και τη μη-φυσιολογική απόκριση της ΑΠ σε συνθήκες stress σε υπερτασικούς ασθενείς και σε ασθενείς με ΣΥ. Αντίθετα η ομάδα των νορμοτασικών ατόμων έδειξε την αναμενόμενη μείωση στους δείκτες RMSSD και SD₁. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν την άμεση ανταπόκριση του του παρασυμπαθητικού σε φυσιολογικές συνθήκες λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και σχετικής "αναισθησίας" κατά την πρόωμη διαταραχή του.

Όσον αφορά στην παράμετρο SD₂ που αφορά κυρίως στο συμπαθητικό σκέλος του ΑΝΣ η μεταβολή ήταν σημαντική στους νορμοτασικούς αλλά και στους ασθενείς με ΣΥ σηματοδοτώντας την πιθανώς οριακά φυσιολογική λειτουργικότητα του συμπαθητικού συστήματος στους ασθενείς με ΣΥ υποκρύπτοντας μια λανθάνουσα διαταραχή του, δυνητικά εξελισσόμενη μελλοντικά σε σταθερή

κλινική οντότητα ικανή να πυροδοτήσει με την αφορμή εξωγενών επιδράσεων, (στρές, άσκηση, ψυχική και συναισθηματική φόρτιση) χαρακτηριστικά αληθούς υπέρτασης. Ο συσχετισμός των παραμέτρων SD_2/SD_1 έδειξε στατιστικά σημαντική μεταβολή κατά την άσκηση και την ανάληψη μόνο στην ομάδα των ασθενών με συγκαλυμμένη υπέρταση αναδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο της παραμέτρου αυτής στην εκτίμηση λανθάνουσας διαταραχής του ΑΝΣ.

Συμπερασματικά η χρήση δεικτών μελέτης και αξιολόγησης του ΑΝΣ μέσω του HRV, μπορεί να αποτελέσει χρήσιμη κλινική πρακτική. Δύναται να αποκαλύψει σε πρώιμο στάδιο διαταραχές του ΑΝΣ σχετιζόμενες με την εμφάνιση μελλοντικά αρτηριακής υπέρτασης. Η σπουδαιότητα των ανωτέρω δεικτών παρέχει προστιθέμενη αξία στη δυνατότητα αποκάλυψης της υποκλινικής ΑΥ. Η ΣΥ προδικάζει μελλοντικά αγγειακά συμβάματα που είναι εφικτό να προληφθούν αφενός με την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση της σε αρχικά στάδια και αφετέρου με τη σωστή διαχείριση των παραγόντων κινδύνου. Η άσκηση χειρολαβής σύντομης διάρκειας παρέχει ένα επιπλέον εργαλείο αποκάλυψης της ΣΥ με διευρυμένες δυνατότητες εφαρμογής που προκύπτουν από την ευκολία, επαναληψιμότητα και υψηλή αξιοπιστία της στην αποκάλυψη διαταραχών του ΑΝΣ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dr. Ihab Ramzy, FESC Definition of hypertension and pressure goals during treatment, ESC-ESH Guidelines Vol. 17, 2018;N° 18 - 14.
2. Lifton RP Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996;272:676–80.
3. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 2019;September.
4. Lubre E, Torro II, Alvarez V, et.al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth *Hypertension* 2005;45:493-8.
5. F. Angeli, G. Reboldi, P Verdecchia Masked Hypertension: Evaluation, Prognosis, and Treatment *Am J Hypertens* 2010 Sep;23(9):941-8.
6. Pickering TG, Davidson K, Gerin W et al. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):795–6.
7. Schultz MG, Hare JL, Marwick TH et al. Masked hypertension is “unmasked” by low-intensity exercise blood pressure. *Blood Press*. 2011;20(5):284–9.
8. Nikolaos Koletsos, Konstantina Dipla, Areti Triantafyllou et.al. A brief submaximal isometric exercise test ‘unmasks’ systolic and diastolic masked hypertension, *J Hypertens* 2019;37:710– 719
9. Iwona Cygankiewicz, Wojceich Zareba. Heart rate variability. *Handb Clin Neuro*. 2013;117:379-93.
10. Wen-wei Yue, Jie Yin, Bo Chen et.al. Analysis of Heart Rate Variability in Masked Hypertension. *Cell Biochem Biophys* 2014;70:201–204.
11. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55.
12. Massimo Volpe, Giovanna Gallo, Allegra Battistoni et.al. Implications of Guidelines for Hypertension Management in Europe. *American Heart Association*, volume 124, Issue 7, 29 March 2019;972-974.
13. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta- hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid- remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992;355:262–5.
14. M. Singh, A.K. Singh, P. Pandey et al. Molecular genetics of essential hypertension. Pages 268-277 | Received 23 Jun 2015, Accepted 19 Oct 2015. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(3):268-77.

