

# Tjelesna aktivnost – kardiovaskularna panaceja

## *Physical Activity – the Panacea of Cardiovascular Diseases*

DARIO GULIN<sup>1</sup>, JOZICA ŠIKIĆ<sup>1,2</sup>

1 - Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska

2 - Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

**SAŽETAK** Tjelesna neaktivnost i sjedilački (sedentarni) način života smatraju se nezavisnim kardiovaskularnim čimbenicima rizika. Brojne su studije dokazale obrnutu povezanost stupnja tjelesne aktivnosti i pojavnosti kardiovaskularnih bolesti. Tjelesna neaktivnost navješćivač (prediktor) je kardiovaskularnih bolesti i u zdravih osoba, ali i osoba s već postojećom bolesti. Različiti su mehanizmi uključeni u kardiovaskularni zaštitni učinak tjelesne aktivnosti, a temelje se na poboljšanju endotelne funkcije, smanjenju simpatičke neuralne aktivnosti i rigidnosti stijenka krvnih žila. Potrebni su veliki naponi pri promjeni usađenih nezdravih navika na individualnoj razini, razini zajednice i političkoj razini da bi se postiglo uvođenje tjelesne aktivnosti kao stila življenja. Zaključno, s javnozdravstvenoga gledišta, nijedan lijek nije toliko moćan kao tjelesna aktivnost u bilo kojoj životnoj dobi.

**KLJUČNE RIJEČI:** tjelesna aktivnost, kardiovaskularni rizik, arterijska hipertenzija, koronarna arterijska bolest srca, srčano zatajivanje

**SUMMARY** Physical inactivity combined with sedentary lifestyle is considered one of the independent risk factors for cardiovascular diseases. Numerous studies have demonstrated the inverse correlation between the level of physical activity and the incidence of cardiovascular diseases. Physical activity is not just a predictor of cardiovascular disease in healthy individuals, but also in individuals with previously known disease. The cardiovascular protective effect of physical activity involves various mechanisms that are based on the improvement of endothelial function, decrease in sympathetic neural activity and reduction of arterial stiffness. Enormous efforts are needed to promote the change of the ingrained unhealthy habits at personal, community and political level in order to establish physical activity as lifestyle. Finally, from the perspective of public health, no drug is as powerful as physical activity, at any age.

**KEY WORDS:** physical activity, cardiovascular risk, arterial hypertension, coronary artery disease, heart failure



### Uvod

Redovita tjelesna aktivnost snižava rizik od kroničnih metaboličkih i kardiorespiratornih bolesti različitim mehanizmima, među kojima su posebno važni protuupalni učinci. Protuupalni efekt najizraženije se ostvaruje redukcijom visceralnoga masnog tkiva, što posljedično dovodi do smanjenog otpuštanja adipokina, ali i izravnim protuupalnim okruženjem koje nastaje pri svakom vježbanju s utjecajem na imunost sustav (1, 2).

Pretilost, kao jedan od najčešćih primjera imunometaboličkih interakcija, uz kronični niski stupanj upale nezavisno je povezana s razvojem kardiovaskularnih bolesti. Ovo protuupalno stanje karakteriziraju povišene vrijednosti upalnih markera (interleukin 6 – IL-6; čimbenik tumorske nekroze – TNF; C-reaktivni protein – CRP). Tjelesna neaktivnost i sjedilački način života dovode do nastanka visceralnoga masnog tkiva koje aktivira imunost sustav te potičući upalna stanja, pojačava otpuštanje adipokina i kroničnu

upalu. Suprotno, razine protuupalnih citokina u pretilosti snižene su (npr., adiponektin). Drugi protektivni mehanizam temelji se na izravnom otpuštanju protektivnih citokina iz skeletnih mišića (tzv. miokini) i smanjenoj ekspresiji receptora koji prepoznaju opsonin (engl. *Toll-like receptor* – TLR) na monocitima ili makrofagima. Dokazani su redukcija cirkulirajućih monocita u krvi nakon fizičke aktivnosti i porast regulatornih T-limfocita (3). Stoga je razumijevanje fizičke aktivnosti jednako važno kao i razumijevanje svakoga drugog lijeka, a osobito pri preporukama koje se daju bolesnicima (slika 1.). Poticanje fizičke aktivnosti nema samo profilaktičku ulogu već pruža i učinkovitu terapiju u liječenju brojnih stanja i bolesti (4).

