

# 運動負荷時の血圧応答を指標とした高血圧発症リスクの 評価とその実践的応用に関する研究

和歌山県立 宮井 信行  
医科 大 学

## Clinical Utility of Exaggerated Blood Pressure Response to Exercise in Evaluating Risk of Future Hypertension in Normotensive Adults

by

Nobuyuki Miyai

*Department of Hygiene, School of Medicine,  
Wakayama Medical University*

### ABSTRACT

This study was designed to clarify the relations of blood pressure (BP) response during exercise to the risk of future hypertension and to examine the effects of aerobic exercise on hypertensive risks in normotensive men with exaggerated BP response during exercise. The results obtained were as follows:

1) After the follow-up period of 7 years, new-onset hypertension was found in 114 out of a population-based sample of 726 middle-aged normotensive men. Kaplan-Meier survival estimates showed that the cumulative incidence of hypertension increased progressively with higher levels of BP responses during exercise ( $p < 0.01$ ). Cox proportional survival analysis revealed a significantly increased risk for developing hypertension associated with exaggerated BP response after multivariate adjustments for traditional risk factors (relative risk, 3.8; 95% confidence interval, 2.3-6.1).

2) Randomized controlled crossover trial in 35 sedentary normotensive men with exaggerated BP response to exercise demonstrated that a program of moderate aerobic exercise for 16 weeks significantly attenuated BP elevations during laboratory exercise stress test and daily physical activities which accompanied with the reductions in plasma norepinephrine

concentrations at rest and during exercise.

These results suggest that BP measurement during exercise among normotensive subjects is a valuable means of identifying subgroups which are more likely to develop hypertension. Additionally, regular physical activity interventions may be useful for lowering the risk of future hypertension in normotensive subjects with exaggerated BP response to exercise.

## 要 旨

運動負荷に対する過剰な血圧反応が、正常血圧者における将来の高血圧進展に対するリスクとどのように関係しているかをコホート研究によって明らかにするとともに、過剰な血圧反応を示す症例に対する運動療法が高血圧進展のリスク軽減に対して有効であるかを介入研究によって検討し、以下の結果を得た。

1) 正常血圧者726名からなる観察コホートを7年間追跡したところ、運動負荷に対する過剰な血圧反応は、安静時血圧を含むその他の交絡因子の多変量補正後も、将来の高血圧進展に影響を及ぼす重要な危険因子の一つであった。

2) 過剰な血圧反応を示す症例35名に対して、自転車エルゴメーターを用いて嫌気性代謝閾値に相当する強度の運動を週3回、16週間施行したところ、日中活動時の血圧や運動負荷に対する血圧反応性の低下、ならびに安静時および運動負荷後における血漿ノルエピネフリン濃度の低下を認めた。

以上のことから、運動負荷時の血圧反応性を測定することは、正常血圧者における高血圧進展のリスクを判断するうえでも有効であると考えられた。また、運動負荷に対して過剰な血圧反応を示す症例における高血圧進展のリスク軽減に対して運動療法が有効であることが示唆された。

## 緒 言

Framingham 研究に代表されるこれまでの疫学  
デサントスポーツ科学 Vol. 23

研究によって、高血圧が冠動脈疾患や脳血管障害の重要な危険因子であることが明らかにされている。したがって、高血圧患者に対して早期の治療を施すことは勿論であるが、予防医学的な立場からは、正常血圧者における将来の高血圧進展に対するリスクの評価にも注意が注がれている。

近年、高血圧の診断や治療の評価においては、従来の随時血圧に加えて、日常生活における血圧変動性が重要視されるようになってきた。また、運動負荷試験は冠動脈疾患の潜在的な異常の検出や呼吸循環系持久力の測定を目的に広く利用されているが、運動負荷に対する過剰な血圧反応は、突然死や心不全の危険因子として重要な左室肥大の重症度に相関するとの報告<sup>1)</sup>がある他、高血圧の発症にも関係があるとの報告<sup>2-4)</sup>がみられるなど、運動負荷に対する血圧反応性を測定することは、正常血圧者における高血圧進展のリスクを評価するうえでも重要との可能性が示唆される。

