

Kardiyovasküler Sistem ve Egzersiz

Cardiovascular System and Exercise

Mehmet Uzun¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Sultan Abdülhamid EAÜH Kardiyoloji Servisi, İstanbul.

ÖZET

Kardiyovasküler sistem, egzersiz sırasında yaşadığı birçok uyum tepkisi ile anahtar rol oynamaktadır. Egzersize verilen tepkiler akut ve kronik olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Akut değişiklikler egzersiz sırasında oluşan değişiklikler iken, kronik değişiklikler, bu akut değişikliklerin vücuda oluşturduğu yükü azaltmaya yönelik uzun dönem değişiklikleridir. Egzersiz, kalp ve damarların yaşadığı bu değişime, neden olduğu yararlı etkileri ile yanıt verir. Bu yazıda bu değişimler ele alınacaktır.

Anahtar sözcükler: Egzersiz; kalp; damar; kardiyovasküler sistem.

ABSTRACT

Cardiovascular system, with its many adaptive responses, plays a key role during exercise. The responses to exercise can be reviewed under two titles as acute or chronic. The acute changes are the changes occurred during the exercise while the chronic changes are the long-term changes occurred for compensation of the acute changes. The exercise responses to the changes experiences by the heart and vessels by its benefits on them. In this paper, these changes will be discussed.

Key words: Exercise; heart; vessel; cardiovascular system.

GİRİŞ

Kardiyovasküler sistemin temel görevi başta oksijen olmak üzere dokuların ihtiyacı olan maddeleri o dokulara ulaştırmak, dokularda oluşan başta karbondioksit olmak üzere atık maddeleri ise o dokudan uzaklaştırmaktır. Egzersiz, temel olarak kasların aktivitelerini büyük oranda artırmasıyla karakterize bir faaliyettir. Bu nedenle, kardiyovasküler sistemin egzersiz sırasında temel görevi çizgili kas dokusunun artan oksijen ihtiyacının karşılanmasına yönelik değişiklikler yapmak, yani, çizgili kas dokusuna gerçekleşen kan akımını artırmaktır. Bu amaçla kardiyovasküler

systemde akut değişiklikler olur. Öte yandan akut değişiklikler sistem için yorucudur ve uzun süreli egzersizlerde, egzersiz kadar uzun sürdürülemez. Egzersiz alışkanlık haline getirilirse, bu akut değişiklikleri daha ekonomik yapabilmek üzere uyumsal değişiklikler gerçekleşir. Bu nedenle bu yazıda da kardiyovasküler sistemin egzersiz yanıtı akut, yani egzersiz sırasında gerçekleşen değişiklikler ve kronik, yani alışkanlık haline gelen egzersize yanıt olarak gelişen adaptif değişiklikler biçiminde iki alt başlık altında söz edilecektir. Yazının başlangıcında ise egzersizin özellikle kronik etkilerini açıklayıcı moleküler etkilere değinilecektir.

Geliş tarihi: 06.10.2016 Kabul tarihi: 23.12.2016

Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Mehmet Uzun

Yazışma adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Sultan Abdülhamid EAÜH Kardiyoloji Servisi Üsküdar, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0 216 5422020-3453 E-posta: muzun1@icloud.com

Akut Değişiklikler

Egzersiz başlanmasıyla birlikte vücutta şu değişiklikler olur:

1. Egzersizin başında, hatta daha başlamadan hemen önce, adrenalin ve noradrenalin salgısı artar.
2. Vagal aktivite azalır.
3. Oksijen kullanımı artar.
4. Karbondioksit üretimi artar.
5. Egzersizin ilerleyen dönemlerinde, yani anaerobik evrede, laktat birikimi olur.
6. Kan pH'sı artar.
7. Vücuttaki enerji depoları, özellikle, glikojen depoları hızla azalır.
8. Reaktif oksijen radikalleri artar.

