

Η υπέρμετρη ινότροπη απάντηση στην κόπωση σχετίζεται με την απέκκριση αλβουμίνης ούρων στην ιδιοπαθή υπέρταση*

Κ. Τσιούφης
Κ. Δημητριάδης
Κ. Θωμόπουλος
Δ. Τσιαχρής
Μ. Σελιμά
Α. Μιχαηλίδης
Δ. Τούσουλης
Ι. Καλλικάζαρος
Χ. Στεφανάδης

Α' Καρδιολογική Κλινική και
Ομώνυμο Εργαστήριο,
Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός. Η προγνωστική σημασία της υπέρμετρης ινότροπης απάντησης στην κόπωση (ΥΙΑ) παραμένει αμφιλεγόμενη, ενώ η αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης ούρων αποτελεί δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη αυτή διερευνήσαμε τις πιθανές συσχετίσεις της ΥΙΑ με την απέκκριση αλβουμίνης ούρων, εκφραζόμενης ως ο λόγος αλβουμίνη προς κρεατινίνη (Α/Κ) σε υπερτασικούς ασθενείς. *Υλικό και Μέθοδοι.* 171 νεοδιαγνωσθέντες, μη διαβητικοί άνδρες με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση σταδίου ΙΙΙ, χωρίς θεραπεία [μέση ηλικία=52 έτη, αρτηριακή πίεση (Π) ιατρείου=145/93 mmHg] και με αρνητική δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα (πρωτόκολλο Bruce), διαχωρίστηκαν σε αυτούς με ΥΙΑ (n=48) (μέγιστη συστολική ΑΠ στην κόπωση ≥ 210 mmHg) και σε αυτούς χωρίς ΥΙΑ (n=123). Επιπλέον, σε όλα τα άτομα προσδιορίστηκε η μέση τιμή του λόγου Α/Κ σε 3 μη-διαδοχικά δείγματα πρωινών ούρων. *Αποτελέσματα.* Οι ασθενείς με ΥΙΑ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΥΙΑ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (56 ± 9 έναντι 50 ± 9 έτη, $p=0.001$), είχαν μεγαλύτερη 24ωρη συστολική ΑΠ (140 ± 14 έναντι 131 ± 10 mmHg, $p<0.0001$), ενώ δεν διέφεραν αναφορικά με το μεταβολικό προφίλ, το δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας και το σχετικό πάχος τοιχωμάτων ($p=NS$). Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με ΥΙΑ σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΥΙΑ παρουσίαζαν υψηλότερο $\log A/K$ κατά 56.7% (1.52 ± 0.59 έναντι 0.9 ± 0.33 mg/g, $p<0.0001$). Στο συνολικό πληθυσμό, η μέγιστη συστολική ΑΠ στην κόπωση συσχετίστηκε με την 24ωρη συστολική ΑΠ ($r=0.256$, $p=0.001$) και το λόγο Α/Κ ($r=0.448$, $p<0.0001$). Η ανάλυση διακύμανσης έδειξε ότι οι διαφορές στις τιμές του λόγου Α/Κ μεταξύ των ομάδων παρέμειναν στατιστικώς σημαντικές μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες ($p<0.05$). *Συμπεράσματα.* Στην ιδιοπαθή υπέρταση, η ΥΙΑ σχετίζεται με αυξημένη αλβουμινουρία, αντανακλώντας επιτάχυνση της διάχυτης αθηροσκληρωτικής διεργασίας. Βάσει των ευρημάτων της μελέτης, η ΥΙΑ μπορεί να συμβάλλει στην αναγνώριση των υπερτασικών ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πληθώρα σύγχρονων δεδομένων υποστηρίζει ότι πρέπει να δίνεται έμφαση όχι μόνο στη διαγνωστική αλλά και στην προγνω-

* Το ανωτέρω ερευνητικό πρωτόκολλο ενισχύεται οικονομικά από την Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία βάσει απόφασης του ΔΣ στις 10-4-2006.

στική αξία της δοκιμασίας κόπωσης¹⁻⁵. Σε αυτά τα πλαίσια, η υπέρμετρη ινότροπη απάντηση στην κόπωση (ΥΙΑ) είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ανάπτυξης υπέρτασης^{2,3} και δείκτης αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια^{4,5}. Αν και οι μηχανισμοί που συνδέουν την ΥΙΑ με τη δυσμενή πρόγνωση παραμένουν κατά κύριο λόγο αδιευκρίνιστοι μέχρι σήμερα, κεντρικό ρόλο φαίνεται να παίζουν δομικές και λειτουργικές προσαρμοστικές διεργασίες σε επίπεδο καρδιάς και αγγείων⁶⁻⁸. Τα προηγούμενα υποστηρίζονται περαιτέρω από το ότι η ΥΙΑ συσχετίζεται στενά με την ενδοθηλιακή αγγειακή δυσλειτουργία⁷, την επιταχυνόμενη αθηροσκληρυνση των καρωτίδων⁹ και την υπερχοληστερόλη της αριστεράς κοιλίας^{10,11} σε διάφορους πληθυσμούς. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη σχέση της ΥΙΑ με την απέκκριση αλβουμίνης ούρων. Η τελευταία αντανταλά διάχυτη διαταραχή της αγγειακής λειτουργίας και σχετίζεται με άλλες βλάβες οργάνων-στόχων, όπως διαταραχές της γεωμετρίας της αριστεράς κοιλίας, αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων και υποκλινική φλεγμονώδη αντίδραση^{12,13}.