そこで、本研究では、運動負荷に対する過剰な血圧反応が、正常血圧者における将来の高血圧進展に対するリスクとどのように関係しているかをコホート研究によって明らかにするとともに(研究1)、このような過剰な血圧反応を示す症例に対する運動療法が高血圧進展のリスク軽減に対して有効であるかを介入研究によって検討した(研究2)。

### 1. 対象と方法

#### 1. 1 運動負荷に対する過剰な血圧反応と将来の高血圧発症との関係

某事業所の1992～96年の定期健康診断時に運動負荷試験を実施した男性1,514名のうち、観察開始時における年齢が20歳未満または60歳以上の者、安静時血圧が収縮期（SBP） $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期（DBP） $\geq 90\text{mmHg}$ の者、循環器疾患、糖尿病、腎疾患の既往歴や降圧薬の服用歴のある者、安静時心電図に異常所見の認められる者、運動負荷時の血圧測定値が不備の者を除外した1,033名を観察コホートに設定し、人年法によって1999年まで7年間追跡した。

運動負荷試験は、自転車エルゴメーターを用い、多段階漸増負荷法（25W/2分）にて症候限界性で実施した。また、運動負荷に対する血圧反応性は、100Wの負荷強度における心拍数と血圧の値から、われわれが作製した基準曲線（図1）を用いて評価し、SBPまたはDBPがそれぞれの90パーセンタイル曲線以上を示す場合を過剰血圧反応、それ未満である場合を正常血圧反応と定義した。

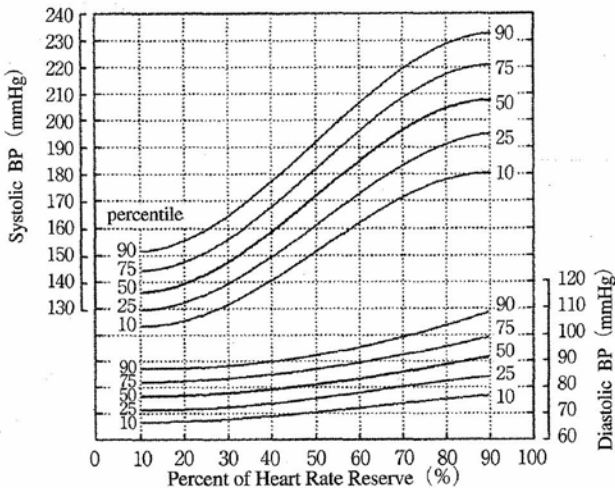


図1 Percentile curves of systolic and diastolic blood pressure responses by maximal heart rate reserve during ergometric test in normotensive men

さらに、観察期間中の高血圧発症の有無は、半年ごとの定期健康診断における血圧測定、または問診によって確認し、安静時血圧がSBP  $\geq 140\text{mmHg}$ またはDBP  $\geq 90\text{mmHg}$ に移行し、かつその後低下を認めない、あるいは降圧薬の服用を開始した場合を高血圧への進展と定義した。

また、これに基づいて観察コホートにおける高血圧への進展または打ち切りまでの観察期間を個々に把握した。なお、運動負荷に対する血圧反応性と将来の高血圧進展との関係は、Kaplan-Meier法を用いて両群における高血圧の累積罹患率曲線を比較するとともに、交絡因子の影響を補正するためにCox比例ハザードモデルを用いて検討した。

## 1. 2 過剰な血圧反応を示す者に対する運動療法の効果

某事業所の1997～98年の定期健康診断時に運動負荷試験を実施した男性921名のうち、年齢が20歳未満または60歳以上の者、安静時血圧がSBP  $\geq 140\text{mmHg}$ 、DBP  $\geq 90\text{mmHg}$ で、循環器疾患、糖尿病、腎疾患の既往歴や降圧薬の内服歴のある者、安静時心電図に異常所見の認められる者を除外した431名について、われわれが作製した基準曲線を用いて運動負荷に対する血圧反応性を評価し、SBPまたはDBPが90パーセンタイル曲線以上であった62名を対象者とした。