Bu değişiklikler sonucunda: (1) aktif kaslarda metabolik gereksinim artar ve bunu karşılamak için daha fazla kan akımına ihtiyaç duyarlar, (2) kasların enerji kullanmasıyla ısı ortaya çıkar ve vücut bu ısıyı dışarıya atmak zorundadır, (3) beyin ve kalbe kan akımı artar.^[1] Kardiyovasküler sistem bu değişikliklere göre ayarlama yapmak zorundadır. Bu ayarlama şu parametreler üzerinden olur:

1. Kalp hızı
2. Atım volümü
3. Kalp debisi
4. Kan basıncı
5. Oksijen tüketimi

-Kalp hızı

Kalp hızı, egzersize başlamadan önce artmaya başlar. Birey beyninde egzersiz yapacağına dair algı oluşturduğunda **beklentisel refleks** ile kalp hızını artırır ve egzersize hazırlık yapmış olur.

Kalp hızı yanıtını belirleyen etmenler şunlardır:^[1]

1. Yaş
2. Aktivitenin tipi
3. Vücut pozisyonu
4. Fitness
5. Kalp hastalığı varlığı
6. Kullanılan ilaçlar
7. Kan hacmi
8. Çevre
9. Egzersizin şiddeti

Yaş arttıkça kalp hızı yanıtı azalır, maksimal kalp hızı azalır. Aerobik egzersizlerde kalp hızı yanıtı daha

fazladır. Statik ve direnç egzersizlerinde de kalp hızı artar, ancak daha yavaş artış gösterir. Egzersiz başladıktan sonra, kalp hızı, egzersizin şiddeti ile orantılı olarak artış gösterir. Öyle ki, birçok egzersiz reçetesinde egzersiz şiddeti kalp hızı cinsinden ifade edilir. Öte yandan, egzersize yanıt olarak gelişen kalp hızı artışının bir sınırı vardır. Bu artışı belirlemenin en iyi yolu maksimal egzersiz testi yapmaktır. Artan egzersiz şiddetine rağmen artış göstermeyen kalp hızı maksimal kalp hızıdır. Genellikle "220-yaş" formülü ile hesaplanır ancak bu hesaplamanın hata payı vardır. Kalp hızı aerobik egzersizlerde egzersizle orantılı olarak maksimal kalp hızına kadar artarken, statik egzersizde bu artış daha azdır. Direnç egzersizlerinde kalp hızı artışı tekrar sayısı ile orantılıdır.

-Atım Volümü

Kalbin tek vuruca vücuda gönderdiği kan miktarıdır. Atım volümü diyastolik ve sistolik sol ventrikül volümleri arasındaki fark olarak hesaplanır. Bununla birlikte bu hesaplamanın mitral yetersizliği, aort yetersizliği, arteriyovenöz şantlar gibi durumlarda yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır. Egzersiz sırasında atım volümü maksimal miktarın %60'ına kadar artış gösterir. Bu artış üç yolla olur:

1. Önyük artar,
2. Artyük azalır,
3. Kontraktilite artar.
4. Ventriküllerin gerilebilirliği artar.

Önyük artışının temel nedeni artan kas hareketleri ve sempatik sistemin aktivasyonunun neden olduğu venokonstriksiyonun venöz dönüşü artırmasıdır. Artan venöz dönüş her iki ventrikülde diyastol sonu volümde artışa neden olur. Öte yandan artan kontraktilite ve azalan artyük sonucu sol ventrikül sistol sonu volümde azalma olur. Diyastol sonu volümde atma ve sistol sonu volümde azalma, bu ikisinin farkı olan atım volümünde artmaya neden olur. Bununla birlikte, egzersizin başlangıcında atım volümündeki artışa diyastol sonu volümdeki artışın etkisi sistol sonu volümdeki azalmadan daha fazla iken, artan egzersizle birlikte sistol sonu volümde azalmanın etkisi daha belirgin hale gelir.

