

15. Hypertension

Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning, både aerob træning, dynamisk styrketræning, isometrisk træning og kombineret træning reducerer diastolisk blodtryk, mens alle træningsformer bortset fra kombineret træning reducerer systolisk blodtryk. Der er generelt størst effekt af aerob træning, og der er større blodtryksreducerende effekt af aerob træning ved moderat til høj intensitet end ved lave intensiteter. Hos personer med mild til moderat hypertension og få risikofaktorer er det rimeligt at forsøge ikke- farmakologisk behandling i form af helt eller delvist superviseret fysisk træning i kombination med diæt og rygeophør. Nye retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) 2017 beskriver, at mild hypertension hos personer med få risikofaktorer, uden organskade eller diabetes kan observeres uden behandling i 3-6 måneder. Nærmere retningslinjer for personer med moderat hypertension og flere risikofaktorer er beskrevet af DCS (1).

Personer med hypertension skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet, men der opnås større effekt ved træning af større mængde og med højere intensiteter. Anbefalingerne må individualiseres og tage højde for eksempelvis symptomgivende iskæmisk hjertesygdom.

Baggrund

Hypertension er en vigtig risikofaktor for apoplexia cerebri, akut myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens og pludselig død. Grænsen mellem lavt og normalt blodtryk er ikke skarp, da hyppigheden af de nævnte hjertekarsygdomme stiger med blodtryksniveauet allerede fra relativt lavt blodtryk. En metaanalyse omfattende 61 prospektive studier (1 mio. mennesker) viste, at risikoen for kardiovaskulær mortalitet faldt lineært med faldende blodtryk indtil et systolisk blodtryk på under 115 mm Hg og diastolisk blodtryk på under 75 mm Hg (2). Et fald på 20 mm Hg i systolisk blodtryk eller 10 mm Hg i diastolisk blodtryk halverer risikoen for kardiovaskulær mortalitet. Fx har en person med et systolisk blodtryk på 120 mm Hg halvt så stor risiko for kardiovaskulær mortalitet som en person med systolisk blodtryk på 140 mm Hg (2). Hypertension defineres som systolisk blodtryk >140 og diastolisk blodtryk >90 mm Hg. Ca. 20 % af befolkningen har ifølge denne definition forhøjet blodtryk eller tager blodtryksnedsættende medicin (3). Blodtryksniveau for behandlingskrævende hypertension afgøres af antallet af risikofaktorer for hjertekarsygdom (4).

Tabel 1. Grænserne for optimalt eller normalt blodtryk, mild, moderat og svær hypertension er arbitrære. WHO fastsatte i 1999 nye grænseværdier for konsultations blodtryk (3).

Blodtryk (BT)	Systolisk (mm Hg)	Diastolisk (mm Hg)
Optimalt BT	<120	<80
Normalt BT	<130	<85
Højt normalt BT	130-139	85-89
Mild hypertension	140-159	90-99
Moderat hypertension	160-179	100-109
Svær hypertension	>180	≥110
Isoleret systolisk hypertension	>140	<90

Store epidemiologiske studier har sandsynliggjort, at regelmæssig fysisk aktivitet og/eller fitness forebygger hypertension eller har en blodtryks-sænkende effekt (5;6). En ny metaanalyse viser, at der eksisterer en lineær dosis-respons sammenhæng, således at større mængde fysisk aktivitet har større effekt (7).

Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Effekt på hvileblodtryk (normotensive og hypertensive)

Flere metaanalyser har konkluderet, at fysisk træning har en hensigtsmæssig effekt på blodtrykket hos både normotensive og hypertensive personer (8-17).

En meta-analyse fra 2013 inkluderede randomiserede kontrollerede studier af mere end 4 ugers varighed som undersøgte effekten af fysisk træning på blodtrykket hos raske personer, der var mindst 18 år (14). Analysen inkluderede 93 studier, der undersøgte forskellige grupper af træning: 105 med aerob træning, 29 med dynamisk styrketræning, 14 med kombinationstræning og 5 med isometrisk træning, i alt 5.223 personer, hvor 3.401 var allokeret til fysisk træning og 1.822 var kontrolpersoner. Træningsinterventionerne varierede fra 4 til 52 uger; antal sessioner varierede fra 1 til 7 per uge; intensiteten varierede fra 35 % til 95 % af VO₂max for aerob træning; 30 % til 100 % af 1-repetition maksimum for dynamisk styrketræning og mellem 10 % og 40 % for isometrisk styrketræning.