運動療法は、このうち文書にて同意の得られた39名を年齢とbody mass index（BMI）の分布が等しくなるようにして、A群（n=20）とB群（n=19）に分けた後、16週間の運動療法と経過観察を交互に行うクロスオーバー法で実施した。すなわち、はじめの16週間にはA群に運動療法を施行し、B群は経過観察とした。そして、8週間のwash-outを挟んで、次の16週間にはB群に運動療法を施行し、A群は経過観察とした。また、運動療法の期間中には、自転車エルゴメーターを用いて、嫌気性代謝閾値に相当する強度（60～100W、平均85.4  $\pm$  15.9W、50回転/分）の運動を45～60分、週3回以上行った。介入開始前、運動療法と経過観察の前後で、身体測定、血液生化学検査、安静時血圧、24時間連続血圧（ABPM）、運動負荷試験における血圧反応性、安静時と運動負荷後での血漿カテコールアミン濃度

表1 Clinical characteristics of the subjects at baseline

Variables	
Age (year)	42.9 ± 8.5
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 ± 2.7
Systolic blood pressure (mmHg)	126.2 ± 8.5
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.6 ± 6.4
Heart rate (beats/min)	65.2 ± 9.7
Total cholesterol (mmol/L)	5.12 ± 0.87
HDL cholesterol (mmol/L)	1.36 ± 0.34
Triglycerides (mmol/L)	1.42 ± 0.57
Fasting blood glucose (mmol/L)	5.26 ± 0.41
Alcohol consumption (g/wk)	134.5 ± 97.6
Current smoker (%)	50.3
Parental history of hypertension (%)	31.4

Values are expressed as mean ± SD or percentage of the subjects.

の測定, Mモード心エコー図の記録およびパルスドプラー法による左室流入血流波形の計測を実施した。なお, 運動療法の効果は Hills & Armitage の方法<sup>5)</sup>を用いて検討した。

## 2. 結果

### 2.1 運動負荷に対する過剰な血圧反応と将来の高血圧発症との関係

対象者1,033名のうち, 観察開始時における各種臨床検査値に不備のある者47名と, 2年以上の追跡が不可能であった者84名, 観察期間中の血圧測定値に不備のある者139名, さらに, 観察開始後に特別な健康増進の教育プログラムを長期的に受講した者37名を除いた726名を解析の対象とした。対象者の観察開始時における身体特性を表1に示した。

観察人年の合計は3,427人年となり, この間に114名(15.4%)が新たに高血圧に進展した。対象者における運動負荷時の血圧反応性を基準曲線の25, 50, 75パーセンタイル曲線によって4つに分類し(L1群, L2群, L3群, L4群), それぞれの高血圧の累積罹患率曲線をKaplan-Meier法により描いて図2に示した。高血圧の累積罹患率曲線は, SBP, DBPともにL1群からL4群になるにしたがって連続的に高くなる傾向を示し, L4群の累積罹患率曲線はL1群~L3群のそれに比べて有意な差が認められた(Log-rank test,  $p < 0.01$ )。

また, 運動負荷に対する過剰な血圧反応は, Cox比例ハザードモデルにより年齢, BMI, 安静時血圧, 総コレステロール, トリグリセライド, 空腹時血糖, 飲酒習慣, 運動習慣, 高血圧家族歴などといった交絡因子の影響を補正した後も, 将来の高血圧進展の独立した危険因子としてモデルに採択され, その高血圧進展に対する相対危険度はSBPで3.7(95%信頼区間, 2.2-5.7), DBPで2.9(95%信頼区間, 1.9-4.4)であった(表2)。さらに, 正常血圧から高血圧への進展に影響を及ぼす要因についても検討したところ, 運動負荷時の過剰血圧反応( $p < 0.001$ ), 安静時の正常高値血圧( $p < 0.001$ ), 年齢( $p = 0.008$ ), BMI( $p = 0.023$ )がステップワイズ法により有意な説明変数としてモデルに採択された(表3)。