Βάσει των ανωτέρω, στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τις πιθανές σχέσεις της ΥΙΑ με την απέκκριση αλβουμίνης ούρων, εκφραζόμενη ως λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη (A/K), σε μη-διαβητικούς άνδρες με ιδιοπαθή υπέρταση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός της μελέτης. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 310 μη-διαβητικούς άνδρες ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση σταδίου I-II που προσήλθαν στο αντιυπερτασικό ιατρείο της κλινικής και κρίθηκαν κατάλληλοι να υποβληθούν σε δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα¹⁴. Η διάγνωση της υπέρτασης βασίστηκε σε 3 μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης ιατρείου (ΑΠ) >140/90 mmHg, που επιβεβαιώθηκαν με ημερήσιες τιμές ΑΠ >135/85 mmHg στην 24ωρη καταγραφή ΑΠ. Σε όλους τους ασθενείς έγινε το σύνολο των καθιερωμένων κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων για τον αποκλεισμό μορφών δευτεροπαθούς υπέρτασης^{15,16}.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος, οι βαλβιδοπάθειες, η γλυκόζη νηστείας >125 mg/dl, η οικογενής δυσλιπιδαιμία, η αυξημένη κρεατινίνη ορού ή η έκδηλη πρωτεϊνουρία ή οποιαδήποτε άλλη

κλινικά σημαντική συστηματική νόσος ή ορθοπαδικά προβλήματα που εμποδίζουν τη μέγιστη προσπάθεια κατά τη δοκιμασία. Επίσης, αποκλειόνταν τα άτομα με αριστερό ή δεξιό ημισκελικό αποκλεισμό, σύνδρομο προδιέγερσης, βηματοδοτικό ρυθμό, κολπική μαρμαρυγή και σημεία υπερχοληστερόλης της αριστεράς κοιλίας ή ισχαιμικής νόσου στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ηρεμίας.

Βάσει των ανωτέρω κριτηρίων αποκλεισμού, 209 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν. Το πρωτόκολλο της μελέτης που περιλαμβάνει εκτίμηση του λόγου A/K και δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα είναι σε συμφωνία με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και έγινε αποδεκτό από την επιτροπή δεοντολογίας του ιδρύματός μας. Επιπροσθέτως, όλοι οι συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη έδωσαν γραπτή συγκατάθεση.

Μέτρηση ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ. Η ΑΠ ιατρείου εκτιμήθηκε σε τρεις διαφορετικές επισκέψεις στο αντιυπερτασικό ιατρείο της κλινικής μας, βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών^{15,16}. Η 24ωρη καταγραφή ΑΠ πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια μίας εργάσιμης ημέρας (Δευτέρα έως Παρασκευή) χρησιμοποιώντας αυτόματες συσκευές Spacelabs 90207 (Redmond, WA, USA), όπως έχει περιγραφεί σε προηγούμενη μελέτη¹⁷. Συνοπτικά, η περιχειρίδα τοποθετείται στο βραχίονα του ασθενούς, ώστε να μετράται με αυτοματοποιημένο τρόπο η καρδιακή συχνότητα και η ΑΠ ανά 15 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας και ανά 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σε συμφωνία με την τρέχουσα κλινική πράξη, ως ημερήσιες τιμές ορίζονται αυτές που αντιστοιχούν στο χρονικό διάστημα από 10.00 πμ έως 8.00 μμ, ενώ ως νυκτερινές οι τιμές μεταξύ 12 πμ και 6 πμ. Ο μέσος όρος όλων των μετρήσεων κατά τη διάρκεια του 24ωρου αποτελεί την 24ωρη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ).

Εκτίμηση αλβουμίνης ούρων και μεταβολικών παραμέτρων. Σε όλους τους ασθενείς, ο λόγος A/K καθορίστηκε ως ο μέσος όρος από 3 μη-διαδοχικά δείγματα πρωϊνών ούρων που συλλέχθηκαν πριν από την ημέρα της δοκιμασίας κόπωσης με χρήση μίας ποσοτικής πιστοποιημένης μεθόδου (DCA 2000, Bayer Diagnostics Europe, Dublin, Ireland), με συντελεστή μεταβλητότητας της τάξης του 2,8%¹⁸. Η λήψη δειγμάτων φλεβικού αίματος πραγματοποιήθηκε μεταξύ 8-9 πμ για την εκτίμηση των λιπιδίων, της γλυκόζης νηστείας και των επιπέδων κρεατινίνης ορού.

Υπερηχοκαρδιογραφία. Η υπερηχοκαρδιο-

γραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε από έμπειρο εξεταστή που δεν γνώριζε την κλινική κατάσταση του ασθενούς, με χρήση της συσκευής General Electric Medical Systems Vivid 3 ultrasound imager, σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας¹⁹.

Δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα.