Egzersiz sırasında dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta vücut ısısındaki artıştır. Artan vücut ısısını dengelemek için deriye olan kan akımında artış sağlanır, terleme mekanizmaları aktive edilir. Terleme ile vücutta sıvı kaybı olur. Oluşan sıvı kaybı, uzun süren egzersiz sırasında kan volümünü azaltarak önyükte azalmaya ve sonuçta atım volümünde azalmaya ya da artan egzersizi

karşılayamayacak derecede artmasına neden olabilir. Sonuç erken yorulmadır. Bu nedenle egzersiz sırasında kaybedilen sıvının tamamlanması, atım volümü artışını sürdürebilmek için çok önemlidir.

Art yükün azalması adrenerjik beta reseptörlerin uyarılmasına ve kaslarda oluşan metabolitlerin yerel etkilerine bağlıdır. Periferik dirençteki azalma artan egzersiz şiddetiyle eğrisel bir ilişki sergiler. Başlangıçta daha belirgin iken, artan işyükü ile birlikte azalma daha az hale gelir.

Kontraktilite ise kalpteki beta reseptörlerin uyarılması yanında artan önyükün Frank-Starling mekanizması üzerinde yaptığı etki sonucudur.^[2] Kontraktiliteyi derecelendirmede en fazla kullanılan parametre ejeksiyon fraksiyonudur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu şu formülle hesaplanır:

$$LVEF = \frac{(\text{Sol ventrikül diyastol sonu volüm}) - (\text{Sol ventrikül sistol sonu volüm})}{(\text{Sol ventrikül diyastol sonu volüm})}$$

Egzersizle birlikte diyastol sonu volümün artması ve sistol sonu volümün azalmasının net etkisi, ejeksiyon fraksiyonda artmadır. Egzersiz sırasında atım volümü 1,5-2 kat artabilir. Artış, zindeliği iyi bireylerde daha yüksektir. Atım volümündeki artışın da bir üst sınırı vardır. Bu sınıra aerobik egzersizlerde daha çabuk ulaşılır. Statik egzersizlerde başlangıçta artış olmazken, yüksek iş yüklerinde azalma dahi görülebilir. Bununla birlikte, statik egzersiz sonlandırıldığında tepkisel bir artış olur. Direnç egzersizlerinde artış az ya da yoktur.^[3]

-Kalp debisi

Kalp debisi, atım volümü ile kalp hızının çarpımına eşittir. Egzersiz sırasında hem kalp hızı hem de atım volümü arttığı için kalp debisi de artar. Aerobik egzersiz sırasında kalp debisindeki artış egzersiz şiddetiyle orantılıdır ve plato yapana dek artış olur. Artış miktarı kalp hızı ve atım volümünü etkileyen etmenlerden etkilenir. Elit atletlerde 25 litreye kadar çıkabilir. Artış miktarı aerobik egzersizde daha fazla iken statik ve rezistif egzersizlerde orta dereceli artış olur.^[3]

-Kan basıncı

Sistolik kan basıncı: Arteriyal kan basıncını belirleyen ana etmenler kalp debisi ve total

periferik dirençtir. Egzersiz sırasında, özellikle aerobik egzersiz sırasında periferik direnç azalır. Periferik direncin azalmasından beta reseptörlerin uyarılmasına bağlı vazodilatasyon ve prekapiller sifinkterlerin açılması sorumludur.

Özellikle aerobik egzersiz sırasında periferik direnç azalmasına karşın sistolik kan basıncında artış olur. Artışın nedeni atım volümündeki artmadır. Atım volümünün plato yapmasıyla sistolik kan basıncı da plato yapar. Egzersiz sırasında sistolik kan basıncının 220 mmHg'yi geçmemesi beklenir. Bu değerlerin üzerine çıktığında egzersiz sonlandırılmalıdır.