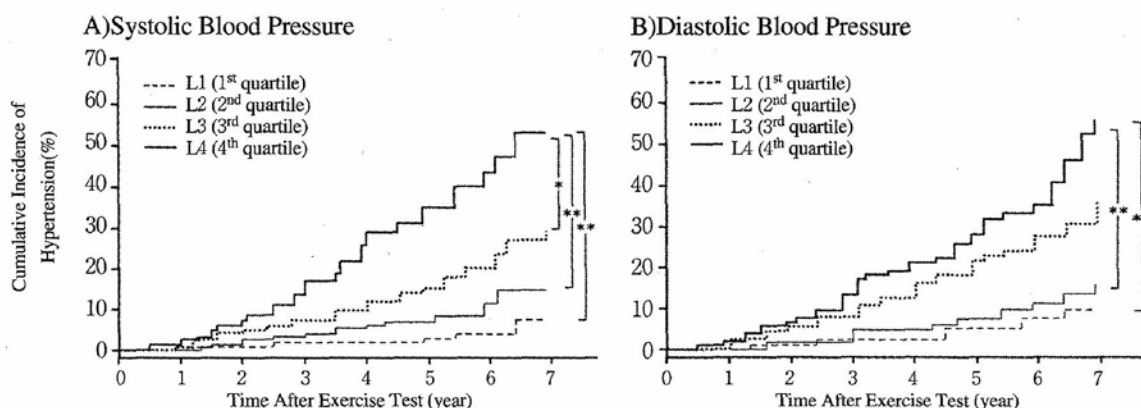


図2 Cumulative incidence of hypertension in normotensive men as a function of the quartiles of systolic and diastolic blood pressure responses to exercise derived from blood pressure response curves by maximal heart rate reserve. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$

表2 Unadjusted, age-adjusted, and multiple adjusted associations between exaggerated systolic and diastolic blood pressure responses to exercise and risk of hypertension

Variables	Unadjusted RR (95%CI)	Age-Adjusted RR (95%CI)	Multiple Adjusted RR (95%CI)
Ex-SBPR	6.24 (4.01-9.54)	6.62 (5.27-10.03)	3.70 (2.18-5.69)
Ex-DBPR	4.75 (2.94-7.38)	4.91 (3.04-7.64)	2.89 (1.88-4.44)

Ex-SBPR indicates exaggerated systolic blood pressure response; Ex-DBPR, exaggerated diastolic blood pressure response ; RR, relative risk; CI, confidence interval. Multiple adjusted RR is the relative risk adjusted for entry age, body mass index, resting systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, alcohol consumption, physical activity, and parental history of hypertension.

表3 Stepwise proportional hazards analysis of risk factors for developing hypertension from normal blood pressure

Variables	$\beta$	SE	P-value	R	RR (95%CI)
Exaggerated BP Response (mmHg)	1.573	0.200	<.001	0.209	3.82(2.26-6.13)
High-normal resting BP (mmHg)	1.427	0.239	<.001	0.157	3.17(1.61-5.66)
Age (year)	0.046	0.014	.008	0.082	1.05(1.02-1.07)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	0.075	0.033	.024	0.048	1.08(1.01-1.15)

$\beta$  indicates partial regression coefficient; SE, standard error of the  $\beta$  coefficient ; R, partial correlation coefficient. Variables considered in the model are : exaggerated blood pressure response, high-normal resting blood pressure, entry age, body mass index, atherogenic index, fasting blood glucose, physical working capacity, alcohol consumption, and parental history of hypertension. The referent category for high-normal resting blood pressure is pressures of less than 130/85 mmHg.