S druge strane, nedavni znanstveni radovi pokazuju neželjeni utjecaj prekomjerne tjelesne aktivnosti na kardiovaskularni sustav (slika 2.). Izrazito je teško održavanje ravnoteže između perioda napornog treninga (primjerice, ekscesivno trčanje ili plivanje) i prikladne faze odmora,

gdje dodatno opterećenje može voditi ukupnom smanjenju protektivnog učinka i, dakako, negativnim posljedicama za kardiovaskularno zdravlje. Najpoznatija hipoteza o neželjenom utjecaju ekscesivnog vježbanja jest tzv. Smithova citokinska hipoteza. Temelji se na mišićnoj ozljedi koja dovodi do pomaka tekućine, plazmatskih proteina i leukocita iz cirkulacije na mjesto ozljede. Aktivacijom upalnih stanica,

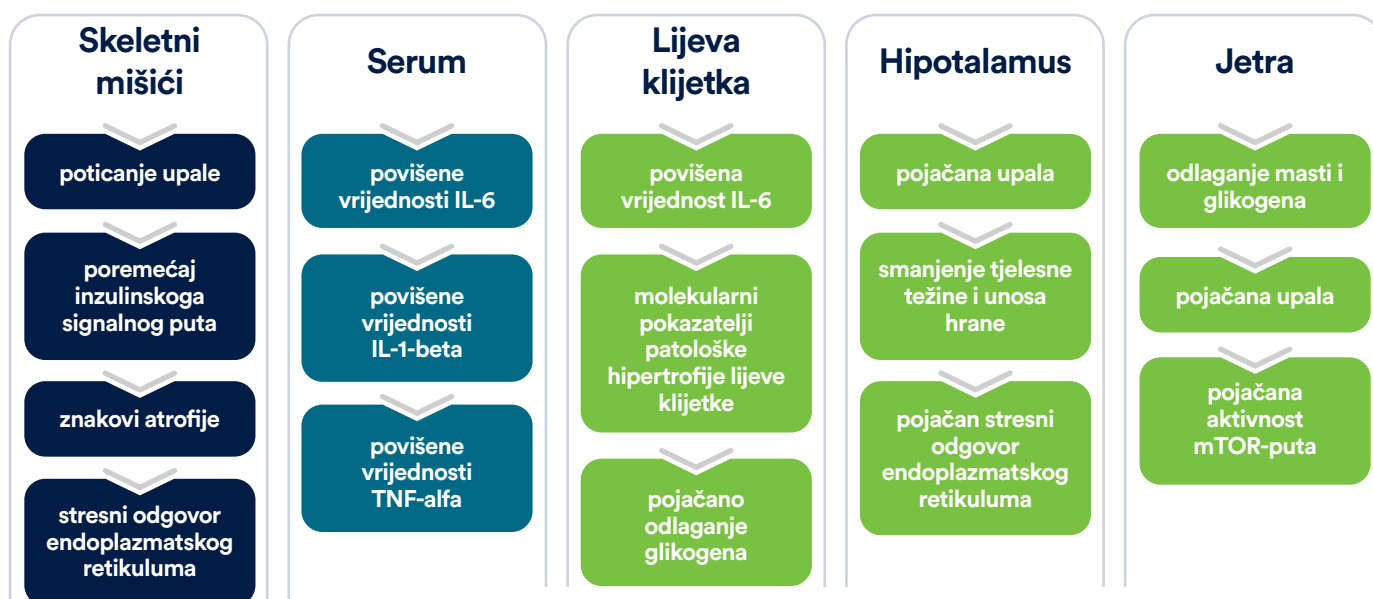
osobito neutrofila, makrofaga i monocita, potiče se sistemski odgovor uz otpuštanje proupalnih citokina: interleukina 6 (IL-6), čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF-alfa) i interleukina 1-beta (IL-1-beta). Navedeni citokini na kraju ostvaruju interakcije s različitim organskim sustavima (drugi skeletni mišići, jetra, hipotalamus i srce), što dovodi do smanjenja fizičkih mogućnosti i ostalih neželjenih učinaka (5).

