

Egzersiz testine kan basıncı yanıtı

Blood pressure response to treadmill exercise testing

Dr. Atila Bitigen, Dr. Erdem Türkyılmaz, Dr. Nihal Özdemir

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Muayenehanede tansiyon ölçümü hipertansiyon tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Ancak, beyaz önlük hipertansiyonu nedeniyle bu yöntem zaman zaman yanlış tedavi seçeneklerine yönlendirebilir. Egzersiz EKG testi, muayenehanede tansiyon ölçümü ile kıyaslandığında, özellikle hedef organ hasarı gelişimini göstermede daha değerli bulunmuştur. Efor testi, standart efor kapasitesi ve iskemi değerlendirmesine ek olarak, efora tansiyon yanıtı açısından da önemlidir. Hipertansif hastalarda olduğu gibi normotansif hastalarda da endotel disfonksiyonunun dolaylı olarak değerlendirilmesinde ve gelecekte hipertansiyon gelişimi ile kan basıncı yanıtı arasındaki ilişkinin belirlenmesinde egzersiz EKG testinin kullanılabilirliği araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kan basıncı; egzersiz testi; kalp hızı; hipertansiyon.

Measurement of blood pressure in the clinic is the most frequent method in the detection of hypertension. However, this method may at times lead to inappropriate treatment options due to the occurrence of white coat hypertension. Compared to the office blood pressure measurements, the effort test has been shown to be more valuable especially in showing the target organ damage. In addition to its value in evaluating effort capacity and ischemia, it is also important in delineating the blood pressure response. Further research is warranted to validate its value in the indirect evaluation of endothelial dysfunction in both normotensive and hypertensive individuals and to understand the relationship between the development of hypertension and blood pressure response.

Key words: Blood pressure; exercise test; heart rate; hypertension.

Dünyada yaklaşık bir milyar hipertansiyon hastasının bulunması,^[1] dünya nüfusu yaş ortalamasının artmasıyla hipertansiyon sıklığının da giderek artacak olması, hem ekonomik hem de sosyal olarak hastalığın ne derecede büyük bir tehdit oluşturduğunun en açık göstergeleridir. Framingham kalp çalışmasından elde edilen veriler, 55 yaşında normotansif olan bireylerde 85 yaşına kadar hipertansiyon gelişme riskinin %90 olduğunu göstermiştir.^[2] Bu bulgu, çağdaş dünya insanı için hipertansiyonun neredeyse kaçınılmaz bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Hipertansiyon sıklığının artması doğal olarak beraberinde iskemik kalp hastalıkları, kronik kalp yetersizliği, ritim bozuklukları, periferik arter hastalıkları, retinopati, kronik renal parenkimal hastalıklar ve inme sıklığının artışı getirecektir. Arteriyel tansiyonda 115/75 mmHg sınırından itibaren

her 20/10 mmHg'lik artış kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır.^[1]

Egzersiz testi

Egzersiz EKG testi, özellikle iskemik kalp hastalıklarının tanısında ve kalp kapak hastalıkları, miyokard hastalıkları, aritmiler gibi birçok hastalık grubunda prognostik değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır.^[3] Kolay değerlendirilebilmesi ve maliyetinin düşük olması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulan egzersiz testinin, standart ST segmenti ve efor kapasitesinin değerlendirilmesi yanı sıra son yıllarda, bazı hastalıkların hem fizyopatogenez hem de tedavi zamanlaması ve seçenekleri hakkında fikir vermesi nedeniyle klinik kullanım alanı genişlemiştir. Özellikle hipertansiyon konusunda ya-

Geliş tarihi: 11.04.2006 Kabul tarihi: 30.05.2006

Yazışma adresi: Dr. Atila Bitigen, TRT - Marmara Sitesi, E-Blok, Kat: 1, No: 10, Ulus 80840 Beşiktaş, İstanbul.
Tel: 0212 - 260 34 62 Faks: 0216- 459 40 41 e-posta: bitigen@yahoo.com

pılan egzersiz EKG çalışmaları, hastalığın başlangıcı, seyri ve yaygın endotel hastalığının klinik öncesi dönemde belirlenmesi konusunda bilgilerimizin artmasına yardımcı olmuştur.^[4]