Οι ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης βάσει του πρωτοκόλλου Bruce σε κυλιόμενο τάπητα Quinton 5000 (Quinton Instruments, Seattle, WA, USA)²⁰. Σε κάθε ασθενή καταγράφονταν ΗΚΓ 12 απαγωγών καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας. Η ΣΑΠ ηρεμίας και η ΔΑΠ ηρεμίας υπολογίστηκαν από το μέσο όρο 3 μετρήσεων ΑΠ μετά από παραμονή του ασθενούς σε καθιστή θέση ηρεμίας για τουλάχιστον 5 λεπτά. Οι μετρήσεις των τιμών ΑΠ κατά την άσκηση πραγματοποιήθηκαν κατά το τελευταίο λεπτό του κάθε τρίλεπτου σταδίου της κόπωσης και στο σημείο της μέγιστης προσπάθειας, έχοντας το βραχίονα σε χαλαρή πλάγια θέση χωρίς ο εξεταζόμενος να στηρίζεται στην πλάγια δοκό του διαδρόμου, με χρήση υδροαγυρικού σφυγμομανόμετρου σύμφωνα με τις οδηγίες²⁰. Σε κάθε περίπτωση που κρινόταν απαραίτητο, ο εξεταζόμενος μπορούσε να στηρίζεται στον ώμο του εξεταστή για να ελαχιστοποιηθεί το λάθος λόγω κίνησης. Η υψηλότερη ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης ορίστηκε ως μέγιστη ΣΑΠ στην κόπωση και ως ΥΙΑ ορίστηκε η μέγιστη ΣΑΠ στην κόπωση ≥ 210 mmHg, σε συμφωνία με τα κριτήρια της μελέτης Framingham²¹. Επιπροσθέτως, υπολογίστηκε η αύξηση της ΣΑΠ κατά την κόπωση ως η διαφορά της μέγιστης ΣΑΠ στην κόπωση πλην τη ΣΑΠ ηρεμίας.

Επί απουσίας συμπτωμάτων, η δοκιμασία κόπωσης τερματιζόταν εάν ο ασθενής επιτύγχανε άνω του 90% της προβλεπόμενης μέγιστης καρδιακής συχνότητας, παρουσίαζε αύξηση της ΣΑΠ πάνω από 250 mmHg ή είχε μείωση της ΣΑΠ ≥ 10 mm Hg, αδυναμία να ασκηθεί περαιτέρω λόγω καταπόνησης ή παρουσίας ισχαιμικών διαταραχών του ST-διαστήματος. Οι τελευταίες ορίζονται ως οριζόντιες ή καθοδικής φοράς κατασπάσεις του ST-διαστήματος ≥ 1 mm υπό την ισοηλεκτρική γραμμή (60 ms μετά το σημείο J), ανοδικής φοράς κατάσπαση του ST-διαστήματος $\geq 1,5$ mm (80 ms μετά το σημείο J) ή τέλος η ανασπαση του ST-διαστήματος ≥ 1 mm.

Στατιστική ανάλυση. Το στατιστικό πακέτο SPSS, έκδοση 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) χρησιμοποιήθηκε για όλες τις στατιστικές

αναλύσεις. Λόγω της μη κανονικής κατανομής του λόγου Α/Κ έγινε λογαριθμική προσαρμογή (\log_{10}) των τιμών προ της στατιστικής επεξεργασίας. Η power analysis έδειξε ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων ($n=171$) ήταν ικανός για την ανάδειξη 2-sided μέσων διαφορών >0.5 μεταξύ των ομάδων της μελέτης και των εκτιμώμενων παραμέτρων ώστε να επιτευχθεί στατιστική δύναμη >0.90 σε επίπεδο σημαντικότητας 5% (*P* value).

Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων προσδιορίστηκαν με το Student independent-samples *t* test ή το chi-square test. Οι συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων εκτιμήθηκαν με χρήση του συντελεστή Pearson. Μοντέλα κατά βήματα γραμμικής αναδρομικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων της μέγιστης ΣΑΠ στην κόπωση και της αύξησης της ΣΑΠ κατά την κόπωση. Επιπλέον ανάλυση συνδιακύμανσης πραγματοποιήθηκε για την ανάδειξη σημαντικών διαφορών στις τιμές του λόγου Α/Κ μεταξύ των ομάδων της μελέτης μετά από διόρθωση για καθιερωμένους συγχυτικούς παράγοντες.

Τα στατιστικά δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm SD ή ως ποσοστά. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας είναι $p < 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των 209 μη-διαβητικών άρρεων υπερτασικών ασθενών που δεν ελάμβαναν θεραπεία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης, 38 ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω ισχαιμικής ΗΚΓ απάντησης ή αδυναμία επίτευξης της προβλεπόμενης από την ηλικία καρδιακής συχνότητας, με αποτέλεσμα ο τελικός πληθυσμός της μελέτης να αποτελείται από 171 άτομα.

Οι υπερτασικοί ασθενείς με ΥΙΑ ($n=48$, 28%) σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΥΙΑ ($n=123$) ήταν πιο ηλικιωμένοι (κατά 6 έτη, $p=0.001$), είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος (κατά 2.2 kg/m², $p=0.002$), ΣΑΠ ιατρείου (κατά 8 mmHg, $p < 0.0001$) και 24ωρη ΣΑΠ (9 mmHg, $p < 0.0001$), ενώ δεν διέφεραν αναφορικά με την περιμέτρο μέσης, το κάπνισμα, τη ΔΑΠ ιατρείου, την καρδιακή συχνότητα ιατρείου και την 24ωρη ΔΑΠ (Πίν. 1).