表4 Clinical characteristics of the subjects at baseline

Variables	Group A	Group B	P-value
Number	17	18	
Age (year)	46.6 ± 1.5	45.3 ± 1.3	.535
Height (cm)	167.9 ± 1.3	169.8 ± 1.0	.289
Body weight (kg)	64.9 ± 1.5	64.6 ± 1.5	.894
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 0.3	22.4 ± 0.4	.249
Systolic blood pressure (mmHg)	122.2 ± 3.1	124.0 ± 2.9	.676
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.4 ± 2.8	74.9 ± 2.4	.696
Heart rate (beats/min)	68.5 ± 2.3	66.7 ± 2.5	.569
Total cholesterol (mmol/L)	5.29 ± 0.15	5.04 ± 0.18	.310
HDL cholesterol (mmol/L)	1.47 ± 0.12	1.51 ± 0.13	.827
Triglycerides (mmol/L)	1.55 ± 0.18	1.41 ± 0.21	.625
Fasting blood glucose (mmol/L)	4.76 ± 0.20	4.39 ± 0.23	.405
Alcohol consumption (g/wk)	164.5 ± 23.8	157.1 ± 19.5	.863
Current smoker (%)	41.2	33.3	.733
Parental history of hypertension (%)	29.4	22.2	.711

Values are expressed as mean ± SEM and percentage of the subjects.

## 2. 2 過剰な血圧反応を示す者に対する運動療法の効果

運動療法への参加者39名のうち、drop-outした4名を除く35名（A群 n=17, B群 n=18）を解析の対象とした。各群の介入開始前における身体特性を表4に示した。

経過観察後に比べて運動療法後では、体重はわずかに減少したが有意な差は認められなかった。また、安静時心拍数は有意に低下、全身持久力の指標である PWC75 % HR<sub>max</sub> は有意に増加したが、

安静時血圧には SBP, DBP ともに有意な変化はみられなかった。さらに、脂質・糖代謝については、トリグリセライドと空腹時血糖が運動療法後に有意な低下を示した。

ABPMにおける24時間の血圧変化を運動療法後と経過観察後で比較して図3に示した。また、24時間の血圧平均値、ならびに午前8時から午後8時までの12時間（昼間血圧）と、午前0時から午前6時まで6時間の血圧平均値（夜間血圧）を表5に示した。運動療法後は経過観察後に比べて、

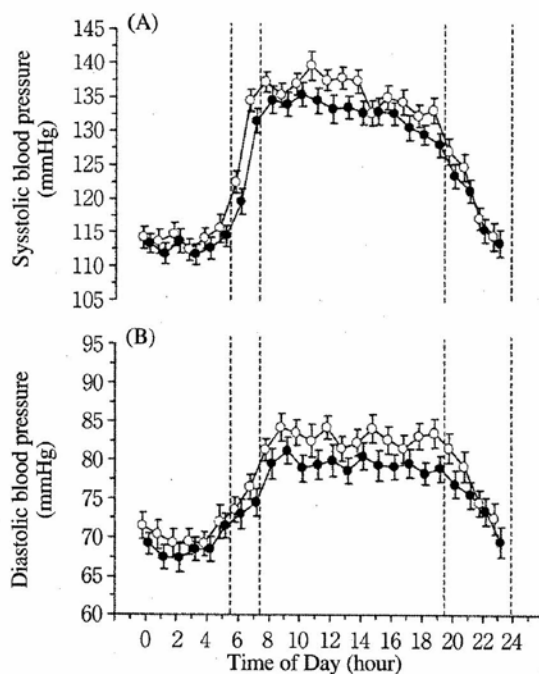


図3 二十四時間経過の歩行時収縮血圧(A)と拡張血圧(B)のコントロール期(○)とトレーニング期(●)の末の値を示す。値は平均±SEM。

表5 歩行時血圧と心拍数のコントロール期とトレーニング期の末の値

Variables	Control	Training	P-value
24-hour			
Systolic BP	131.3 ± 1.9	129.1 ± 2.0	.032
Diastolic BP	78.8 ± 1.8	76.9 ± 1.9	.018
Heart rate	73.1 ± 1.6	70.4 ± 1.6	.004
Daytime			
Systolic BP	135.8 ± 1.8	132.9 ± 1.9	.014
Diastolic BP	82.8 ± 1.8	79.7 ± 1.8	.007
Heart rate	79.4 ± 1.6	74.2 ± 1.5	.001
Nighttime			
Systolic BP	114.2 ± 1.9	112.7 ± 1.9	.114
Diastolic BP	70.3 ± 2.0	69.9 ± 1.8	.291
Heart rate	66.3 ± 1.5	64.1 ± 1.4	.034