Systolisk blodtryk var reduceret efter aerob træning (-3,5 mm Hg, 95 % CI: -4,6,-2,3), dynamisk styrketræning (-1,8 mm Hg, 95 % CI: -3,7,-0,011), og isometrisk træning (95 % CI: -10,9 mm Hg -14,5, -7,4), men ikke efter kombineret træning. Det diastoliske blodtryk faldt efter aerob træning (2,5 mm Hg, 95 % CI: -3,2,-1,7), dynamisk styrketræning (-3,2 mm Hg, 95 % CI -4,5, -2,0), isometrisk træning (-6,2 mm Hg, 95 % CI: -10,3,-2,0), og kombineret træning (-2,2 mm Hg 95 % CI: -3,9,1 -0,48). Aerob træning havde en mere markant effekt på blodtrykket ($P < 0,0001$) i de 26 grupper med hypertensive personer (-8,3 mm Hg, 95 % CI: -10,7,-6,0/-5,2 95 % CI: -6,8,-3,4 mm Hg) sammenlignet med 50 grupper med præhypertensive personer (-2,1 mm Hg, 95 % CI: -3,3,-0,8/- 1,7 95 % CI: -2,7,-0,7) og 29 grupper med normalt blodtryk (-0,8 mm Hg, 95 % CI: -2,2, 0,7/-1,1 95 % CI: -2,2,-0,068). Konklusionen var, at både aerob træning, dynamisk styrketræning og isometrisk træning havde positiv effekt på både systolisk og diastolisk blodtryk, mens kombineret træning kun havde effekt på det diastoliske blodtryk. Der var størst effekt af træning hos dem med det højeste blodtryk.

Subgruppeanalyser viste, at mænd havde dobbelt så stor blodtryksreducerende effekt som kvinder. Interventioner af mindre end 24 ugers varighed havde bedre effekt end længere varende interventioner, hvilket formentlig hænger sammen med, at længere varende interventioner var superviseret i mindre grad. Træning mere end 210 min. om ugen gav mindre effekt end ved en mindre træningsmængde, hvilket formentlig kan forklares af, at stor træningsmængde var associeret med træning ved lave intensiteter. Høje træningsintensiteter var associeret med den største effekt. Varighed af de individuelle sessioner på 30 til 45 min. havde den største effekt. Alder var ikke af betydning for effekten af træningen.

Tre metaanalyser fra henholdsvis 2010 (18), 2014 (11) og 2016 (19) fokuserede specifikt på betydningen af isometrisk træning, der traditionelt ikke har været anbefalet til personer med højt blodtryk. Metaanalysen fra 2016 (19) inkluderede randomiserede kontrollerede studier af mindst 2 ugers varighed, der undersøgte effekten af isometrisk træning på blodtrykket hos raske personer (> 18 år). Analysen inkluderede 11 randomiserede kontrollerede studier, i alt 302 personer. Det systoliske blodtryk faldt i gennemsnit med -5,2 mmHg (95 % CI: -6,1, -4,3, $P < 0,00001$); det diastoliske blodtryk faldt med -3,9 mmHg (95 % CI: -5,7, -2,1, $P < 0,0001$); og middelblodtrykket faldt med -3,3 mmHg (95 % CI: -4,0, -2,7, $P < 0,00001$). Sub-analyser viste større effekt hos mænd i sammenligning med kvinder, størst effekt for personer > 45 år i sammenligning med yngre; større effekt ved interventioner > 8 uger i sammenligning med studier med kortere træningsvarighed; hypertensive personer havde større effekt end normotensive personer. Konklusionen var, at isometrisk træning havde positiv effekt på både det systoliske og diastoliske blodtryk, samt middelblodtrykket. Effekten var størst for mænd over 45 år, der gennemgik mindst 8 ugers træning.

Mindre studier viser, at træning af grebsstyrke har blodtryksreducerende effekt (20;21). En metaanalyse fra 2013 fokuserede på ældre (>60 år) fysisk inaktive personer (13). Analysen inkluderede 23 studier, repræsenterende 1.226 ældre personer og fandt en reduktion i det systoliske blodtryk på 3,9 % og i det diastoliske blodtryk på 4,5 % som følge af aerob fysisk træning.

Et ekspertudvalg under American College of Sports Medicine (8) beskrev i 2004 data fra i alt 16 studier omfattende personer med hypertension (systolisk blodtryk >140 mmHg; diastolisk blodtryk > 90 mmHg) og fandt, at effekten af fysisk træning hos personer med hypertension var et blodtryksfald på 7,4 mmHg (systolisk) og 5,8 mm Hg (diastolisk). Det er et generelt fund, at den blodtryks-sænkende effekt af fysisk træning er størst hos de personer, der har det højeste blodtryk.

Akut effekt af fysisk aktivitet

En metaanalyse inkluderer 30 randomiserede kontrollerede forsøg, der viser, at en enkelt fysisk træningssession inducerer et akut fald i blodtrykket, der kan måles op til 24 timer efter. Effekten er størst for hypertensive personer og hvis store muskelgrupper engageres i træningen (22).