Σχετικά με τα υπερηχογραφικά δεδομένα, αν και δεν υπήρχαν διαφορές στο δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας και το σχετικό πάχος τοιχωμάτων, οι ασθενείς με ΥΙΑ σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογική απάντηση στην κόπωση παρουσίαζαν

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά υπερτασικών ασθενών με φυσιολογική και υπέρμετρη ινότροπη απάντηση στην κόπωση

Παράμετρος	Φυσιολογική απάντηση (n=123)	Υπέρμετρη απάντηση (n=48)	p
Ηλικία (έτη)	50±9	56±9	0.001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28.2±3.9	30.4±4.9	0.002
Περίμετρος μέσης (cm)	99±10	101±13	0.351
Κάπνισμα (%)	38 (31)	16 (33)	0.144
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	143±12	151±9	<0.0001
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	93±9	94±6	0.208
Πίεση σφυγμού ιατρείου (mmHg)	51±13	57±12	0.001
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου (bpm)	76±8	79±10	0.053
24ωρη ΣΑΠ (mmHg)	131±10	140±14	<0.0001
24ωρη ΔΑΠ (mmHg)	82±8	85±10	0.272
24ωρη πίεση σφυγμού (mmHg)	47±87	54±9	<0.0001
24ωρη καρδιακή συχνότητα (bpm)	71±8	75±13	0.045

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές ± SD ή ως ποσοστά
ΔΑΠ=διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ= συστολική ΑΠ

μία τάση για υψηλότερες τιμές τόσο στο δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας (112±14 έναντι 107±16 g/m², p=0.290), όσο και στο σχετικό πάχος τοιχωμάτων (0.46±0.06 έναντι 0.43±0.08, p=0.162), ωστόσο άνευ στατιστικής σημαντικότητας.

Οι δύο ομάδες της μελέτης δεν είχαν διαφορές αναφορικά με τον αιματοκρίτη, την κρεατινίνη, το μεταβολικό προφίλ (p=NS για όλες τις περιπτώσεις), ενώ ο log A/K ήταν σημαντικά αυξημένος κατά 56.7% στην ομάδα με ΥΙΑ (Πίν. 2 και Εικ. 1). Μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, το δείκτη μάζας σώματος, την περίμετρο μέσης, την ΑΠ ιατρείου, τη γλυκόζη και τα λιπίδια, η διαφορά στις τιμές αλβουμινουρίας μεταξύ των ομάδων πα-

ρέμειναν στατιστικά σημαντικές (p<0.05). Επιπροσθέτως, η ομάδα της ΥΙΑ συγκριτικά με την ομάδα φυσιολογικής απάντησης παρουσίασε υψηλότερο ποσοστό υπερτασικών με μικροαλβουμινουρία (οριζόμενη ως λόγος A/K=30-300 mg/g) (κατά 39%, p<0.0001).

Η ΣΑΠ ηρεμίας, παρομοίως με τη ΣΑΠ ιατρείου, ήταν υψηλότερη στους υπερτασικούς με ΥΙΑ (κατά 13 mmHg, p<0.0001). Η ομάδα της ΥΙΑ παρουσίαζε εξ ορισμού υψηλότερη μέγιστη ΣΑΠ στην κόπωση (κατά 48 mmHg, p<0.0001), χαμηλότερη μέγιστη καρδιακή συχνότητα (κατά 16 bpm, p<0.0001), μεγαλύτερη αύξηση της ΣΑΠ στην κόπωση (κατά 38 mmHg, p<0.0001), ενώ χαρακτηριζόταν από μειωμένη συνολική διάρκεια

Πίνακας 2. Εργαστηριακά δεδομένα υπερτασικών ασθενών με φυσιολογική και υπέρμετρη ινότροπη απάντηση στην κόπωση

Παράμετρος	Φυσιολογική απάντηση (n=123)	Υπέρμετρη απάντηση (n=48)	p
Hct (%)	44±3	43±4	0.126
Γλυκόζη (mg/dl)	97±8	94±9	0.068
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	0.8±0.2	0.9±0.17	0.095
Ουρία (mg/dl)	31.5±7.6	32±7.5	0.479
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	217±39	227±36	0.149
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	134±52	137±55	0.131
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	50±9	47±10	0.111
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	144±37	153±29	0.190
log A/K (mg/g)	0.97±0.33	1.52±0.59	<0.0001
Παρουσία μικροαλβουμινουρίας (%)	13	52	<0.0001

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές ± SD ή ως ποσοστά

A/K=αλβουμίνη προς κρεατινίνη, Hct=αιματοκρίτης, HDL=υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL=χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.

Πίνακας 3. Δεδομένα κόπωσης σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική και υπέρμετρη ινότροπη απάντηση

Παράμετρος	Φυσιολογική απάντηση (n=123)	Υπέρμετρη απάντηση (n=48)	p
ΣΑΠ ηρεμίας (mmHg)	142±11	155±12	<0.0001
ΔΑΠ ηρεμίας (mmHg)	93±6	94±8	0.379
Πίεση σφυγμού ηρεμίας (mmHg)	49±10	61±13	<0.0001
Καρδιακή συχνότητα ηρεμίας (brpm)	84±17	86±15	0.353
Διπλό γινόμενο ηρεμίας (brpm x mmHg)	11968±2940	13235±2794	0.001
Μέγιστη ΣΑΠ στην κόπωση (mmHg)	179±12	227±8	<0.0001
Μέγιστη ΔΑΠ στην κόπωση (mmHg)	94±13	93±11	0.641
Μέγιστη πίεση σφυγμού στην κόπωση (mmHg)	85±15	133±16	<0.0001
Μέγιστη καρδιακή συχνότητα στην κόπωση (brpm)	158±23	142±20	<0.0001
Μέγιστο διπλό γινόμενο (brpm x mmHg)	28599±4872	32287±4671	<0.0001
Αύξηση ΣΑΠ στην κόπωση (mmHg)	39±13	77±11	<0.0001
Συνολική διάρκεια κόπωσης (sec)	550±114	454±115	<0.0001
Ικανότητα για άσκηση (METs)	10.9±2	9±1.6	<0.0001