Slika 1. Osnovni fiziološki mehanizmi u razumijevanju protektivnih učinaka vježbanja



Prilagođeno prema ref. 4.

Slika 2. Osnovni patofiziološki mehanizmi u razumijevanju neželjenih učinaka ekscesivnog vježbanja



Prilagođeno prema ref. 5.

## Preporuke – općenito



Prilagođeno prema ref. 6.

## Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija jedan je od najvažnijih čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti i smatra se glavnim uzrokom smrti i invalidnosti. Stoga prikladna kontrola krvnog tlaka ima, osim kliničke važnosti, i velik utjecaj na javnozdravstveni sustav. Mjere snižavanja, odnosno održavanja optimalnoga krvnog tlaka, ali i prevencije arterijske hipertenzije temelje se na promjenama životnih navika koje uključuju: redukciju tjelesne težine, smanjenu konzumaciju alkohola, prehranu s većim udjelom svježeg voća i povrća, smanjen unos zasićenih masnih kiselina, smanjen unos

soli, ublažavanje stresa i, na kraju, povećanje tjelesne aktivnosti. Promjena životnih navika može spriječiti ili odgoditi pojavu i razvoj arterijske hipertenzije, ali i sniziti ukupni kardiovaskularni rizik.

Prihvatanje tih navika može biti dovoljno za odgađanje, pa i neuvođenje antihipertenzivne terapije, osobito u prvom stupnju hipertenzije (definiranome vrijednostima sistoličkoga krvnog tlaka od 140 do 159 mmHg i dijastoličkoga krvnog tlaka od 80 do 89 mmHg). Iako tjelesna aktivnost nije unesena kao nezavisni čimbenik rizika u procjeni s pomoću tablica SCORE, ona je svakako važan modifikator koji pridonosi ukupnomu kardiovaskularnom riziku. O njezinu značenju svjedoči podatak da je u istoj kategoriji uz pretilost, autoimunosna kronična stanja, fibrilaciju atrijske, hipertrofiju lijeve klijetke, kroničnu bubrežnu bolest, OSAS (opstruktivna apneja u snu) i znatnije psihijatrijske bolesti (7).

Nekoliko posljednjih godina poznato je da je oksidativni stres izravno povezan s razvojem kardiovaskularnih bolesti. Mehanizam se primarno temelji na utjecaju slobodnih radikala na endotelnu disfunkciju i proupalnim vaskularnim zbivanjima koja utječu na rigidnost stijenka krvnih žila, što na kraju rezultira arterijskom hipertenzijom i ranim vaskularnim starenjem (8 – 10)

Maskirna hipertenzija (s udjelom od 15%) definirana je urednim vrijednostima krvnog tlaka u liječničkoj ordinaciji, dok se povišene vrijednosti krvnog tlaka bilježe u svakodnevnim uvjetima. Takav oblik hipertenzije ima višu stopu prevalencije u mlađih bolesnika, muškaraca, anksioznih bolesnika s izraženim psihosocijalnim negativnim rizičnim čimbenicima, osobito poslovnim stresom, pušača, ali i u osoba s višim stupnjem svakodnevne tjelesne aktivnosti, kao i onih što konzumiraju alkohol u većim količinama (7).