Alt i alt må det anses for veldokumenteret, at træning af hypertensive personer inducerer et klinisk relevant blodtryksfald. Ved konventionel behandling med blodtryks-sænkende midler opnås typisk et fald i diastolisk blodtryk på dette niveau (23-26), hvilket på sigt giver en estimeret reduktion i apopleksidødsfald på 30 % og en reduktion i risiko for iskæmisk hjertedød på 30 %. En metaanalyse omfattende 1 mio. personer beregner, at reduktion i det systoliske blodtryk på blot 2 mm Hg vil reducere apopleksidødeligheden med 10 % og død af iskæmisk hjertesygdom med 7 % blandt midaldrende personer (2). Disse beregninger er i overensstemmelse med ældre analyser (23;27).

Mulige mekanismer

Den blodtryks-sænkende effekt af fysisk træning antages at være multifaktoriel, men synes uafhængig af væggtab. Heritabiliteten er 30-70 % (28)

Mekanismer inkluderer neurohumorale, vaskulære og strukturelle adaptationer. Den antihypertensive effekt inkluderer mindre sympatikusinduceret vasokonstriktion i trænet tilstand (29) og fald i katekolaminniveauer. Hypertension optræder ofte sammen med insulinresistens og hyperinsulinæmi (30;31). Fysisk træning øger insulinfølsomheden i den trænede muskel og reducerer dermed hyperinsulinæmien. Mekanismer omfatter øget postreceptor-insulinsignalering (32), øget glukose-transportør (GLUT4) mRNA og protein (33), øget glykogen-syntase-aktivitet (34)

og heksokinase (35), nedsat frigivelse og øget udskillelse af frie fede syrer (36), øget tilførsel af glukose til musklerne pga. øget muskelkapillærnet og blodgennemstrømning (35;37;38).

Mange personer med hypertension er præget af venstre ventrikel diastolisk-dysfunktion (39-42) og kronisk low-grade-inflammation med forhøjede niveauer af fx C-reaktivt-protein (43). Sidstnævnte er af dårlig prognostisk værdi (44;45). Fysisk træning øger venstre ventrikels diastoliske fyldning (46;47), øger den endoteliale vasodilator-funktion (48;49) og inducerer anti-inflammatoriske effekter (50).

Personer med hypertension har ofte samtidig endoteldysfunktion. Fysisk aktivitet øger blodgennemstrømningen og dermed såkaldt sheer stress på karvæggen, som antages at være et stimulus for endotelderiveret nitrogenoxid, der inducerer glatmuskelcelle-relaksation og vasodilation (51). Personer med hypertension har ofte samtidig hyperlipidæmi. Fysisk aktivitet har en positiv effekt på blodets lipid-sammensætning (52).

Kontraindikationer

I henhold til retningslinjer fra American College of Sports Medicine (ACSM) bør personer med ubehandlet blodtryk >180/105 først indlede farmakologisk behandling, inden regelmæssig fysisk aktivitet indledes (relativ kontraindikation) (53). Man har ikke påvist øget risiko for pludselig død eller apopleksi hos fysisk aktive personer med hypertension (53;54). ACSM anbefaler forsigtighed ved meget intensiv dynamisk styrketræning eller styrketræning med meget tunge løft. Ved tung styrketræning kan meget høje tryk opnås i venstre hjertekammer (>300 mm Hg), hvilket kan være potentielt farligt. Særligt for personer med venstresidig hypertrofi gælder tilbageholdenhed med kraftig styrketræning.

Ved iskæmisk hjertesygdom afstås fra de korte intensive arbejdsintensiteter. Generelt anbefales styrketræning med lette vægte og mange kontraktioner, indtil blodtrykket er normaliseret.

Referenceliste

- 1 National Behandlingsvejledning. Dansk Cardiologisk Selskab; 2017.
- 2 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 Dec 14;360(9349):1903- 13.
- 3 Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995 Mar;25(3):305- 13.
- 4 Hypertensio arterialis – behandlingsvejledning. Dansk Hypertensioensselskab; 2009.
- 5 Fagard RH, Cornelissen V. Physical activity, exercise, fitness and blood pressure. In: Battagay EJ, Lip GYH, Bakris GL, editors. *Hypertension, principles and practice*. Boca Raton: Taylor and Francis Books; 2005. p. 195-206.
- 6 Fagard RH. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens* 2005 Feb;23(2):265-7.
- 7 Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B, et al. Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension* 2017 May;69(5):813-20.
- 8 Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Mar;36(3):533-53.
- 9 Stewart KJ. Exercise and hypertension. In: Roitman J, editor. *ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins; 2001.
- 10 Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002 Apr 2;136(7):493-503.
- 11 Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014 Mar;89(3):327-34.
- 12 Garcia-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y. Effects of exercise on resting blood pressure in obese children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2013 Nov;14(11):919-28.
- 13 Huang G, Shi X, Gibson CA, Huang SC, Coudret NA, Ehلمان MC. Controlled aerobic exercise training reduces resting blood pressure in sedentary older adults. *Blood Press* 2013 Dec;22(6):386-94.
- 14 Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013 Feb 1;2(1):e004473.
- 15 Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013 Apr;31(4):639-48.