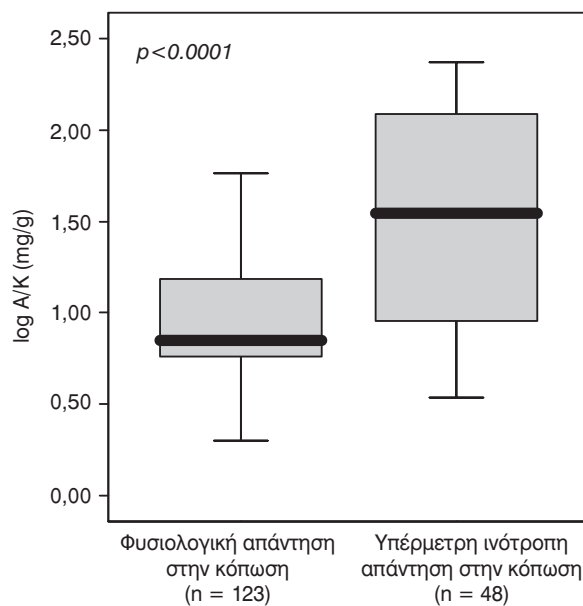
Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές ± SD

A/K=αλβουμίνη προς κρεατινίνη, MET=μεταβολικά ισοδύναμα

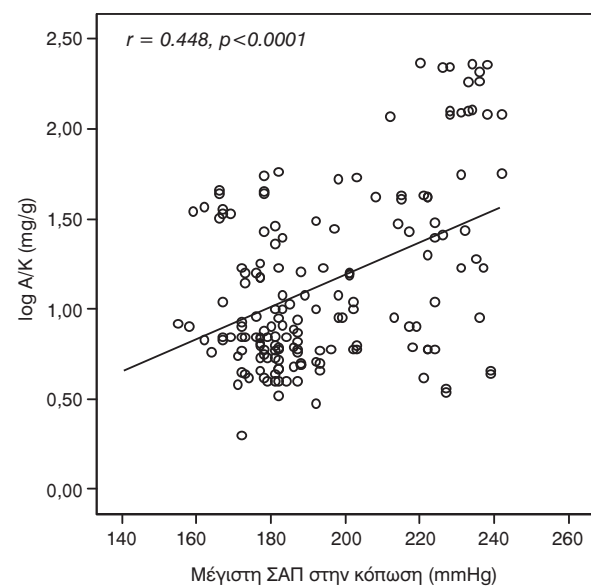
άσκησης (κατά 96 sec, $p<0.0001$) και περισσότερο επηρεασμένη ικανότητα για άσκηση (κατά 1.9 μεταβολικά ισοδύναμα, $p<0.0001$) (Πίν. 3).

Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, η μέγιστη ΣΑΠ στην κόπωση σχετίστηκε με τη ΣΑΠ ηρεμίας ($r=0.611$, $p<0.0001$) και το $\log A/K$ ($r=0.448$, $p<0.0001$; Εικ. 2). Μετά από διόρθωση για την ΣΑΠ ηρεμίας και την ικανότητα για άσκηση εκ-

φραζόμενης σε μεταβολικά ισοδύναμα η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μέγιστης ΣΑΠ στην κόπωση με το $\log A/K$ δεν επηρεάστηκε ($p<0.05$). Ο λόγος A/K σχετίστηκε θετικά με την ηλικία ($r=0.307$, $p=0.01$), το δείκτη μάζας σώματος ($r=0.200$, $p=0.009$), την 24ωρη ΣΑΠ ($r=0.278$, $p<0.0001$), και την αύξηση της ΣΑΠ στην κόπωση ($r=0.316$, $p<0.0001$), ενώ σχετιζόταν αρνητικά με τη



Εικ. 1. Τιμές του λόγου A/K στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών με υπέρμετρη ινότροπη απάντηση στην κόπωση και φυσιολογική απάντηση στην κόπωση. A/K=αλβουμίνη προς κρεατινίνη.



Εικ. 2. Συσχέτιση της μέγιστης ΣΑΠ στην κόπωση με το λόγο A/K στους υπερτασικούς ασθενείς ($n=171$, $R^2 \text{ linear}=0.201$). A/K=αλβουμίνη προς κρεατινίνη, ΣΑΠ= συστολική αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 4. Πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης με τη μέγιστη ΣΑΠ στην κόπωση και την αύξηση της ΣΑΠ στην κόπωση ως εξαρτημένες μεταβλητές στο συνολικό πληθυσμό

Παράμετρος	Standardized beta coefficient	Standard error	t	p	R ²
Μέγιστη ΣΑΠ στην κόπωση ^α					
ΣΑΠ ηρεμίας (mmHg)	0.499	0.124	7.890	<0.0001	0.278
log A/K (mg/g)	0.217	0.239	4.580	0.001	0.133
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	0.173	0.131	2.070	0.006	0.059
ΚΣ ηρεμίας (bpm)	-0.109	0.100	-1.730	0.041	0.017
Αύξηση ΣΑΠ στην κόπωση ^β					
log A/K (mg/g)	0.362	0.331	4.920	<0.0001	0.255
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	0.133	0.037	1.790	0.004	0.127
ΚΣ ηρεμίας (bpm)	-0.085	0.089	-0.910	0.042	0.032

^αOverall p-value<0.0001; R² value=0.467, ^βOverall p-value<0.0011; R² value=0.414

A/K=αλβουμίνη προς κρεατινίνη, ΣΑΠ=συστολική αρτηριακή πίεση, ΚΣ=καρδιακή συχνότητα

διάρκεια της κόπωσης ($r=-0.410$, $p<0.0001$) και τα μεταβολικά ισοδύναμα ($r=-0.418$, $p<0.0001$).