Muayenehanede kan basıncı ölçümü hipertansiyon tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Ancak, bu yöntem beyaz önlük hipertansiyonu nedeniyle zaman zaman tedavi seçeneklerinin ve hedeflerinin yanlış ayarlanmasına neden olacak kadar yanlış-yüksek sonuçlar vermektedir.^[5] Ayrıca, bu tanı yöntemiyle gün içerisinde fizyolojik olarak meydana gelen kan basıncı değişiklikleri tam olarak değerlendirilememektedir. Bu aksaklıkları ortadan kaldırmak amacıyla ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılarak daha doğru bilgiler elde edilebilmekte ve hastalar hedef organ hasarı ve uygulanacak tedavi açısından daha doğru bir şekilde değerlendirilebilmektedir.^[5] Eforla oluşan hipertansif yanıt, ofiste kan basıncı ölçümü ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile kıyaslandığında, özellikle hedef organ hasarı gelişimini göstermede daha değerli bulunmuştur.^[6-9] Öte yandan, beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalarda egzersizle hipertansif yanıt oluşma sıklığı normal nüfustan daha fazladır.^[10] Klinik seyir açısından bakıldığında, normotansif dönemlerde bile hipertansiyona zemin hazırlayan fizyopatolojik değişiklikler meydana geldiği ve komplikasyonların başladığı gösterilmiştir.^[11] Bu nedenle, Amerikan Hipertansiyon Komitesi'nin (JNC) 7. raporunda, bir önceki rapordan farklı olarak, 120-139/80-89 mmHg arasındaki kan basınçları hipertansiyon öncesi durum olarak sınıflandırılmış ve başka hastalığı olmayan kişilere yaşam tarzı değişiklikleri önerilirken, diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı olanlara ek ilaç tedavisi önerilmiştir.^[11]

Arteriyel kan basıncında gün içinde meydana gelen değişikliklerin anlık kaydedilmesi bugünkü teknolojiyle olanaksızdır. Bunun yerine dinlenmeyi, fiziksel veya mental stresi ve yeniden toparlanmayı içeren kısa süreli, kolay uygulanabilir ve takip edilebilir bir test olarak efor testinin kullanımı oldukça mantıklı görünmektedir.^[12,13] Efor testi sırasında alınan kan basıncı yanıtıyla ambulatuvar kan basıncı ölçümleri arasında büyük oranda benzerlik saptanmıştır.^[14]

Egzersiz fizyopatolojisi

Toplam vücut ağırlığının %40'ını oluşturan iskelet kası istirahat halinde kardiyak ürünün %15-20'sini almaktadır.^[15] Egzersiz sırasında çalışmakta olan kas grubunun kan akımı artmakta ve kardiyak ürünün %90'a yakını iskelet kasına gitmektedir. Egzersizle iskelet kası kan akımının artışı egzersiz hiperemisi

fenomeni olarak tanımlanır. Bu fenomende ön planda plazmada pH düşmesi, CO₂ yükselmesi, hipoksemi, osmolalite artışı, histamin ve K⁺ iyonu gibi yerel faktörler rol oynamaktadır. Bu lokal faktörler, doğrudan etkilerinin yanında endotelden nitrik oksit (NO) salgısını artırarak da etkili olurlar.^[16,17] Nitrik oksidin egzersiz hiperemisi fenomeninde oynadığı rol tartışmalıdır. Lokal faktörlerin, hiperemi oluşumunda ve devamında daha fazla rol oynadığını savunan görüşlerin^[18,19] yanında, NO'nun daha etkili olduğunu savunan görüşler de vardır.^[20] Hangi yolla olursa olsun, egzersiz hiperemisinin sağlanabilmesi için, sağlam ve normal çalışan bir endotel varlığı en önemli şart gibi görünmektedir. Otonomik regülasyon, bu bağlamda geri planda rol oynamaktadır. Egzersiz sırasında kasılan kasların pompalama etkisiyle, arter ve ven arasında basınç gradiyenti oluşur ve kapillerlerde kan akımı sağlanır. İstirahat halinde ise aynı basınç gradiyenti endotelin-1 gibi vazokonstriksiyon yapan maddelerle sağlanır.^[21] İstirahat halinde, damar tonusunun gevşeme yönündeki en önemli uyarıcı ise NO'dur.^[22] Kan ve vasküler düz kas hücreleri arasında yerleşen endotel hücreleri sürekli olarak *shear* stres, hidrostatik basınç ve pulsatil stres gibi birçok etkiye maruz kalmakta ve bu etkilerle her bir endotel hücresinin şekli bozulmakta, bazal NO salgısı sağlanmaktadır. Egzersizle artan *shear* stres ayrıca prostasiklin salgısını da artırmaktadır. Kısa dönemde kendisini vazodilatasyon şeklinde gösteren bu etkiler, uzun vadede, düzenli egzersiz yaptırılan deney hayvanlarında olduğu gibi, endotel fonksiyonunun düzelmesine ve anjiyogenez artışına neden olmaktadır.^[23]