Statik egzersizler sırasında da sistolik kan basıncı yükselir ancak mekanizması aerobik egzersizden farklıdır. Bu tip egzersizlerde sistolik kan basıncı ve atım volümü artışından çok periferik direnç artışı sorumludur. Direnç egzersizleri sırasında ise değişmez ya da bir miktar azalabilir.^[4]

Diyastolik kan basıncı: Aerobik egzersiz sırasında periferik direncin azalmasıyla bir miktar azalabilir ya da sabit kalabilir. Statik egzersizlerde ise artış olur. Direnç egzersizlerinde değişmez, bir miktar artabilir, ya da azalabilir.

Ortalama arter basıncı: Ortalama arter basıncı sistolik ve diyastolik kan basınçlarından hesaplandığı için değişimler bu iki parametredeki değişimlerle ilişkilidir. Her egzersiz tipinde ortalama kan basıncı artar.

-Oksijen Tüketimi

Egzersizin vücut üzerindeki birincil etkisi oksijen ihtiyacını artırmasıdır. Artan oksijen ihtiyacı asıl olarak kalp debisindeki artışla karşılanır. O nedenle kalp debisindeki değişikliklerle oksijen tüketimindeki değişiklikler özellikle aerobik egzersiz boyunca benzer seyredir. Bununla birlikte, oksijen tüketimini kolaylaştıran başka değişiklikler de olur; bunların başında hemoglobinin dokularda oksijene olan afinitesinde azalma gelir. Hemoglobinin oksijen içeriğinde azalma arteriyovenöz oksijen farkında azalmaya neden olur; öyle ki normalde 100 ml'de 5 ml iken egzersizle birlikte 15-16 ml'ye kadar çıkar.^[5] Aerobik eşik aşıldıktan sonra anaerobik solunumun başladığı egzersiz düzeyinde oksijen kullanımının toplam enerji üretimindeki payı azalır. Bu nedenle kalp debisi ile oksijen tüketim eğrilerinde ayrılma başlar.

Kronik Değişiklikler

Egzersize akut olarak gelişen değişiklikler uzun dönemde kalp ve damar sistemine yük oluşturmaya başlar. Günler, haftalar ya da aylar süren düzenli egzersiz sırasında bu yükü taşımak kalp ve damarlar için zorlaşır. Bu yükü azaltmak ve patolojik değişikliklerin önüne geçmek için kalpte ve damarlarda çeşitli adaptif değişiklikler olur. Oluşan adaptif değişikliklerin altında egzersizin neden olduğu moleküler değişiklikler yatar. Bu değişikliklerden bazıları aşağıda sunulmuştur:^[6]

1. Egzersiz sırasında salınan noradrenalin/adrenalin oranı azalır.
2. Antioksidan seviyesinde artma
3. Proinflamatuvar adipokinlerde azalma
4. Isı-şok proteini (Heat-shock-protein) ekspresyonunda artma
5. Endoplazmik retikulum stres proteinlerinde artma
6. Mitokondrial adaptasyon
7. Sarkolemmal K_{ATP} kanallarının aktivasyonunda artma
8. Mitokondrial K_{ATP} kanallarının aktivasyonunda artma
9. Siklooksijenaz II ve uyarılabilir nitrik oksit sentetaz aktivasyonu
10. Vasküler endotelial nitrik oksit sentetaz aktivasyonu
11. Süperoksit dismutaz ekspresyonunda artış
12. Endotelin-I konsantrasyonunda azalma
13. Endotelial progenitor hücre mobilizasyonunda artma
14. C-reaktif proteinde kısa dönemde artma, uzun dönemde azalma

Yukarıda sayılan moleküler değişikliklerle birlikte gelişecek adaptif değişiklikler bazı etmenlere bağlıdır:

1. Eğitimin tipi
2. Genetik
3. Çevresel etmenler
4. Fitness durumu
5. Cinsiyet
6. Yaş

İstirahat kalp hızı: Düzenli egzersiz istirahat kalp hızını azaltır. Muhtemel nedeni atım volümünün artmasıdır. Öte yandan maksimal kalp hızı yani egzersizle ulaşılan maksimum kalp hızı değişmez.