Tjelesna aktivnost inducira akutni porast krvnog tlaka, osobito sistoličkoga, nakon čega slijedi kratkotrajni pad ispod početne vrijednosti. Epidemiološke studije pokazuju da redovita aerobna fizička aktivnost može biti korisna za prevenciju i liječenje arterijske hipertenzije te snižavanje kardiovaskularnog rizika i smrtnosti (11). Smjernice Europskoga kardiološkog društva iz 2018. godine daju preporuku klase I uz razinu dokaza A za umjerenu i redovitu fizičku aktivnost (5 – 7 dana u tjednu). Preporučuje se aerobna aktivnost (hodanje, trčanje, biciklizam ili plivanje). Mogu se dodatno savjetovati i vježbe s otporom dva do tri puta na tjedan. U zdravih pojedinaca dodatni učinak može se ostvariti postupnim produljenjem aerobne tjelesne aktivnosti do 300 min na tjedan umjerene aktivnosti ili 150 min aerobne aktivnosti jakog intenziteta. Utjecaj izometričnih

vježba na krvni tlak i kardiovaskularni rizik manje je poznat (7, 11, 12). Cornelissen i suradnici objavili su 2011. godine metaanalizu u kojoj su pokazali da dinamički trening s otporom umjerenog intenziteta, kao i izometrični trening s otporom slabog intenziteta djeluju na redukciju i sistoličkog i dijastoličkoga krvnog tlaka. Dodatno je dinamički trening reducirao i druge rizične čimbenike (smanjenje masnog tkiva i sniženje razine triglicerida u krvi) uz povoljan učinak na stupanj funkcionalne sposobnosti (13). Aerobno vježbanje dodatno snižava razinu LDL-kolesterola, ublažava inzulinsku rezistenciju i intoleranciju glukoze. Iako genska osnova ima važnu ulogu u razvoju pojedinih kardiovaskularnih bolesti, stečeni čimbenici rizika, kao što je sjedilački (sedentarni) način života, čak i znatnije utječu na razvoj arterijske hipertenzije (14).

Zaključci niza znanstvenih radova o utjecaju intenziteta na redukciju krvnog tlaka oprečni su. Brojne su studije pokazale da je tjelesna aktivnost slabog intenziteta učinkovita ili čak učinkovitija od tjelesne aktivnosti pojačanog intenziteta. Podaci i zaključci različiti su te se umjesto stupnja opterećenja preporučuje procjena intenziteta sukladno individualnoj srčanoj frekvenciji. Molmen-Hansen upozorava na poboljšanje funkcionalnog kapaciteta, kardijalne (sistoličke i dijastoličke) funkcije i endotelne funkcije aerobnom aktivnosti, čime se reduciraju drugi čimbenici kardiovaskularnog rizika (15 – 17).

Uloga tjelesne aktivnosti pri redukciji krvnog tlaka i kontroli arterijske hipertenzije višestruko je korisna te se ne može zamijeniti medikamentnom terapijom. Arterijska hipertenzija često je udružena s nizom drugih kardiovaskularnih stanja (npr., dislipidemijom ili šećernom bolesti) pa nijedan lijek s obično jednostrukom ulogom u smanjenju samo jedne od bolesti ne može zamijeniti tjelesnu aktivnost koja djeluje na sva stanja. Uloga tjelesne aktivnosti premašuje i poimanje neželjenih reakcija drugih lijekova, kao i pitanje adherencije lijekova (10, 18). U sljedećim godinama očekuju se i dodatni dokazi o koristi moderne tehnologije pri poticanju tjelesne aktivnosti.

## Koronarna bolest srca

Dosadašnja poimanja koronarne bolesti temelje se na začaranome neželjenom krugu koji započinje znatno prije vidljivih aterosklerotskih promjena (u obliku suženja koronarnih arterija, ruptur plaka, odnosno infarkta miokarda). Primarni proces razumijeva endotelnu disfunkciju s posljedičnom lančanom reakcijom. Upravo je smanjena pojavnost kardiovaskularnih bolesti karakterizirana izraženijom ekspresijom i fosforilacijom endotelne izoforme

sintetaze dušikova oksida (NO), učinkovitijim uklanjanjem slobodnih radikala, regeneracijom endotela i poticanjem angiogeneze koronarnih arterija.