Hipertansiyon, yukarıda söz edildiği gibi, önce intimal hasara yol açmakta, ilerleyen dönemlerde de vasküler düz kas hipertrofi/hiperplazisine neden olarak periferik vasküler direnç (PVD) artışına yol açmaktadır. Periferik vasküler direnç artışı, hipertansif sürecin neredeyse tek başına belirleyicisidir. Esansiyel ve sekonder hipertansiyon, NO yol ağını etkileyerek çeşitli derecelerde endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.^[24-26] İstirahat halinde damar tonusuna gevşetici yönde etki eden NO, egzersiz sırasında vazodilatör kapasiteyi belirlemektedir. Hipertansif hastalarda yapılan bir egzersiz EKG çalışmasında hastaların bir kısmında abartılı hipertansif yanıt alınırken (SKB>200 mmHg), bir kısmında normal yanıt alınmıştır (SKB<180 mmHg).^[27] Bu bulgu, endotel disfonksiyonunun hipertansif hastalarda bile farklılık gösterdiğini, endotel fonksiyonu ciddi derecede bozulmuş değilse, egzersize vazodilatör yanıtın korunmuş olabileceğini göstermektedir.^[27] Bu grup

hastalarda, *shear* stres artışına bağlı olarak, endotel-den NO salınımı dolayısıyla PVD azalması prensibi korunmuştur. İki hasta grubu kardiyovasküler olaylar açısından değerlendirildiğinde, hipertansif yanıt alınan grubun daha büyük risk altında olduğu ortadadır.

Hipertansif hastalarda olduğu gibi normotansif hastalarda da, endotel disfonksiyonunun dolaylı olarak değerlendirilmesinde ve gelecekte hipertansiyon gelişimi olasılığı ile kan basıncı yanıtı arasındaki ilişkinin belirlenmesinde egzersiz EKG testi kullanılmıştır.^[28-36] Fiziksel stresle gizli hipertansiyonun ortaya çıkarılabileceği bilinmektedir; ancak, bu çalışmalarda en önemli sorunlar, sistolik ve diyastolik kan basınçlarından hangisinin daha değerli olduğu, egzersiz ve toparlanma aşamalarından elde edilen basınç değerlerinin hangisinin daha değerli olduğu; yaş ve cinsiyet değişkenleriyle birlikte değerlendirildiğinde, kan basıncı değişimlerinin ne kadar yol gösterici ve güvenli olduğudur. Ayrıca, bireyin günlük yaşamda düzenli egzersiz yapıp yapmadığı ve antrenman durumu da efora verilecek kan basıncı yanıtını etkileyen önemli faktörlerdir.^[35]