Kalp debisi: İstirahatte kalp debisi değişmez ancak maksimal egzersiz sırasındaki kalp debisi artar.

Bunun nedeni atım volümü arttığı halde maksimal kalp hızının aynı kalmasıdır.

Kalp hipertrofisi: Aerobik egzersiz kalpte eksantrik hipertrofiye neden olur ve kalbin diyastol sonu volümü artar. Diyastol sonu volüm egzersiz sırasında periferik venöz dönüşün artmasından dolayı iken istirahatte kalp hızının azalması ve diyastolün uzaması ve diyastolik doluşun artmasıdır. Eksantrik hipertrofinin nedeni kalpteki kasılma liflerinin uzunluklarının artmasıdır. Artan diyastol sonu volüm atım volümünün artmasına neden olur.^[7] Atım volümünün artmasına neden olan bir diğer etmen artan gerilimin nedeni olduğu kontraktilite artışıdır (Frank-Starling yasası).^[8] Bununla birlikte istirahatte ve olağan şiddette egzersiz sırasında kalp debisi artmaz, çünkü kalp hızı aynı oranda azalarak kalp debisinin aynı kalmasını sağlar. Kalp hızının azalması, kalbin egzersiz sırasında daha ekonomik çalışmasını sağlar. Egzersize yanıt olarak gelişen eksantrik hipertrofi yalnızca sol ventrikülde değil sağ ventrikülde de gelişir.^[9]

Direnç egzersizlerinde önyükten çok artyük artar. Bu nedenle kalpte sistolik stres artışı olur. Sistolik stres ise konsantrik hipertrofiye yol açar. Bu nedenle izometrik kasılmaların egemen olduğu direnç egzersizlerinde konsantrik hipertrofi daha sıktır.^[10]

Kontraktilite artışı: Kontraktiliteyi artıran temel etmenler kalbin kasılma gücü, önyük ve artyüktür. Gerek eksantrik gerekse konsantrik hipertrofi kontraktiliteyi artırır. Önyük artışı ventrikül gerilimini artırarak ve Frank-Starlin mekanizması ile kontraktiliteyi artırır. Bununla birlikte egzersizle oluşan adaptif kontraktilite artışının temel nedeni ise artyükün azalmasıdır.^[10]

Periferik direncin azalmasında kronik dönemde kan basıncının hipertansif bireylerde daha belirgin olmak üzere azalmasıdır. Bunun yanında bir diğer etmen iskelet kaslarının kılcal damarlarındaki değişikliklerdir. Uzun süreli egzersiz iskelet kaslarında kılcal damarların sayısını da artırır. Bu artışın sonucunda iskelet kaslarında kan akımı artar,^[10] periferik direnç azalır, kalbin kontraktil kapasitesi artar.^[5]

Arteryal yeniden şekillenme: Düzenli egzersiz yapanlarda direnç ve konduit arterlerin çapı artar. Bu artışta endotel fonksiyonlarının iyileşmesi ve lokal endotel kayma gerilimi (shear stres) rol oynamaktadır.^[11] Arter çapında artış periferik direnci azaltarak kan basıncının düşmesine yardımcı olur. Olumlu yeniden şekillenme (1) daha

önce fonksiyonları bozuk damarlarda daha belirgindir; (2) sistemiktir, yani egzersizi yapan vücut bölümünün dışındaki arterlerde de görülür; (3) egzersizin kardiyak risk etmenlerinden bağımsızdır.^[12]

Kalpte kapiller damar yapısının artışı: Düzenli egzersiz kalpteki kılcal damarların sayısını artırır. Bunun sonucu koroner kanlanma artar, iskemiyeye direnç artar. ^[13]