Tjelesna je aktivnost, kao i kod prije spomenute arterijske hipertenzije, učinkovita u primarnoj prevenciji koronarne bolesti, dok je sedentarna aktivnost nezavisni čimbenik rizika od njezina razvoja. Kod već poznate simptomatske koronarne bolesti, redovita fizička aktivnost znatno povisuje prag pri kojem se javljaju anginozne tegobe, smanjuje progresiju bolesti i poboljšava ishode. Još od početka sedamdesetih godina prošlog stoljeća zamjećuje se dobrobit tjelesne aktivnosti u osoba koje se njome izraženije bave barem dva puta na tjedan. Rizik od razvoja koronarne bolesti bio je za trećinu niži. Studije na rekreativnim trkačima upućuju na sličnu redukciju ukupnog i specifičnoga kardiovaskularnog mortaliteta koji se zamjećuje u skupinama sa slabijim intenzitetom. U grupama s jačim intenzitetom tjelesne aktivnosti utjecaj se na redukciju mortaliteta gubi. Nije jasna gornja granica pri kojoj dolazi do redukcije poželjnih učinaka tjelesne aktivnosti (19, 20). Zanimljiva je danska studija o utjecaju intenziteta bicikliranja pri svakodnevnom odlasku na posao u Kopenhagenu gdje je dokazano dulje očekivano trajanje života u osoba koje su vozile bicikl brzo ili umjereno u odnosu prema onima što su vozili sporo, i to 5,3 godine dulje u muškaraca koji su biciklirali brzo, a 2,9 godina u onih koji su biciklirali umjereno. U žena je odnos za te parametre bio 3,9 i 2,2 godine. Razlike u preživljenju u odnosu prema vremenu provedenom na biciklu nije bilo. Valja istaknuti koncept studije u kojoj se intenzitet bicikliranja određivao prema samoprocjeni ispitanika (21).

Suvremena terapija akutnog infarkta miokarda promijenila je i pogled na tjelesnu aktivnost nakon preboljenog infarkta miokarda. O tome svjedoče i podaci o prijašnjem liječenju koje se temeljilo na imobilizaciji bolesnika u krevetu tijekom nekoliko tjedana. Takvi su se postupci provodili radi sniženja krvnog tlaka, koji prenesen na stijenku lijeve klijetke rezultira manjom mogućnosti ruptur miokarda ili aritmija izazvanih stresom na stijenku. Danas je poznato da je uz metode perkutanih koronarnih intervencija tjelesna aktivnost nezamjenjiva mogućnost poboljšanja funkcionalnog statusa bolesnika, kao i ublažavanja anginoznih tegoba. Osnovni mehanizmi kojima se postiže korist uključuju sniženje srčane frekvencije u mirovanju, kao i pri tjelesnoj aktivnosti čime je potrošnja kisika smanjena, smanjenje aktivnosti simpatikusa, pojačanje aktivnosti parasimpatikusa i baroreceptora te potaknutu neovaskulogenezu. Poboljšanje periferne endotelne funkcije smanjuje sistoličko opterećenje srca (engl. *afterload*) i poboljšava dijastoličku funkciju. Dodatna se uloga zamjećuje u redukciji

progresije plaka, primarno antiaterosklerotskim efektom na trombocite i leukocite (22 – 24).