15. Mezzano O, Baguet JP, François P, Ques-ada JL, et.al. Is there any realltarget organ damage associated withwhite-coat normotension? *Clin Auton Res* 2004;14:160-6.
16. J. mallion, O. Ormezzano, G. Rochette et al. Masked Hypertension: Myth or Reality? *Presse Med* 2008 Jun;37(6 Pt 2):1034-7.
17. Gianfranco Paratia. b, George Stergiouc, Eoin O'Brien. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* 2014; 32:1359–1366.
18. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. (1988). Dippers and non-dippers. *Lancet (letter)* 13:397.
19. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of im-paired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch. Intern. Med.* 2006;166:846–852.
20. R. Hermida, M. Smolensky, D. Ayala et al. 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the Diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and Other Hypertension-Associated Risk, and Attainment of Therapeutic Goals (Summary). Joint Recommendations From the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM)]. *Clin Investig Arteriscler* Apr-June 2013;25(2):74-82.
21. T. Pickering, K. Eguchi, K. Kario. Masked Hypertension: A Review. *Hypertension Research* 2007 Jun;30(6):479-88.
22. Viridis A, Bacca A, Colucci R, et al. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension* 2013;62:337–44.
23. Manrique C, Lastra G, Gardner M, et al. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin North Am* 2009;93:569–82.
24. Padilla J, Simmons GH, Bender SB, et al. Vascular effects of exercise: endothelial adaptations beyond active muscle beds *Physiology (Bethesda)* 2011;26:132–45.
25. Lash JM. Exercise training enhances adrenergic constriction and dilation in the rat spinotrapezius muscle. *J Appl Physiol (1985)* 1998;85:168–74.
26. Monica Korsager Larsen, Vladimir V Matchkov. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. doi: 10.1016/j.medic.2016.01.005. *Medicina* 2016;52(1):19-27
27. Fernanda R Roque, Ana M Briones, Ana B Garcia-Redondo et.al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol*, 2013 Feb;168(3):686-703.