Kolesterol: Düzenli egzersiz LDL-kolesterolü azaltırken, HDL-kolesterolü artırır. Bu değişim ateroskleroz gelişimindeki azalmayı kısmen açıklar.^[13]

Kan: Egzersizle birlikte kan volümü ve hemoglobin miktarı artar. Hemoglobin miktarı artarken plazma volümündeki artış nedeniyle Hemoglobin konsantrasyonu değişmez hatta bir miktar azalabilir.^[13]

Kalp ve Damar Hastalıklarına Uzun Dönem Etkiler

Egzersizin kalp hastalıklarına uzun dönemde olumlu etkiler gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu bölümde başlıca kalp ve damar hastalıklarına etkilerden söz edilecektir.

Ateroskleroz: Son yarım yüzyılda yapılan çalışmalarda fiziksel olarak aktif bireylerde koroner arter hastalıklarının daha az görüldüğü belirlenmiştir.^[13] Egzersiz ve fiziksel aktivitenin aterosklerozu azaltıcı ve geciktirici etkisi bu sonuçta temel etken gibi görünmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, bu ilişkinin egzersiz ve fiziksel aktivite miktarı ile orantılı olduğunu da göstermektedir.^[14] Yapılan çalışmalarda egzersiz ve fiziksel aktivitenin tip II diyabeti ^[15], obesiteyi ^[16], depresyonu azalttığı ^[17], kan basıncı kontrolünü kolaylaştırdığı^[18], sigara içimini ve içenlerde sigaranın olumsuz etkilerini azalttığı^[19], hiperlipidemi üzerine olumlu etkilerinin olduğu^[20] belirlenmiştir. Egzersizin ateroskleroz üzerine etkileri yalnızca risk faktörleri üzerindeki etkilerinden değil aynı zamanda yukarıda sözü edilen endotelial fonksiyonlar üzerindeki etkilerinden de kaynaklanır.

Koroner arter hastalığı: Egzersizin koroner arter hastalığında hastaneye yatış, majör kardiyovasküler hastalık ve mortalite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Her ne kadar tüm çalışmalarda yarar gösterilememiş olsa da ağırlıklı

olarak yararlı olduğu, en azından zararlı olmadığı sonucuna varılmaktadır.^[14] Amerikan Kalp Derneği akut koroner sendromlardan sonra egzersiz ağırlıklı rehabilitasyon programlarını önermektedir.^[21]

Periferik arter hastalığı: Periferik arter hastalığı olanlarda artan miktarlarda fiziksel aktivite kladikasyonun (topallamanın) azaltılmasında ve yürüyüş mesafesinin artırılmasında birincil tedavi yöntemlerinden biridir, öyle ki, egzersiz birçok farmakolojik ajandan ve bazı çalışmalarda cerrahi yöntemlerden daha iyi sonuç vermektedir.^[14,22]

Hipertansiyon: Egzersiz, neden olduğu nörohormonal, vasküler ve yapısal değişiklikler sayesinde gerek normal gerekse hipertansif bireylerde kan basıncının düşmesini sağlar. Kan basıncını düşürücü etkisi hipertansif bireylerde daha belirgindir.^[14,18] Hipertansif ya da normotansif hastalarda egzersize artmış hipertansif yanıt, ileride hipertansiyon gelişeceğinin ya da hipertansif hastalarda artmış kardiyovasküler riskin de habercisi olabilir.^[17]

Kalp yetersizliği: Gerek Avrupa Kalp Derneği^[23] gerekse Amerikan Kalp Derneği^[24], rehabilitasyon faaliyetleri kapsamında egzersiz tedavisini kalp yetersizlikli hastalara önermektedirler. Egzersiz eğitimi kalp yetersizlikli hastalarda egzersiz intoleransını azaltır, yaşam kalitesini artırır, hastaneye yatışları azaltır. Mortalite üzerine ılımlı bir etkisi vardır. Yararlı etkileri sistolik fonksiyonların korunduğu kalp yetersizlikli hastalarda da vardır.^[25]