- 16 Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Feb;14(1):12-7.
- 17 Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017 Mar;96(11):e6150.
- 18 Owen A, Wiles J, Swaine I. Effect of isometric exercise on resting blood pressure: a meta analysis. *J Hum Hypertens* 2010 Dec;24(12):796-800.
- 19 Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, McFarlane JR, Hess NC, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertens Res* 2016 Feb;39(2):88-94.
- 20 Kelley GA, Kelley KS. Isometric handgrip exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010 Mar;28(3):411-8.
- 21 Jin YZ, Yan S, Yuan WX. Effect of isometric handgrip training on resting blood pressure in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness* 2017 Jan;57(1-2):154-60.
- 22 Casonatto J, Goessler KF, Cornelissen VA, Cardoso JR, Polito MD. The blood pressure-lowering effect of a single bout of resistance exercise: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016 Nov;23(16):1700-14.
- 23 Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 Apr 7;335(8693):827-38.
- 24 Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994 Apr;50(2):272-98.
- 25 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997 May 15;126(10):761-7.
- 26 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
- 27 Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995 Apr 10;155(7):701-9.
- 28 Waken RJ, de Las FL, Rao DC. A Review of the Genetics of Hypertension with a Focus on Gene-Environment Interactions. *Curr Hypertens Rep* 2017 Mar;19(3):23- 0718.
- 29 Esler M, Rumanitir M, Kaye D, Lambert G. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *Am J Hypertens* 2001 Jun;14(6 Pt 2):139S-46S.

- 30 Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999 Aug;48(8):989-94.
- 31 Galipeau DM, Yao L, McNeill JH. Relationship among hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension is dependent on sex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Aug;283(2):H562-H567.
- 32 Dela F, Handberg A, Mikines KJ, Vinten J, Galbo H. GLUT 4 and insulin receptor binding and kinase activity in trained human muscle. *J Physiol* 1993 Sep;469:615- 24.
- 33 Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994 Jul;43(7):862-5.
- 34 Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest* 1993 Oct;92(4):1623-31.
- 35 Coggan AR, Spina RJ, Kohrt WM, Holloszy JO. Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men. *Am J Physiol* 1993 Feb;264(2 Pt 1):E215-E220.
- 36 Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999;27:1-35.
- 37 Mandroukas K, Krotkiewski M, Hedberg M, Wroblewski Z, Bjorntorp P, Grimby G. Physical training in obese women. Effects of muscle morphology, biochemistry and function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;52(4):355-61.
- 38 Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P, Jansson E. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci* 1977;301:3-29.
- 39 Tarumi N, Iwasaka T, Takahashi N, Sugiura T, Morita Y, Sumimoto T, et al. Left ventricular diastolic filling properties in diabetic patients during isometric exercise. *Cardiology* 1993;83(5-6):316-23.
- 40 Takenaka K, Sakamoto T, Amano K, Oku J, Fujinami K, Murakami T, et al. Left ventricular filling determined by Doppler echocardiography in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1988 May 1;61(13):1140-3.
- 41 Robillon JF, Sadoul JL, Jullien D, Morand P, Freychet P. Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration. *Diabetes Metab* 1994;20:473-80.
- 42 Yasuda I, Kawakami K, Shimada T, Tanigawa K, Murakami R, Izumi S, et al. Systolic and diastolic left ventricular dysfunction in middle-aged asymptomatic non-insulin-dependent diabetics. *J Cardiol* 1992;22(2-3):427-38.
- 43 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.

- 44 Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med J* 2001 May 3;119(3):122-7.
- 45 Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002 Feb;39(2):197-202.
- 46 Kelemen MH, Efron MB, Valenti SA, Stewart KJ. Exercise training combined with anti-hypertensive drug therapy. Effects on lipids, blood pressure, and left ventricular mass. *JAMA* 1990 May 23;263(20):2766-71.
- 47 Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993 Jul;88(1):116-26.
- 48 Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999 Sep 14;100(11):1194-202.
- 49 Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999 Jan;33(1 Pt 2):591-7.
- 50 Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002 Sep 1;16(11):1335-47.
- 51 McAllister RM, Hirai T, Musch TI. Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995 Aug;27(8):1145-51.
- 52 Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002 Nov 7;347(19):1483-92.
- 53 American College of Sports Medicine. Position stand. Physic activity, physical fitness, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1993 Oct;25(10):i-x.
- 54 Tipton CM. Exercise and hypertension. In: Shephard RJ, Miller HSJ, editors. *Exercise and the heart in health and disease*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999. p. 463-88.