28. Cheri L. McGowan, Adrienne Visocchi, Martha Faulkner. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *Eur J Appl Physiol* 2006;98:355–362.
29. Fagard, R.H. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Cardiovasc. Dis.* 2011;53:404–411.
30. Maslow, A.L.; Sui, X.; Colabianchi, et al. Muscular strength and incident hypertension in normotensive and prehypertensive men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2010;42:288–295.
31. Latosik, E.; Zubrzycki, I.Z.; Ossowski, et.al. Physiological responses associated with nordic-walking training in systolic hypertensive postmenopausal women. *J. Hum. Kinet.* 2014;43: 185–190.
32. Staffileno, B.A.; Braun, L.T.; Rosenson, R.S. The accumulative effects of physical activity in hypertensive post-menopausal women. *J. Cardiovasc. Risk* 2001;8:283–290.
33. Ammar, T. Effects of aerobic exercise on blood pressure and lipids in overweight hypertensive postmenopausal women. *J. Exerc. Rehabil.* 2015;11:145–150.
34. Yi-Yuan Lin, Shin-Da Lee. Cardiovascular Benefits of Exercise Training in Postmenopausal Hypertension. *Int J Mol Sci*, doi: 10.3390/ijms19092523. 2018 Aug 25;19(9):2523.
35. Hayley V. MacDonald, Blair T. Johnson, Tania B. Huedo-Medina, et.al. Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive. *Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis*. *J* doi: 10.1161/JAHA.116.003231. *Am Heart Assoc.* 2016;5:e003231 36. Renata K. da Palma, Ivana C. Moraes-Silva, Danielle da Silva Dias et.al. Resistance or aerobic training decreases blood pressure and improves cardiovascular autonomic control and oxidative stress in hypertensive menopausal rats. *J Appl Physiol* 2016;121:1032–1038.
37. Shepherd JT. Circulatory response to exercise in health. *Circulation* (1987) 76(Pt 2):VI3–10.
38. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694–1740.
39. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951–1958.
40. Coote JH. Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. *Exp Physiol* 2010;95:431–440.
41. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. doi: 10.1097/00005768-200106001-00018. *Med Sci Sports Exerc.* discussion S493-484 33(Suppl. 6)2001:S484 – 92;
42. Tschakert G, Kroepfl J, Mueller A et.al. How to regulate the acute physiological response to "aerobic" high-intensity interval exercise. *J Sports Sci Med.* Mar2015; 14(1):29-36.
43. Comstock, BA, Thomas, GA, Dunn-Lewis. Effects of acute resistance exercise on muscle damage and perceptual measures between men who are lean and obese. *J Strength Cond Res.* 2013;27:3488–3494.

44. Zierath J.R., Wallberg-Henriksson H. Looking Ahead Perspective: Where Will the Future of Exercise Biology Take Us? *Cell Metabolism* 2015;22(1):25-30.
45. Chen TC, Nosaka K, Sacco P. Intensity of eccentric exercise, shift of optimum angle, and the magnitude of repeated-bout effect. *J Appl Physiol* (1985). Mar2007;102(3):992-9.
46. Cullen T, Thomas AW, Webb R, Hughes MG. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high-intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Appl Physiol Nutr Metab*. Aug 2016; 41(8):803-8.
47. Gustavo O. Silva, I Breno Q. Farah, II Antonio H. Germano-Soares et.al. Acute blood pressure responses after different iso-metric handgrip protocols in hypertensive patients. *Clinics*. 2018;73.
48. Philip J. Millar, Cheri L. McGowan, Ve´ronique A. Cornelissen et.al. Evidence for the Role of Isometric Exercise Training in Reducing Blood Pressure: Potential Mechanisms and Future Directions. *Sports Med* 2014;44:345–356.
49. Cheri L. McGowan, Andrew S. Levy, Philip J. Millar et.al. Acute vascular responses to isometric handgrip exercise and effects of training in persons medicated for hypertension. *Am J Physiol Heart. Circ Physiol* 2006;291:H1797–H1802.
50. Shim CY, Ha JW, Park S, Choi EY, Choi D, Rim SJ, et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with augmented rise of angiotensin II during exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(4):287–92.
51. Allison TG, Cordeiro MA, Miller TD et.al. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1999;83(3):371–5.
52. Darae Kim, Jong-Won Ha. Hypertensive response to exercise: mechanisms and clinical implication. doi: 10.1186/s40885-016-0052-y. *Clin. Hypertens*, Jul 2016;26;22:17.
53. Ryoma Michishita, Masanori Ohta, Masaharu Ikeda e.al. An exaggerated blood pressure response to exercise is associated with the dietary sodium, potassium, and antioxidant vitamin intake in normotensive subjects. *journal Clinical and Experimental Hypertension*, 2019;Issue 2, Vol 41.
54. Nikolaos Tzemos, Pitt O. Lim, Isla S. Mackenzie et.al. Exaggerated Exercise Blood Pressure Response and Future Cardiovascular Disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:837–844.
55. Luan Percuku, Gani Bajraktari, Haki Jashari et.al. Exaggerated systolic hypertensive response to exercise predicts cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis . doi:10.20452/pamw.15007. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129 (12): 855-863.
56. Jere H. Mitchell. Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: contribution of neural factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017;312: R851–R863.
57. Martin G. Schultz , Andre La Gerche, James E. Sharman et.al. Blood Pressure Response to Exercise and Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep* 2017;19: 89.

58. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999; 99:1831-1836.
59. Elisa Caldarone, Paolo Severi, Mario Lombardi. Hypertensive response to exercise and exercise training in hypertension: odd couple no more. DOI 10.1186/s40885-017-0067-z. *Clinical Hypertension* 2017;23:11
60. Vy-Van Le, Teferi Mitiku, Gannon Sungar. The Blood Pressure Response to Dynamic Exercise Testing: A Systematic Review. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 51, No. 2 (September/October), 2008:pp 135-160.
61. Danilo Sales Bocalini, Marco Bergamin, Alexandre Lopes Evangelista. Post-exercise hypotension and heart rate variability response after water- and land- ergometry exercise in hypertensive patients *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180216> 2017;June 28.
62. Felipe A. Cunha, Adrian W. Midgley, Pedro P. Soares. Postexercise hypotension after maximal short-term incremental exercise depends on exercise modality. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2015;40(6): 605-614.
63. M. J Kennedy, D R Seals. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*, Vol 22, Issue 5, 1993;22:653–664.
64. John R. Halliwill, Tahisha M. Buck, Alisha N. Lacewell. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? Exp Physiol* 98.1 2013;pp 7–18.
65. Chen, Chao-Yin, Bonham, Ann C. Postexercise hypotension: central mechanisms. *Exercise and Sport Sciences Reviews*: July 2010;Vol 38, Issue 3, p 122-127.
66. Hayley V. MacDonald, Blair T. Johnson. Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: doi: 10.1161/ JAHA.116.003231. A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003231
67. Anthony W. Baross, Jonathan D. Wiles, and Ian L. Swaine. Effects of the Intensity of Leg Isometric Training on the Vasculature of Trained and Untrained Limbs and Resting Blood Pressure in Middle-Aged Men. *International Journal of Vascular Medicine* Volume 2012; Article ID 964697, 8 pages.
68. L.S Nascimento, A.C Santos, Jms Luena et.al. Acute and chronic effects of aerobic exercise on blood pressure in resistant hypertension: study protocol for a randomized controlled trial. Nascimento et al. *Trials* 2017;18:250.
69. Marinei Lopes Pedrali, Gustavo Waclawovsky, Augusto Camacho et.al. Study of endothelial function response to exercise training in hypertensive individuals (SEFRET): study protocol for a randomized controlled trial. Pedralli et al. DOI 10.1186/s13063-016-1210-y. *Trials* 2016;17:84

70. Irving H. Zucker and Timothy I. Musch. Benefits of exercise training on cardiovascular dysfunction: molecular and integrative. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;315:H1027–H1031.
71. Souza RW, Fernandez GJ, Cunha JP et al. Regulation of cardiac microRNAs induced by aerobic exercise training during heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309: H1629–H1641.
72. Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE, Phillips MI et.al. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309: H543–H552.
73. Wioletta Pijacka, Pedro L. Katayama, Helio C. Salgado et.al. Variable role of carotid bodies in cardiovascular responses to exercise, hypoxia and hypercapnia in spontaneously hypertensive rats. *J Physiol* 596.15 pp 2018;3201–3216.
74. Borejda Xhyheri, Olivia Manfrini, Massimiliano Mazzolini et.al. Heart rate variability to day. *Prog Cardiovasc Dis*. Nov-Dec 2012;55(3):321-31.
75. Aparecida Maria Catai, Carlos Marceio Pastre, Moacir Fernandes de Godoy et. al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J of Phys Ther*. 2020 Mar-Apr; 24(2): 91-102.
76. David Hernando, Surya Roca , Jorge Sancho et.al. Validation of the Apple Watch for Heart Rate Variability Measurements during Relax and Mental Stress in Healthy Subjects. *Journal ListSensors (Basel)* 2018;Volume 18(8)Aug.
77. Michael E. Cain, MD, Chair Jeffrey L. Anderson, MD et al. Signal-Averaged Electrocardiography. *JACC* 1996; 27:238-49.
78. Julian Koenig, Julian F. Thayer. Sex differences in healthy human heart rate variability. A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Vol 64, May 2016;288-310.
79. Leigh Ann Hutchinson M.D., Jonathan S. Steinberg M.D et al. Multivariate Risk Analysis Using P Wave Signal-Averaged ECG and Clinical Variables. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1996;1:133–140.
80. Hayley A. Young and David Benton. Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health? *Behavioural Pharmacology* 2018;29:140–151.
81. Junichiro Hayano and Emi Yuda. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. Hayano and Yuda *Journal of Physiological Anthropology*.
<https://doi.org/10.1186/s40101-019-0193-2>. 2019;38:3.
82. Luigina Guastia, Cinzia Simonia, Luca Mainardi et.al. Global link between heart rate and blood pressure oscillations at rest and during mental arousal in normotensive and hypertensive subjects. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 120, 2005;80 – 87.