Yapılan çalışmalar, günlük yaşamlarında ağır egzersiz yapan bireylerin maksimal egzersize daha yüksek düzeylerde kan basıncı yanıtı verdiğini göstermiştir.^[37,38] Bireysel faktörler yanı sıra egzersiz sırasında kan basıncı ölçümlerinin nasıl yapılacağı da önem taşımaktadır. Dolaylı (manşonla) sistolik kan basıncı ölçümleriyle, doğrudan (invaziv arteriyel monitörizasyon) ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın,^[39] egzersiz sırasında kas kasılmalarına bağlı olarak PVD'nin artması nedeniyle, özellikle maksimal işyükünde, diyastolik kan basıncının doğrudan ve dolaylı ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır.^[39-41] Bu nedenle, daha az kooperasyon gerektirdiğinden ve bireyin antrenman durumundan daha az etkilendiğinden, submaksimal egzersizde sistolik ve diyastolik kan basınçlarının birlikte değerlendirilmesi daha anlamlı görünmektedir.^[42]

Egzersiz testinde hipertansif yanıtın önemi

Framingham kalp çalışmasında elde edilen verilere göre, egzersize abartılı diyastolik kan basıncı (DKB) yanıtı orta yaş grubunda hem kadın hem erkeklerde hipertansiyon gelişimi için öngördürücü (2-4 kat risk arışı) bulunurken, toparlanma evresinde ise SKB sadece erkekler için öngördürücü bulunmuştur.^[43] Aynı çalışmada, kan basıncının yüksek-normal olduğu hastalarda efora alınan hipertansif yanıt, ileride gelişecek hipertansiyon açısından anlamlı bulun-

muştur. Çalışmanın en önemli özelliği, arteriyel tansiyonun toparlanma evresinin üçüncü dakikasında değerlendirilmeye alınmış olmasıdır. Toparlanma evresinde beklenen fizyolojik yanıt, arteriyel tansiyon ve kalp hızında ani düşmedir; bu yanıt egzersizin sonlanmasıyla sempatik sinir uyarısının azalması ve parasempatik sinir sistemi uyarısının artması sonucu oluşmaktadır.^[44] Toparlanma sırasında bu yanıtın körelmesi otonomik bozukluk sonucu meydana gelmektedir. Aynı bulgu başka çalışmalarda da gösterilmiştir.^[45] Egzersize abartılı tansiyon yanıtı veren normotansif ya da istirahat kan basıncı yüksek-normal olan bireylerde gelecekte hipertansiyon sıklığının arttığı gösterilmiştir.^[42,43] Yaş değişkeni göz önüne alındığında, normotansif bireylerde yaş ilerledikçe efora alınan hipertansif yanıt oranının arttığı gözlenmiştir.^[42,46] Bu bulgu, JNC-7. kılavuzunda belirtilen, yaşla hipertansiyon sıklığının arttığı yönündeki bilgiyle de uyusmaktadır.^[1]

Yaşın ilerlemesiyle, damar duvarında meydana gelen fiziksel değişiklikler sonucu ileti damarlarının kompliyansı azalmaktadır. Bu durum, bir yandan PVD artışına, diğer yandan karotisler ve aorttaki baroreseptörlerin geriliminin azalmasına, ve santral sinir sistemine afferent uyarı çıkışının azalması sonucu sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artışa neden olmaktadır. Bu sempatik tonus artışı, yaşla hipertansiyon gelişiminin yanı sıra, son zamanlarda kardiyovasküler sistem hastalıklarında önemli bir prognostik gösterge olduğu kabul edilen kalp hızı değişkenliğinde azalmaya neden olmaktadır.^[47,48] Bu bulguyu destekleyici olarak, yaş ilerledikçe femoral arter intima/media kalınlığının (İMK), İMK/lümen oranının ve peroneal sinirden mikronörografik olarak sempatik sinir uyarısının %70 oranında arttığı gösterilmiştir.^[49] Bu patofizyolojik veriler, yaş ilerledikçe neden hipertansiyon sıklığının arttığını ve efora daha yüksek oranda hipertansif yanıt alındığını açıklamaktadır.