Smjernice Europskoga kardiološkog društva o kardiovaskularnoj prevenciji iz 2016. godine donose preporuku redovite tjelesne aktivnosti kao temeljne aktivnosti u prevenciji i liječenju koronarne arterijske bolesti. Općenito se preporučuje više od 150 minuta na tjedan aerobne tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta s ukupnom potrošnjom 1000 – 2000 kilokalorija ili više od 75 minuta žustrije aktivnosti podijeljene na tri do pet dana. Preporučuje se započeti sa slabijim intenzitetom aktivnosti uz postupno produljenje njihova trajanja. Za osobe s limitiranim funkcionalnim statusom i niža razina tjelesne aktivnosti povoljno djeluje na neželjene ishode (25). Smjernice za liječenje infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta iz 2017. godine podupiru promjene životnih navika: poticanje tjelesne aktivnosti uz prekid pušenja, optimalnu kontrolu krvnog tlaka, savjete o prehranbenim navikama i kontrolu tjelesne težine. Također, osvrću se na rehabilitaciju kardijalnih bolesnika i naglašavaju redukciju kardiovaskularnog mortaliteta za 22% u bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti ako rehabilitacija uključuje tjelesnu aktivnost (26).

## Srčano zatajivanje

Tjelesna aktivnost u bolesnika sa srčanim zatajivanjem dovodi do poboljšanoga funkcionalnog kapaciteta i kvalitete života te manje uporabe zdravstvenih resursa. Iako su poznate blagodati tjelesne aktivnosti, adherencija je manja od 50% čime je ispod razine adherencije u promjeni prehranbenih navika ili uzimanja lijekova (6, 27 – 29).

Posljednjih nekoliko godina sve se više pažnje posvećuje razumijevanju srčanog zatajivanja s očuvanom ejakcijskom frakcijom. Poznato je da tjelesna aktivnost ima viši stupanj povezanosti s rizikom od srčanog zatajivanja s očuvanom ejakcijskom frakcijom od srčanog zatajivanja s reduciranom ejakcijskom frakcijom. Prognostička je značajnost manje poznata. Iako često kritizirana zbog nejednolikih rezultata, studija TOPCAT donosi zanimljivosti vezane za tjelesnu aktivnost u bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz očuvanu sistoličku funkciju (30). Samo je 11% bolesnika na početku bilo uključeno u program tjelesne aktivnosti. Bolesnici s manjim udjelom tjelesne aktivnosti (slaba ili umjerena aktivnost) imali su viši rizik od srčanog zatajivanja i smrti u dvije godine od početka praćenja. Također, osobitost tjelesne aktivnosti u srčanom zatajivanju naspram drugih kardiovaskularnih bolesti, osobito koronarne, jest da minimalna tjelesna aktivnost ne pruža zaštitni učinak, već je potrebna tjelesna aktivnost barem u skladu s preporukama

ili veća (30 minuta na dan, barem pet dana u tjednu umjerenе aktivnosti). Osobitost srčanog zatajivanja uz očuvanu ejakcijsku frakciju najvjerojatnije se temelji na izravnome povoljnom učinku na kardiorespiratornu sposobnost (poboljšano punjenje lijeve klijetke, manja dijasolička disfunkcija, poboljšanje strukture lijeve klijetke), no i redukciji drugih komorbiditeta. Poznat je specifični patofiziološki mehanizam srčanog zatajivanja uz očuvanu ejakcijsku frakciju gdje je najveći negativni čimbenik arterijska hipertenzija. Primarni mehanizam uključuje tlačno opterećenje uz koncentričnu hipertrofiju stijenka, dok je u srčanom zatajivanju uz reduciranu ejakcijsku frakciju primarni mehanizam volumno opterećenje uz ekscentričnu hipertrofiju. Stoga sve preporuke kojima se postiže bolja korekcija hipertenzije s posljedičnim učinkom na reverzibilnost promjena miokarda lijeve klijetke vrijede i u srčanom zatajivanju uz očuvanu ejakcijsku frakciju. Niža razina tjelesne aktivnosti udružena je s nizom drugih težih stanja i komorbiditeta. Preporuke za pojačanje tjelesne aktivnosti mogu uključivati povećanje intenziteta ili trajanje stupnja opterećenja (kojemu se daje prednost) (npr., umjesto pola sata hodanja preporučuje se sat hodanja) (31).