SONUÇ

Egzersiz sırasında artan ihtiyaçlara yanıt vermede birincil derecede uyum sağlayan sistem kardiyovasküler sistemdir. Gerek kalp gerekse damarlar egzersize çeşitli yollarla yanıt verirler. Uzun dönemde sağladığı kardiyovasküler yararlar, egzersizin, kardiyovasküler sistemin bu çabasını takdir ettiği şekilde yorumlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Myers JN. Essentials of cardiopulmonary exercise testing. 10th Ed. Human Kinetics Publishing; 1996.p.1-36
2. McArdle WD, Katch FI and Katch VL. (2000) Essentials of Exercise Physiology: 2nd Edition

- Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
3. Plowman SA, Smith DL. Cardiovascular responses to exercise. Chapter 13. In Plowman SA, Smith DL, Exercise Physiology for Health, Fitness and Performance. 2nd Ed. Philadelphia: Walters-Kluver Publishing; 2013.p.351-382.
 4. O'Connor, PJ, Bryant CX, Veltri JP, Gebhardt SM. State anxiety and ambulatory blood pressure following resistance exercise in females. *Med. Sci. Sports Exerc* 1993;25:516-521.
 5. Manley AF. Physical Activity and Health: A report of the surgeon general. Chapter 3: Physiologic responses and long-term adaptations to exercise. Darby, USA: Diane Publishing; 1996.p.61-80
 6. Golbidi S, Laher I. Exercise and the Cardiovascular System. *Cardiology Research and Practice* 2012;1-15. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/210852>
 7. Green HJ, Joner LI, Painter DC. Effects of short term training on cardiac function during prolonged exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1990;22:488-493
 8. George KP, Wolfe LA, Burgraff GW. The athletic heart syndrome: a critical review. *Sports Medicine* 1991;11:300-331.
 9. Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, et al. Athletes heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1856-63.
 10. Trjung RI. Muscle adaptations to aerobic training. *Sports Science Exchange* 1995;8:1-4.
 11. Prior BM, Lloyd PG, Yang HT, et al. Exercise-induced vascular remodeling. *Exerc Sports Sci Rev* 2003; 31:26-33.
 12. Green DJ, Naylor LH, George K. Cardiac and vascular adaptations to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(6):677-684. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mco.0000247473.49284.e3>
 13. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, et al. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987;8:253-287.
 14. Thompson PD, Buchner D, Pina I, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Statement from the council on clinical cardiology (Subcommittee on exercise, rehabilitation, and prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-3116.
 15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al, for the Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
 16. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*, 2001;21:323-341.
 17. Pollock KM. Exercise in treating depression: broadening the psychotherapist's role. *J Clin Psychol* 2001;57:1289-1300
 18. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA Ray CA. (On behalf of American College of Sports Medicine). Exercise and Hypertension. *Medicine and Science in Sports Medicine* 2004;36:533-53. <http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000115224.88514.3A>
 19. Hassandra, M., Goudas, M. and Theodorakis, Y. Exercise and Smoking: A Literature Overview. *Health* 2015;7:1477-1491. <http://dx.doi.org/10.1249/10.4236/health.2015.711162>
 20. Kelly RB. Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. *Am Fam Physician* 2010;81(9):1097-1102
 21. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2016;37(3):267-315. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320ehv320>
 22. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995;274:975-980.
 23. Ponitowski P, Voors AA, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
 24. Nancy CW, Bozkurt B, Jessup M, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-e327. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8807>
 25. Edelmann F, Gelbrich G, Du'ngen H-D, Fro'hling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, To'pper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Lo'ffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity. and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780-1791. <https://doi.org/10.1161/10.1016/j.jacc.2011.06.054>