Otonomik sistem ve endotel disfonksiyonunun yaygınlığı ve invaziv olmayan şekilde değerlendirilmesiyle ilgili olarak, Rozanski ve ark.nın^[50] egzersiz-EKG-pletismografi-SPECT çalışması ilgi çekicidir. Bu çalışmaya, bilinen ateroskleroza olan hastalar ve kontrol grubu olarak yaklaşık aynı sayıda normal gözümlü alınmıştır. Deneklerin parmak ucu kan akımları pletismografik olarak değerlendirilmiş, *pulse* dalga amplitüdüleri (PWA) karşılaştırılmıştır. Tüm egzersiz boyunca normal bireylerin %76'sında vazodilatasyon gözlenirken, %24'ünde egzersiz başlangıcında görülen vazodilatasyon, testin ileri evrelerinde artan kalp

hızıyla yerini vazokonstriksiyona bırakmıştır. Aterosklerotik hastaların ise %35'i tüm test boyunca vazokonstriksiyon yanıtı gösterirken, %18'i başlangıçta vazodilatasyon yanıtı göstermişler, daha sonra, normal bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük kalp hızı düzeylerinde tekrar vazokonstriksiyon yanıtı göstermişlerdir. Ayrıca, kontrol grubunda ortalama egzersiz süresi aterosklerotik hasta grubundan daha uzun bulunmuştur. Altgrup analizinde aterosklerotik hasta grubundan vazodilatasyon yanıtı verenlerle vazokonstriksiyon yanıtı verenler karşılaştırılmış, vazodilatasyonlu hastaların daha fazla ACE inhibitörü kullandıkları ve daha fazla işyüküne (MET) karşılık gelen efor sürelerine ulaştıkları görülmüştür. Bu çalışmada parmak ucu PWA düşüşü ile brakial arter kan basıncı arasında ilişki bulunamamıştır.^[50] Ayrıca, kontrol grubuyla aterosklerotik grubun kan basıncı değerlerinin karşılaştırılmasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır. Endotel disfonksiyonu varlığında, damar yataklarının adrenerjik uyarılara karşı daha abartılı yanıt gösterdiği bilinmektedir.^[51,52] Çalışmadan elde edilen bilgiler, koroner ateroskleroza olan hastaların egzersize verdikleri anormal yanıtın, otonomik disfonksiyonun ve büyük oranda yaygın endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi ne derece etkilediğini göstermekte ve bazı tedavi seçeneklerinin klinik yarar yanında egzersiz parametrelerini de olumlu etkilediğini düşündürmektedir.

Laukkanen ve ark.nın^[53] yaptıkları prospektif çalışmada, orta yaşlı erkeklerde efor testinin toparlanma fazında alınan tansiyon yanıtı ile akut miyokard infarktüsü (AMİ) riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Egzersiz sonrası >195 mmHg SKB yanıtı gösteren hastalar, <170 mmHg tansiyon yanıtı gösteren hastalara göre AMİ açısından 1.69 kat daha riskli bulunmuştur. Elde edilen bir diğer önemli veri de, miyokard infarktüsü açısından risk artışının istirahat kan basıncı değişkeni çıkarıldığında da devam etmesidir.^[53] Egzersize tansiyon yanıtı yanı sıra toparlanma evresinde görülen tansiyon yanıtının da koroner arter hastalığını gösterdiğini ortaya koyan başka çalışmalar da bulunmaktadır.^[43,54,55] Japonya'da yapılan bir çalışmada, angina pectorisi olan hastalarda toparlanma evresindeki kan basıncı yükselmesi, ciddi miyokard iskemisi ve çok damar hastalığı ile ilişkili bulunmuştur.^[54] Toparlanma fazında alınan bu hipertansif yanıt, otonomik disfonksiyonun ve vazoreaktivitenin artmış olması yanı sıra, bu grup hastalarda yüksek önyükün toparlanma sırasında devam etmesinden, iskemisi azalmakta olan miyokardan ve buna

bağlı olarak artmış adrenerjik deşarjdan kaynaklanmaktadır. Egzersiz sonrası kalp hızı azalmasının da aynı mekanizmalarla gerçekleşiyor olması olasıdır.^[56] Efora alınan hipertansif yanıtın anlamı sadece kardiyak olaylar açısından değil, aynı zamanda inme riski açısından da araştırılmıştır. Daha önce inme geçirmeyen, koroner arter hastalığı olmayan ve antihipertansif tedavi görmeyen 1026 erkek hastada yapılan bir çalışmada, egzersiz ve toparlanmada alınan yüksek tansiyon yanıtı iskemik olsun olmasın tüm inme türleri açısından riskli bulunmuştur.^[57]