Posebna tema koja nalaže osvrt o ulozi tjelesne aktivnosti u kontekstu srčanog zatajivanja jest plućna hipertenzija s obzirom na to da njezin najveći udio čini upravo lijevostrano srčano zatajivanje. Prije se zbog sigurnosti izbjegavalo preporučivati tjelesnu aktivnost. Štoviše, i posljednje smjernice za plućnu hipertenziju ostavljaju nejasne odgovore, iako je niz studija pokazao znatnu korist u pogledu ukupnoga funkcionalnog kapaciteta, maksimalne potrošnje kisika i kvalitete života (31, 32). Preporuke Europskoga kardiološkog društva klase IIa i razine preporuka B glase da se vježbanje uz nadzor preporučuje u fizički dekonicioniranih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom koji su klinički stabilni na optimalnoj farmakološkoj terapiji. Optimalno trajanje, intenzitet, učestalost i oblik tjelesne aktivnosti ostaju bez konkretnih preporuka (34).

Smjernice Europskoga kardiološkog društva za srčano zatajivanje daju preporuke klase I uz razinu dokaza A za redovitu tjelesnu aktivnost da bi se popravili funkcionalni status i simptomi bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Tjelesna se aktivnost preporučuje i u stabilnih bolesnika koji imaju srčano zatajivanje uz reduciranu ejakcijsku frakciju. Bolesnicima bi trebalo savjetovati razinu i intenzitet tjelesne aktivnosti pri kojima imaju blagi ili umjereni osjećaj nedostatka zraka (35). Nedavni radovi upućuju na to da i tjelesna aktivnost dulja od vremena preporučenog smjernicama dovodi do boljeg preživljenja, odnosno nižeg stupnja pojavnosti srčanog zatajivanja (36).

## Zaključak

Unatoč razvoju medikamentne i intervencijske terapije promjene životnih navika, kao mjera primarne, ali i sekundarne prevencije, znatno utječu na redukciju kardiovaskularnog mortaliteta. Tjelesna neaktivnost smatra se nezavisnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, dok se prednosti tjelesne aktivnosti očituju u najčešćim kardiovaskularnim bolestima, ponajprije kao poboljšanje funkcionalnog kapaciteta, simptoma i kvalitete života te smanjenje budućih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Pristup bolesnicima s kardiovaskularnim bolestima treba uključivati individualiziranu procjenu. Povremena i neredovita

tjelesna aktivnost može nositi viši rizik od akutnoga koronarnog sindroma ili nagle srčane smrti za vrijeme ili nakon tjelesne aktivnosti.

Iako nam dosadašnje spoznaje ne određuju gornju i donju granicu intenziteta tjelesne aktivnosti, njezina trajanja ili učestalosti, blagodati koje se očituju u kardiovaskularnim bolestima već pri njezinu slabijem intenzitetu (arterijska hipertenzija ili koronarna bolest) ili jačemu relativnom intenzitetu (srčano zatajivanje) neprocjenjive su te su udružene i s promjenama niza drugih rizičnih čimbenika čime se korist višestruko umnožava.