Σε μοντέλο παλινδρόμησης γραμμικής ανάλυσης, με τη μέγιστη ΣΑΠ κατά την κόπωση να αποτελεί την εξαρτημένη μεταβλητή και την ηλικία, το κάπνισμα, το δείκτη μάζας σώματος, την περιμέτρο μέσης, τη ΣΑΠ ηρεμίας, τη ΔΑΠ ηρεμίας, την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, τη γλυκόζη, τα τριγλυκερίδια, την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη και το λόγο A/K ανεξάρτητες μεταβλητές, δείχθηκε ότι η ΣΑΠ ηρεμίας, η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, ο δείκτης μάζας σώματος και ο λόγος A/K ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της μέγιστης ΣΑΠ στην κόπωση (Πίν. 4). Επιπροσθέτως, χρησιμοποιώντας τις ίδιες ανεξάρτητες μεταβλητές όπως στο προηγούμενο μοντέλο και την αύξηση της ΣΑΠ στην κόπωση ως εξαρτημένη μεταβλητή, δείχθηκε ότι ο δείκτης μάζας σώματος, η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας και ο λόγος A/K ήταν οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της αύξησης της ΣΑΠ στην κόπωση (Πίν. 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κύριο εύρημα της μελέτης είναι ότι οι μη-διαβητικοί άρρενες υπέρτασικοί ασθενείς με ΥΙΑ σε σύγκριση με υπέρτασικούς με φυσιολογική απάντηση στην κόπωση χαρακτηρίζονται από αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης ούρων. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ΥΙΑ σχετίζεται με επιτάχυνση της διάχυτης υποκλινικής αθηροσκληρωτικής νόσου, όπως αυτή αντανάκλαται από την αλβουμινουρία, στα πλαίσια της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εστιάζει

στην συσχέτιση του λόγου A/K με την απάντηση της ΑΠ στην κόπωση σε επιλεγμένο πληθυσμό υπέρτασικών ασθενών. Σχετικά με τις παρατηρούμενες υψηλότερες τιμές λόγου A/K στην ομάδα της ΥΙΑ είναι δυνατό να αποδοθούν στις διαφορές ηλικίας, στο δείκτη μάζας σώματος και στα επίπεδα ΑΠ εφόσον οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται με το λόγο A/K στην παρούσα μελέτη, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα δεδομένα^{12,18,22}. Ωστόσο μετά από διόρθωση τόσο για τις προαναφερθείσες παραμέτρους όσο και για τη γλυκόζη και τα λιπίδια, τα αυξημένα επίπεδα λόγου A/K αποτελούσαν χαρακτηριστικό των ασθενών με ΥΙΑ, από τους οποίους το 52% παρουσίαζε μικροαλβουμινουρία. Περαιτέρω υποστήριξη στα ανωτέρω παρέχει το εύρημα ότι η αλβουμινουρία ήταν υπεύθυνη για το 13% της μεταβλητότητας της μέγιστης ΣΑΠ στην κόπωση, ενώ η ΣΑΠ ηρεμίας ήταν ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας της απάντησης της ΣΑΠ στην κόπωση. Με στόχο να διορθώσουμε ως προς τη ΣΑΠ ηρεμίας ομοίως με προηγούμενες μελέτες²³, εκφράσαμε την απάντηση στην κόπωση ως αύξηση της ΣΑΠ. Είναι αξιοσημείωτο ότι η απέκκριση αλβουμίνης επεξηγεί το 25% της αύξησης της ΣΑΠ στην κόπωση. Μία πιθανή αιτία για αυτό είναι ότι η αλβουμινουρία αντανάκλα προηγούμενη έκθεση των νεφρικών δομών σε ανόδους της ΑΠ ακόμη και εντός των φυσιολογικών ορίων²⁴. Δηλαδή ασθενείς με ΥΙΑ συγκριτικά με αυτούς με φυσιολογική απάντηση, είναι δυνατό να παρουσιάζουν εντονότερες μεταβολές της ΑΠ κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων με μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα την αύξηση του λόγου A/K. Ένας άλλος πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός σύνδεσης της αλ-

βουμινουρίας με την ΥΙΑ είναι η χαμηλού βαθμού φλεγμονή η οποία σχετίζεται τόσο με την ΥΙΑ στην κόπωση²⁵, όσο και με την απέκκριση αλβουμίνης ούρων^{12,18,22}. Επιπροσθέτως, η επηρεασμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που έχει παρατηρηθεί στην κατάσταση της ΥΙΑ⁷, μπορεί να αποτελεί το λόγο αύξησης του λόγου A/K στους ασθενείς της μελέτης μας, λαμβάνοντας υπόψη ότι η αλβουμινουρία αποτελεί μία έκφραση της διάχυτης διαταραχής της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου πέραν του νεφρικού σπειράματος^{12,26}.