Sonuç

Sonuç olarak, hipertansiyon açısından yüksek riskli bireyler belirlenerek, bu hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin takibinin yanında efora verdikleri kan basıncı yanıtı da izlenmelidir. İlaçla tedavisi konusunda görüş birliği olmamasına karşın, yakın klinik takibe alınan bireylere yaşam tarzı değişiklikleri önerilmesi, efora hipertansif yanıt veren kişilerde de yapılabilir. Hipertansif hastalarda olduğu gibi normotansif hastalarda da, endotel disfonksiyonunun dolaylı olarak değerlendirilmesinde ve gelecekte hipertansiyon gelişimi ile kan basıncı yanıtı arasındaki ilişkinin belirlenmesinde egzersiz EKG testinin kullanılabilirliği araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green La, Izzı JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
2. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel Wb, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-10.
3. Gibbons RJ, Blady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997;96:345-54.
4. Miyai N, Arita M, Morioka I, Miyashita K, Nishio I, Takeda S. Exercise BP response in subjects with high-normal BP: exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with high-normal blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1626-31.
5. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task Force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4:333-41.

6. Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher RD. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Intern Med* 1990;112:161-6.
7. Mahoney LT, Schieken RM, Clarke WR, Lauer RM. Left ventricular mass and exercise responses predict future blood pressure. *The Muscatine Study. Hypertension* 1988;12:206-13.
8. Ren JF, Hakki AH, Kotler MN, Iskandrian AS. Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1224-31.
9. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implications. *J Hypertens Suppl* 1990;8:125-34.
10. Lim PO, MacFadyen RJ, Clarkson PB, MacDonald TM. Impaired exercise tolerance in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1996;124:41-55.
11. Kamarck TW, Eranen J, Jennings JR, Manuck SB, Everson SA, Kaplan GA, et al. Anticipatory blood pressure responses to exercise are associated with left ventricular mass in Finnish men: Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2000; 102:1394-9.
12. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic significance of exercise versus resting blood pressure in hypertensive men. *Hypertension* 1991;17:574-8.
13. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1694-740.
14. Lim PO, Donnan PT, MacDonald TM. How well do office and exercise blood pressures predict sustained hypertension? A Dundee Step Test Study. *J Hum Hypertens* 2000;14:429-33.
15. Caru B, Colombo E, Santoro F, Laporta A, Maslowsky F. Regional flow responses to exercise. *Chest* 1992; 101:223-5.
16. Taddei S, Mattei P, Viridis A, Sudano I, Ghiadoni L, Salvetti A. Effect of potassium on vasodilation to acetylcholine in essential hypertension. *Hypertension* 1994;23: 485-90.
17. Pohl U, Busse R. Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am J Physiol* 1989;256: 1595-600.
18. Endo T, Imaizumi T, Tawaga T, Shiramoto M, Ando S, Takeshita A. Role of nitric oxide in exercise-induced vasodilation of the forearm. *Circulation* 1994; 90:2886-90.
19. Buckwalter JB, Clifford PS. Autonomic control of skeletal muscle blood flow at the onset of exercise. *Am J Physiol* 1999;277:1872-7.
20. Gillian DM, Panza JA, Kilcoyne CM, Waclawiw MA, Casino PR, Quyyumi AA. Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation* 1994;90:2853-8.
21. Maeda S, Miyauchi T, Sakane M, Saito M, Maki S, Goto K, et al. Does endothelin-1 participate in the exercise-induced changes of blood flow distribution of muscles in humans? *J Appl Physiol* 1997;82:1107-11.
22. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997-1000.
23. White FC, Bloor CM, McKirnan MD, Carroll SM. Exercise training in swine promotes growth of arteriolar bed and capillary angiogenesis in heart. *J Appl Physiol* 1998;85:1160-8.
24. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1610-6.
25. Panza JA, Garcia CE, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 1995;91:1732-8.
26. Taddei S, Viridis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993;21:929-33.
27. Tzemos N, Lim PO, Farquharson CA, Struthers AD, MacDonald TM. Dundee Step Test predicts vascular endothelial dysfunction in subjects with mild to moderate essential hypertension [Abstract]. *Circulation* 2000; 102 (Suppl 2):606.
28. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, Ward DS, Macera CA, Kohl HW, et al. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998;51:29-35.
29. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994;7:234-41.
30. Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS, Bar-Or O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am Heart J* 1983;106:316-20.
31. Chaney RH, Eyman RK. Blood pressure at rest and during maximal dynamic and isometric exercise as predictors of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 62:1058-61.
32. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. *The Framingham Heart Study. Circulation* 1999;99:1831-6.
33. Wilson MF, Sung BH, Pincomb GA, Lovallo WR. Exaggerated pressure response to exercise in men at risk for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990;66:731-6.