## LITERATURA

- Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154–62. DOI: 10.1152/jappphysiol.00164.2004.
- Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm* 2008;2008:109502. DOI: 10.1155/2008/109502.
- Yeh S-H, Chuang H, Lin L-W, Hsiao C-Y, Eng HL. Regular tai chi chuan exercise enhances functional mobility and CD4CD25 regulatory T cells. *Br J Sports Med* 2006;40:239–43. DOI: 10.1136/bjism.2005.022095.
- Mastana SS, Stensel DJ, Lindley MR, Gleeson M, Bishop NC, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:607–15. DOI: 10.1038/nri3041.
- da Rocha AL, Pinto AP, Kohama EB i sur. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine* 2019;119:57–61. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.016.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(11):NP1–96. DOI: 10.1177/2047487316653709.
- Williams B, Mancia G, Spiering W. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:2284–309. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001961.
- Neves MF, Cunha MR, de Paula T. Effects of Nutrients and Exercises to Attenuate Oxidative Stress and Prevent Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des* 2019;24:4800–6. DOI: 10.2174/1381612825666190116143824.
- Guimarães GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res* 2010;33:627–32. DOI: 10.1038/hr.2010.42.
- Leggio M, Fusco A, Limongelli G, Sgorbini L. Exercise training in patients with pulmonary and systemic hypertension: A unique therapy for two different diseases. *Eur J Intern Med* 2018;47:17–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.09.010.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D i sur. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636–48. DOI: 10.1177/2047487315569401.
- Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure. *J Hypertens* 2012;30:1277–88. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283544669.
- Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of Resistance Training on Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension* 2011;58:950–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177071.
- Douglas JG, Bakris GL, Epstein M i sur. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med* 2003;163:525–41.
- Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE i sur. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(2):151–60. DOI: 10.1177/1741826711400512.
- Tashiro E, Miura S, Koga M, Sasaguri M, Ideishi M, Ikeda M i sur. Crossover comparison between the depressor effects of low and high work-rate exercise in mild hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:689–96.
- Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S484–92; discussion S493–4.
- Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. *Br J Pharmacol* 2012;167:1–12. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01970.x.
- Morris JN, Chave SP, Adam C, Sirey C, Epstein L, Sheehan DJ. Vigorous exercise in leisure-time and the incidence of coronary

- heart-disease. *Lancet* 1973;1(7799):333–9.
20. Lee D, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-Time Running Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality Risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.058.
  21. Schnohr P, Marott JL, Jensen JS, Jensen GB. Intensity versus duration of cycling, impact on all-cause and coronary heart disease mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:73–80. DOI: 10.1177/1741826710393196.
  22. Neto OB, de Sordi CC, da Mota GR, Marocolo M, Chriguer RS, da Silva VJD. Exercise training improves hypertension-induced autonomic dysfunction without influencing properties of peripheral cardiac vagus nerve. *Auton Neurosci* 2017;208:66–72. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.09.012.
  23. Sandri M, Kozarek I, Adams V i sur. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: The Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. *Eur Heart J* 2012;33:1758–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv469.
  24. Winzer EB, Woitek F, Linke A. Physical Activity in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2018;7(4):e007725. DOI: 10.1161/JAHA.117.007725.
  25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
  26. Ibanez B, James S, Agewall S i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
  27. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U i sur. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347–57. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr017.
  28. Keteyian SJ, Brawner CA, Ehrman JK i sur.; PEERLESS-HF Trial Investigators. Reproducibility of Peak Oxygen Uptake and Other Cardiopulmonary Exercise Parameters. *Chest* 2010;138:950–5. DOI: 10.1378/chest.09-2624.
  29. van der Wal MHL, van Veldhuisen DJ, Veeger NJGM, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *Eur Heart J* 2010;31:1486–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq091.
  30. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF i sur. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
  31. Pandey A, Berry JD. Physical Activity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2017;136:993–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029935.
  32. Yuan P, Yuan X-T, Sun X-Y, Pudasaini B, Liu J-M, Hu Q-H. Exercise training for pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;178:142–6. DOI: 10.1016/j.ij-card.2014.10.161.
  33. Pandey A, Garg S, Khunger M i sur. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension. *Circ Hear Fail* 2015;8:1032–43. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002130.
  34. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L i sur. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
  35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. 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. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
  36. Pandey A, Garg S, Khunger M i sur. Dose–Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure. *Circulation* 2015;132:1786–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015853.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. sc. Dario Gulin, dr. med., univ. mag. med.  
 Zavod za bolesti srca i krvnih žila  
 Klinika za unutarnje bolesti  
 Klinička bolnica „Sveti Duh“  
 Sveti Duh 64, 10000 Zagreb  
 e-mail: dariogulin@gmail.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

5. 4. 2019./April 5, 2019

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. 5. 2019./May 10, 2019