Daytime indicates 8 a.m. to 8 p.m.; Nighttime, 12 p.m. to 6 a.m. Values are expressed as mean ± SEM.

夜間血圧では有意な変化はみられなかったが、24時間血圧および昼間血圧ではSBP、DBPともに有意な低下が認められた。

自転車エルゴメーターによる運動負荷試験中の血圧反応性を図4に示した。運動療法後は経過観察後に比べて、最大下同一負荷におけるSBPおよびDBPが有意に低下した。また、臥位安静15分後と運動負荷終了直後に測定した血漿エピネフリンおよびノルエピネフリン濃度を運動療法後と

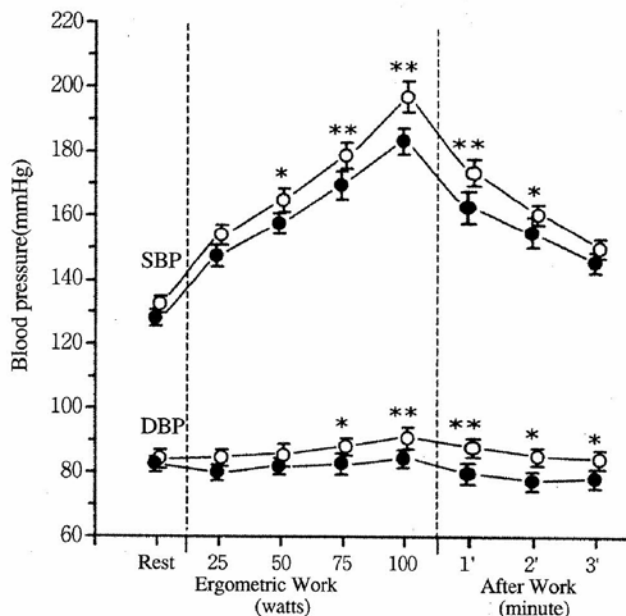


図4 最大下同一負荷時の収縮血圧と拡張血圧を測定した。コントロール期(○)とトレーニング期(●)の末の値を示す。値は平均±SEM。\*p<0.05; \*\*p<0.01

経過観察後で比較すると、血漿エピネフリン濃度には有意な変化はみられなかったが、血漿ノルエピネフリン濃度では臥位安静後、運動終了後の測定値がともに有意な低下を示した(図5)。

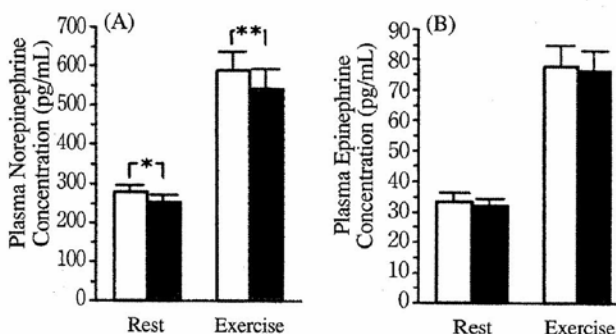


図5 100Wの自転車エルゴメーター試験の最後の段階で測定した血漿ノルエピネフリン(A)とエピネフリン(B)濃度をコントロール期(○)とトレーニング期(●)の末の値を示す。値は平均±SEM。\*p<0.05; \*\*p<0.01

なお、Mモード心エコー図よりDevereuxらの式<sup>6)</sup>で求めた左室心筋重量や左室駆出率、内径短縮率、左室流入血流速波形のA/E比などの指標には、経過観察後に比べて運動療法後で有意な変化はみられなかった(表6)。