83. Awassi Yophiwa Ngomane, Bianca Fernandes, Guilherme Veiga Guimarães et.al. Hypotensive Effect of Heated Water-based Exercise in Older Individuals with Hypertension. *Int J Sports Med* 2019;40(04): 283-291.
84. Robert M. Gifford, Christopher J. Boos, Rebecca M. Reynolds et.al. Recovery time and heart rate variability following extreme endurance exercise in healthy women. *Physiol Rep.* 2018 Nov;6(21): e13905.
85. Hautala, A., M. P. Tulppo, T. H. M€akikallio, et al. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin. Physiol*, 2001;21:238–245.
86. Haddad, H., P. B. Laursen, S. Ahmaidi, et.al. Nocturnal heart rate variability following supramaximal intermittent exercise. *Int. J. Sports Physiol Perform*, 2009;4:435–447.
87. Buchheit, M., Y. Papelier, P. B. Laursen, and S. Ahmaidi et al. Noninvasive assessment of cardiac parasympathetic function: postexercise heart rate recovery or heart rate variability? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293:H8–H10.
88. Bellenger, C. R., J. T. Fuller, R. L. Thomson, K. Davison, E. Y. Robertson, and J. D. Buckley. Monitoring athletic training status through autonomic heart rate regulation: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2016;46:1461– 1486.
89. Scott Michael, Ollie Jay, Kenneth S. Graham et.al. Higher exercise intensity delays postexercise recovery of impedance-derived cardiac sympathetic activity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0049>. 2017, 31 May.
90. Jamie Stanley, Jonathan M. Peake & Martin Buchheit. Cardiac Parasympathetic Reactivation Following Exercise: Implications for Training Prescription. *Sports Medicine* 2013;vol 43, 1259-1277.
91. Christoph Schneider, Thimo Wiewelhove, Christian Raeder et.al. Heart Rate Variability Monitoring During Strength and High-Intensity Interval Training Overload Microcycles, doi: 10.3389/fphys.2019.00582. *Front. Physiol* 2019.
92. Sidra Masroor, PoojaBhati, ShaliniVerma et.al. Heart Rate Variability following Combined Aerobic and Resistance Training in Sedentary Hypertensive Women: A Randomised Control Trial *Indian Heart J.* 2018 Dec; 70(Suppl 3): S28–S35.
93. Jamie M. O'Driscoll, Claire Boucher, Meliz Vilda et.al. Continuous cardiac autonomic and haemodynamic responses to isometric exercise in females. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04525-z>. *Eur J Appl Physiol* 2020.
94. Robert H. Fagarda, Katarzyna Stolarzb, Tatiana Kuznetsova et.al. Sympathetic activity, as assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white coat, masked and sustained hypertension versus true normotensio. *Journal of Hypertension* 2007;25:2280–2285.
95. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381 – 1395.

96. Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA et.al. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: Potential mechanisms and future directions. *Sport Med.* 2014;44(3):345–56.
97. Giovanni Minarini. Root Mean Square of the Successive Differences as Marker of the Parasympathetic System and Difference in the Outcome after ANS Stimulation. DOI: 10.5772/intechopen.89827. Published: 2020, February 7th.