Η ανάλυση της συσχέτισης της ΑΠ στην κόπωση με την καρδιακή δομή είναι πέραν του σκοπού της παρούσας μελέτης, ωστόσο ορισμένα ευρήματα πρέπει να τονιστούν. Προηγούμενες έρευνες έδειξαν ότι η μάζα της αριστεράς κοιλίας σχετίζεται με την απάντηση της ΣΑΠ στην κόπωση^{10,11} και ότι το σχετικό πάχος τοιχωμάτων αυξάνεται ανάλογα με τις τιμές της ΣΑΠ στην κόπωση²⁷. Επιπλέον δείξαμε μία τάση για μεγαλύτερες τιμές δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας και σχετικού πάχους τοιχωμάτων στην ομάδα της ΥΙΑ, χωρίς ωστόσο στατιστική σημαντικότητα. Το προηγούμενο μπορεί να οφείλεται στη μη επιπλεγμένη φύση της αρτηριακής υπέρτασης στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Από την άλλη μεριά, οι ασθενείς με ΥΙΑ παρουσίαζαν σχετικό πάχος τοιχωμάτων εντός των τιμών της συγκεντρικής αναδιαμόρφωσης. Το τελευταίο σχετίζεται με δυσμενείς μεταβολές αγγειακής δομής, μειωμένη διατασιμότητα των μεγάλων αρτηριών και υψηλές περιφερικές αντιστάσεις^{27,28} συμβάλλοντας στην ΥΙΑ.

Στη μελέτη μας η αλβουμινουρία αποδείχθηκε ότι αποτελεί, πέρα από δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης, και έναν ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ΥΙΑ. Δηλαδή ο λόγος A/K συνδέεται στενά με διάχυτες καρδιαγγειακές προσαρμογές που συνοδεύουν την ΥΙΑ στα πλαίσια της υπέρτασης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο αναγνώρισης ασθενών με υπεραντιδραστικότητα του αγγειακού συστήματος στην κόπωση δίνοντας πρόσθετες κλινικές πληροφορίες για τον κίνδυνο του εκάστοτε υπερτασικού για περαιτέρω βλάβη οργάνων-στόχων^{1,4,6}.

Η παρούσα μελέτη είναι συγχρονική οπότε δεν μπορούμε να εξάγουμε αιτιολογικές συσχετίσεις. Επιπροσθέτως το δείγμα μας είναι αρκετά επιλεκτικό αποτελούμενο από μεσήλικες μη-διαβητικούς υπερτασικούς άρρενες ασθενείς με ανεπίπλεκη υπέρταση, γεγονός που μειώνει τη δυνατότητα να γενικεύσουμε τα αποτελέσματα σε γυ-

ναικίους πληθυσμούς και σε άλλες ηλικιακές ομάδες με διαφορετικό «φορτίο» αγγειακής βλάβης. Αν και η σχέση της αλβουμινουρίας με την απάντηση της ΣΑΠ στην κόπωση ήταν ανεξάρτητη από τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, ο συγγυτικός ρόλος τους δεν μπορεί πλήρως να αποκλειστεί. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι ότι κατά την άσκηση, η ΑΠ μετρήθηκε με χρήση σφυγμομανομέτρου, χωρίς υπολογισμό της επαναληψιμότητας της μεθόδου αν και προηγούμενα δεδομένα δείχνουν ότι είναι αξιόπιστη, αναπαραγώγιμη και ακριβής^{2,29}. Τέλος, η καθημερινή φυσική δραστηριότητα που είναι ένας σημαντικός καθοριστής της απάντησης της ΑΠ στην κόπωση^{5,6,23}, καθώς και η ΑΠ στην υπομέγιστη κόπωση, η οποία αντανάκλα τις φυσιολογικές μεταβολές της ΑΠ στις ημερήσιες δραστηριότητες του ατόμου^{6,8,27}, δεν εκτιμήθηκαν.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Αν και η δοκιμασία κόπωσης δεν μπορεί να προταθεί ως εξέταση ρουτίνας στους υπερτασικούς ασθενείς, εφόσον δεδομένα για την ΑΠ στην κόπωση είναι διαθέσιμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη. Περαιτέρω εκτίμηση της βλάβης οργάνων-στόχων μπορεί να χρειάζεται στα άτομα με ΥΙΑ καθώς και μία επιθετικότερη θεραπευτική προσέγγιση. Από μία άλλη οπτική γωνία, το εύρημα ότι ο λόγος A/K είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της υπεραντιδραστικότητας της ΣΑΠ στην άσκηση υποστηρίζει τον κεντρικό ρόλο της απέκκρισης αλβουμίνης ούρων στον καθορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ιδιοπαθή υπέρταση και υπογραμμίζει τη σημασία της εκτίμησης της αλβουμινουρίας^{12,22,26}.

Βάσει των ανωτέρω, θεραπείες οι οποίες θα μπορούν να ελαττώνουν τόσο την αυξημένη ΑΠ στην κόπωση όσο και την ΑΠ ηρεμίας είναι δυνατό να βελτιώσουν την καρδιαγγειακή πρόγνωση, καθιστώντας την ομαλοποίηση της ΥΙΑ έναν νέο στόχο. Επιπροσθέτως, η χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων με αντι-αλβουμινουρική δράση (π.χ. αποκλειστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης)^{12,22}, πιθανώς μπορούν να βελτιώσουν την ΥΙΑ και να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υπερτασικούς ασθενείς.

Συμπερασματικά, υπερτασικοί ασθενείς με ΥΙΑ στην κόπωση σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογική απάντηση παρουσιάζουν διάχυτη αγγειακή αθηροσκληρυντική βλάβη, όπως αυτή αντανά-

κλάται από τα αυξημένα επίπεδα του λόγου Α/Κ, ανεξάρτητα από καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, η στενή σχέση της απέκκρισης αλβουμίνης ούρων με την απάντηση της ΣΑΠ στην κόπωση, δείχνει ότι η αλβουμινουρία αποτελεί ένα σημαντικό παθοφυσιολογικό σύνδεσμο της ΥΙΑ με τον υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο στην ιδιοπαθή υπέρταση.