34. Tanji JL, Champlin JJ, Wong GY, Lew EY, Brown TC, Amsterdam EA. Blood pressure recovery curves after submaximal exercise. A predictor of hypertension at ten-year follow-up. *Am J Hypertens* 1989;2:135-8.
35. Criqui MH, Haskell WL, Heiss G, Tyroler HA, Green P, Rubenstein CJ. Predictors of systolic blood pressure response to treadmill exercise: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1983;68:225-33.
36. Goble MM, Schieken RM. Blood pressure response to exercise. A marker for future hypertension? *Am J Hypertens* 1991;4:617-620.
37. Tanaka H, Bassett DR Jr, Turner MJ. Exaggerated blood pressure response to maximal exercise in endurance-trained individuals. *Am J Hypertens* 1996;9:1099-103.
38. Steinhaus LA, Dustman RE, Ruhling RO, Emmerson RY, Johnson SC, Shearer DE, et al. Cardio-respiratory fitness of young and older active and sedentary men. *Br J Sports Med* 1988;22:163-6.
39. Sagiv M, Ben-Sira D, Goldhammer E. Direct vs. indirect blood pressure measurement at peak anaerobic exercise. *Int J Sports Med* 1999;20:275-8.
40. Lightfoot JT, Tankersley C, Rowe SA, Freed AN, Fortney SM. Automated blood pressure measurements during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:698-707.
41. Griffin SE, Robergs RA, Heyward VH. Blood pressure measurement during exercise: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:149-59.
42. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension* 2002;39:761-6.
43. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;99:1831-6.
44. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:132-41.
45. Acanfora D, De Caprio L, Cuomo S, Papa M, Ferrara N, Leosco D, et al. Diagnostic value of the ratio of recovery systolic blood pressure to peak exercise systolic blood pressure for the detection of coronary artery disease. *Circulation* 1988;77:1306-10.
46. Daida H, Allison TG, Squires RW, Miller TD, Gau GT. Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. *Mayo Clin Proc* 1996;71:445-52.
47. Ng AV, Callister R, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993;21:498-503.
48. Davy KP, DeSouza CA, Jones PP, Seals DR. Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. *Clin Sci* 1998;94:579-84.
49. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1205-10.
50. Rozanski A, Quereshi E, Bauman M, Reed G, Pillar G, Diamond GA. Peripheral arterial responses to treadmill exercise among healthy subjects and atherosclerotic patients. *Circulation* 2001;103:2084-9.
51. Dawes M, Chowienczyk PJ, Ritter JM. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway on vasodilation caused by beta-adrenergic agonists in human forearm. *Circulation* 1997;95:2293-7.
52. Sherwood A, Johnson K, Blumenthal JA, Hinderliter AL. Endothelial function and hemodynamic responses during mental stress. *Psychosom Med* 1999;61:365-70.
53. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, Lakka TA, Rauramaa R, Salonen JT. Systolic blood pressure during recovery from exercise and the risk of acute myocardial infarction in middle-aged men. *Hypertension* 2004;44:820-5.
54. Hashimoto M, Okamoto M, Yamagata T, Yamane T, Watanabe M, Tsuchioka Y, et al. Abnormal systolic blood pressure response during exercise recovery in patients with angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:659-64.
55. Amon KW, Richards KL, Crawford MH. Usefulness of the postexercise response of systolic blood pressure in the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 1984;70:951-6.
56. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-7.
57. Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT. Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke* 2001;32:2036-41.