表6 Echocardiographic parameters at the end of the control and training periods

Variables	Control	Training	P-value
IVSTd (mm)	8.8 ± 0.2	8.7 ± 0.2	.315
PWTd (mm)	8.6 ± 0.2	8.6 ± 0.2	.431
LVDd (mm)	48.4 ± 0.6	47.9 ± 0.6	.108
LVDs (mm)	31.1 ± 0.5	30.8 ± 0.6	.154
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	97.8 ± 3.3	95.7 ± 3.6	.192
FS (%)	37.5 ± 0.9	37.1 ± 1.0	.367
EF (%)	69.8 ± 1.0	70.5 ± 1.1	.232
A/E	0.90 ± 0.04	0.88 ± 0.04	.091

IVSTd indicates left ventricular interventricular septal thickness; PWTd, posterior wall thickness; LVDd, end-diastolic left ventricular internal diameter; LVDs, end-systolic left ventricular internal diameter; LVMI, left ventricular mass index; FS, left ventricular functional shortening; EF, left ventricular ejection fraction; and A/E, the late-to-early peak transmittal flow velocity ratio. Values are expressed as mean ± SEM.

### 3. 考 察

本研究では、運動負荷に対する過剰な血圧反応が、正常血圧者における将来の高血圧進展のリスクに影響を及ぼす重要な危険因子であること、さらには、このような過剰な血圧反応を示す症例における高血圧リスクの軽減に対して運動療法が有効であることが明らかになった。

冠動脈疾患や脳血管疾患といった循環器疾患がわが国の疾病構造の中心となるなかで、その基礎疾患である高血圧に対する対策は重要課題の一つとなっている。また、高血圧の一次予防を展開するにあたっては、この対策を集団全体に実施する *population strategy* が前提となるが、高血圧に進展する危険性のより高い集団に対して重点的に実施する *high-risk strategy* を併用するのが合理的かつ効果的である。ところで、1999年のWHO/ISH高血圧診療ガイドライン<sup>7)</sup>では、従来の正常血圧の領域を至適血圧、正常血圧、正常高値血圧に細分化した新たな血圧分類が示されている。これは、安静時の血圧レベルが正常範囲内であっても将来の冠動脈疾患のリスクと連続的に相関することを踏まえたものであるが、将来の高血圧への進展の可能性という観点からみた場合も、正常高値血圧

では至適血圧や正常血圧に比べて約3倍のリスクがあることが明らかにされている<sup>8)</sup>。したがって、高血圧の一次予防を実施するにあたっては、まず、安静時の血圧レベルを基準にしてそれに応じた血圧管理がなされるべきであろう。しかし、血圧レベルが同じであっても将来の高血圧発症には個人差があり、高血圧に進展しやすい者とそうでない者が存在する<sup>9)</sup>。本研究において、運動負荷に対する過剰な血圧反応は安静時血圧を含む交絡因子の多変量補正後も将来の高血圧進展の重要な危険因子であることが示された。このことから、運動負荷に対する血圧反応性を測定することによって、安静時血圧とは独立した付加的な情報が得られ、これらを組み合わせることで正常血圧者における高血圧進展のリスクをより正確に評価することが可能であると考えられる。

一方、正常血圧者のうち、運動負荷に対して過剰な血圧反応を示す者では、将来の高血圧への進展のリスクが高いことが明らかになったことから、このような症例に対しては何らかの管理、指導が必要であると考えられる。従来から、運動負荷に対する過剰な血圧反応は、左室肥大などの臓器障害に関係する危険因子の一つとして注目されていたが、これまでに何らかの介入や治療の効果を検討した報告はほとんどみられない。わずかに、高血圧患者における過剰な血圧反応に対して  $\beta$  遮断薬徐放錠が有効であったとするものがあるが、正常血圧者では早期の降圧薬投与は不要であり、血圧日内変動などを含めた定期的な血圧観察と、一般療法としての運動療法や減塩、節酒などによるライフスタイルへの介入が適当であると考えられる。また、運動負荷に対して過剰な血圧反応を示す者では、安静時におけるわずかな末梢血管抵抗の増大や、運動誘発性の末梢血管拡張が少ないことが認められている<sup>10)</sup>。さらに、その要因としては運動に対する交感神経活性の亢進やノルエピネフリン負荷に対する血管反応性の亢進<sup>11)</sup>、