SUMMARY

Tsioufis C, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D, Selima M, Michailidis A, Tousoulis D, Kallikazaros I, Stefanadis Ch. Exaggerated exercise blood pressure response is related to increased albuminuria in essential hypertension. *Arterial Hypertension* 2007; 16: 194-202.

Aims: We investigated the relationships of a hypertensive response to exercise (HRE) with urinary albumin excretion, expressed as the albumin to creatinine ratio (ACR), in essential hypertensive subjects. **Methods:** Our population of 171 untreated male patients with stage I-II essential hypertension and a negative treadmill exercise test (Bruce protocol) was divided into those with HRE (n=48) [peak exercise systolic BP (SBP) ≥ 210 mmHg] and to those without HRE (n=123). Moreover, ACR values were determined as the mean of three non-consecutive morning spot urine samples. **Results:** Patients with HRE compared to those without HRE were older (p= 0.001), had higher 24-h SBP (p<0.0001), while did not differ regarding metabolic profile (p=NS). Levels of ACR were greater in the HRE group compared to the normal response group (by 56.7% p< 0.0001). In the study population, peak exercise SBP was related to resting SBP (r=0.611, p<0.0001) and log ACR (r= 0.448, p< 0.0001). Regarding log ACR, it exhibited a positive relationship with age (r=0.307, p=0.01), body mass index (r=0.200, p=0.009) and 24-h SBP (r= 0.278, p< 0.0001), while it was negatively related to duration of exercise (r=-0.410, p<0.0001) and metabolic equivalents (r=-0.418, p<0.0001). Analysis of covariance revealed that the differences in albuminuria between the two subgroups remained significant after adjustment for confounders (p<0.05). **Conclusion:** In conclusion, hypertensive subjects with HRE compared to those with normal response exhibit pronounced sub-clinical atherosclerotic target organ damage, independently of established risk factors. Furthermore, the close association of albumin excretion with exercise SBP response, suggests that ACR constitutes an important factor in the interpretation of HRE-associated cardiovascular risk in essential hypertension.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Erikssen G, Bodegard J, Bjornholt JV, Liestol K, Thelle D, Erikssen J. Exercise testing of healthy men in a new perspective: from diagnosis to prognosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 978-986.
2. 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.
3. 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: 761-766.
4. Fillipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20: 333-339.
5. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts cardiovascular mortality in middle-aged men. *Hypertension* 1994; 24: 56-62.
6. Lim PO, MacFayden BS, Clarkson PB, MacDonald TM. Impaired exercise tolerance in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 41-55.
7. Stewart KJ, Sung J, Silber HA, et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *Am J Hypertens* 2004; 17: 314-320.
8. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiological mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998; 38: 1-9.
9. Jae SY, Fernhall B, Heffernan KS, et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with carotid atherosclerosis in apparently healthy men. *J Hypertens* 2006; 24: 881-887.
10. Sung J, Ouyang P, Silber HA, et al. Exercise blood pressure response is related to left ventricular mass. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 333-338.
11. Lim PO, Donnan PT, MacDonald TM. Blood pressure determinants of left ventricular wall thickness and mass index in hypertension: comparing office, ambulatory and exercise blood pressures. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 627-633.
12. Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17: 470-476.
13. Tsioufis C, Stefanadis C, Antoniadis D, et al. Microalbuminuria is associated with unfavorable left ventricular geometry patterns in untreated, non-diabetic, patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 249-254.
14. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practi-

- ce Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16; 40(8): 1531-1540.
15. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; National Heart, Lung, And Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
 16. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
 17. Tsioufis C, Stefanadis C, Antoniadis D, et al. Absence of any significant effects of circadian blood pressure variations on carotid artery elastic properties in essential hypertensive subjects. *J Hum Hypertension* 2000; 14: 813-818.
 18. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96: 946-951.
 19. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricular dimensions by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on standards, subcommittee on quantitation of the two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
 20. Fletcher G, Balady G, Froelicher V, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1995; 91: 580-615.
 21. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise blood pressure response and left ventricular mass? The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 203-210.
 22. Tsioufis C, Dimitriadis K, Taxiarchou E, et al. Diverse associations of microalbuminuria with C-reactive protein, interleukin-18 and soluble CD 40 ligand in male essential hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006; 19(5): 462-466.
 23. Miyai N, Arita M, Morioka I, Miyashita K, Nishio I, Takeda S. Exercise blood pressure response in subjects with high-normal blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1626-1631.
 24. Knight EL, Kramer HM, Curhan GC. High-normal blood pressure and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 588-595.
 25. Jae SY, Fernhall B, Heffernan KS, et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with inflammatory markers. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26: 145-149.
 26. Pedrinelli R, Dell' Omo G, Di Bello V, Pontremolli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 79-89.
 27. Pierson LM, Bacon SL, Sherwood A, et al. Relationship between exercise systolic blood pressure and left ventricular geometry in overweight, mildly hypertensive patients. *J Hypertens* 2004; 22: 399-405.
 28. Gosse P, Jullien V, Jarnier P, Lemetayer P, Clementy J. Reduction in arterial distensibility in hypertensive patients as evaluated by ambulatory measurement of the QKD interval is correlated with concentric remodeling of the left ventricle. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1252-1255.
 29. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation* 1991; 83: 1557-1561.