あるいは動脈壁の軽微な肥厚<sup>12)</sup>などが示唆されている。本研究では、このような症例に対して運動療法を施行し、日中活動時の血圧や運動負荷に対する血圧反応性の低下、ならびに安静時および運動負荷後での血漿ノルエピネフリン濃度の低下を認めたことから、運動療法が高血圧リスクの軽減に対して有効であることが示唆された。

以上のように、運動負荷試験は冠動脈疾患の潜在的な異常の検出や呼吸循環系持久力の測定を目的に広く利用されているが、運動負荷に対する血圧反応性が、正常血圧者における高血圧進展のリスクを評価する一つの指標となりうることが示された。したがって、安静時血圧を含むその他の危険因子とともに、運動負荷に対する血圧反応性の情報を考慮することで、より正確な高血圧リスクの評価が可能になると考えられる。また、このような過剰な血圧反応を示す症例における高血圧予防のための介入方法として、定期的な運動の定着化が有効であるものと考えられた。

#### 4. 謝 辞

本研究に研究助成を賜りました財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に心より感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Ren, J.F., Hakki, A.H., Kotler, M.N., Iskandrian, A.S.; Exercise systolic blood pressure: A powerful determinant of left ventricular mass in patients with hypertension, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **5**, 1224-1231 (1985)
- 2) Singh, J.P., Larson, M.G., Manolio, T.A., O'Donnell, C.J., Lauer, M., Evans, J.C., Levy, D.; Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension,

*Circulation*, **99**, 1831-1836 (1999)

- 3) Matthews, C.E., Pate, R.R., Jackson, K.L., Ward, D.S., Mecera, C.A., Kohl, H.W., Blair, S.N.; Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension, *J. Clin. Epidemiol.*, **51**, 29-35 (1998)
- 4) Manolio, T.A., Burke, G.L., Savage, P.J., Sidney, S., Gardin, J.M., 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. Hypertension*, **7**, 234-241 (1994)
- 5) Hills, M., Armitage, P.; The two-period cross-over clinical trial, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **8**, 7-20 (1979)
- 6) Devereux, R.B., Reichek, N.; Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method, *Circulation*, **55**, 613-618 (1977)
- 7) Chalmers, J., MacMahon, S., Mancia, G., Whitworth, J., Beilin, L., Hansson, L., Neal, B., Rodgers, A., Ni, Mhurchu, C., Clark, T.; 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization, *Clin. Exp. Hypertens.*, **21**, 1009-1060 (1999)
- 8) Leitschuh, M., Cupples, L.A., Kannel, W., Gagnon, D., Chobanian, A.; High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study, *Hypertension*, **17**, 22-27 (1991)
- 9) Miyai, N., Arita, M., Morioka, I., Miyashita, K., Nishio, I., Takeda, S.; Exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with high-normal blood pressure, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **36**, 1626-1631 (2000)
- 10) Wilson, M.F., Sung, B.H., Pincomb, G.A., Lovallo, W.R.; Exaggerated pressure response to exercise in men at risk for systemic hypertension, *Am. J. Cardiol.*, **66**, 731-736 (1990)
- 11) Julius, S.; Abnormalities of autonomic nervous control in human hypertension, *Cardiovasc Drugs Ther.*, **8**, 11-20 (1994)
- 12) Kavey, R.W., Kveselis, D.A., Gaum, W.E.; Exaggerated blood pressure response to exercise in children with increased low-density lipoprotein cholesterol, *Am. Heart J.*, **133**, 162-168 (1997)