

*A mis padres Javi y M^a José,
por haberme hecho quien soy.*

*A Anne,
por ser el pilar sobre el que se sustenta todo, a tu lado todo es mejor.*

PROGRAMA DE DOCTORADO

Ciencias de la Actividad Física y del Deporte

THESIS PROGRAM

Physical Activity and Sport Sciences

TESIS DOCTORAL

Nivel de actividad física, comportamiento sedentario, calidad de sueño y respuestas cardíacas autónomas antes y después de diferentes programas de ejercicio físico aeróbico en personas físicamente inactivas con hipertensión arterial primaria y sobrepeso/obesidad: estudio EXERDIET-HTA

DOCTORAL THESIS

Level of physical activity, sedentary behavior, quality of sleep and autonomic cardiac responses before and after different aerobic exercise programs in physically inactive individuals with primary hypertension and overweight/obesity: EXERDIET-HTA study

AITOR MARTÍNEZ DE AGUIRRE BETOLAZA

THESIS PROGRAM

Physical Activity and Sport Sciences

DOCTORAL THESIS

Level of physical activity, sedentary behavior, quality of sleep and autonomic cardiac responses before and after different aerobic exercise programs in physically inactive individuals with primary hypertension and overweight/obesity: EXERDIET-HTA study

AUTHOR

AITOR MARTÍNEZ DE AGUIRRE BETOLAZA

SUPERVISORS

Sara Maldonado-Martín, Ph.D.

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU),
University of the Basque Country

Iñigo Mujika Antón, Ph.D.

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU),
University of the Basque Country

DEPARTMENT

Department of Physical Education and Sport

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU),
University of the Basque Country

“El talento solo es una parte del éxito; el resto es trabajo y sacrificio.”

Dusko Ivanovic

“Obstacles don’t have to stop you. If you run into a wall, don’t turn around and give up. Figure out how to climb it, go through it, or work around it.”

Michael Jordan

“Tarde o temprano todas las piezas acaban encajando. Hasta entonces, riéte de la confusión, vive el momento y entiende que todo sucede por algo.”

Anónimo

“Las cosas buenas le esperan a quien insiste y resiste.”

Leo Pavoni

La presente tesis doctoral se ha realizado con la ayuda del Departamento de Educación del Gobierno Vasco para el Programa Predoctoral, dirigida a la Formación de Personal Investigador No Doctor (2017-2021) [PRE_2016_1_0043].

AGRADECIMIENTOS

Antes de comenzar, me gustaría dedicar las siguientes líneas a todas aquellas personas que, de manera directa o indirecta, han aportado y ayudado a la consecución de esta tesis doctoral. Cabe destacar que sin su apoyo y colaboración este trabajo no hubiera sido posible. Creo que la mayoría ya lo sabéis y os lo habré dicho en más de una ocasión, pero nunca está mal decirlo una vez más, porque como se suele decir, la gratitud en silencio no sirve a nadie.

Gracias a mi familia y en especial a mis padres. Es por todos sabido que la familia no se elige; pues qué afortunado he sido de haber caído en esta familia y de haber podido crecer rodeado de tan buena gente. Gracias mamá, simplemente por ser como eres y si hubiera un ranking de mejores madres, sin duda estarías la primera de todas. Gracias papá, por ser un espejo en el que me miro muchas veces, muchas más de las que imaginas. Gracias por haberme hecho quien soy, por haberme enseñado tanto; y por haber sido un apoyo clave en todo este proceso. Sois mejores de lo que nunca os podré demostrar. Gracias también a mi familia política, por hacerme sentir como un miembro más de su familia y con la que tan buenos ratos paso.

A Anne, porque tú has sido el sustento principal en todo este proceso. Gracias por haberme aguantado en esos largos días ante el ordenador sin poder hacer ningún plan, o por perder esos “días libres” que casi nunca hemos conseguido cuadrar. Gracias por quererme y hacerme sentir tan especial a tu lado. Espero que sigas siendo mi compañera de vida y que sigamos escribiendo muchas más líneas en este camino que comenzamos hace ya unos añitos.

Gracias a todas las personas participantes en el estudio EXERDIET-HTA, ya que su implicación y voluntariedad han hecho posible que este trabajo, en ocasiones, no haya parecido un trabajo.

A los compañeros, mejor dicho, amigos del equipo LAKET, Ilargi, Pablo, Mikel y Borja, que han sido imprescindibles durante todo el proceso. No podría haber encontrado mejor compañía para este viaje. Me habéis ayudado mucho, pero sobre todo me habéis hecho aprender y querer ser mejor cada día. Una gran parte de esta tesis es vuestra. Espero compartir más reuniones, cenas, viajes y congresos con vosotros. Gracias también a todos los y las estudiantes en prácticas de grado que han aportado cada año su grano de arena al estudio: sin ellos y ellas este proyecto no hubiera sido viable.

Thank you, Simon, for welcoming me to Gloucester and giving me the opportunity of being part of an incredible research group. In such a short time, you made me feel part of your team and I learnt plenty of things that made my experience there very enriching. Your help and collaboration during these years have been priceless; a big part of this work bears your name.

Por último, pero no por ello menos importante, quiero agradecer a mis directores de tesis, Sara Maldonado Martín e Iñigo Mujika Antón, su impagable disponibilidad y profesionalidad durante todo este proceso. Pero en especial a ti Sara, tú conseguiste cautivarme durante los años de la carrera y enseñarme a amar esta profesión y hacerla un modo de vida. Fuiste la causa por la que decidí emprender esta aventura académica y sin lugar a dudas, no podría haber imaginado una directora de tesis mejor. Puede parecer un tanto hipócrita, pero cuando tantas personas te lo han dicho, será por algo. Gracias por todo tu trabajo, tu apoyo, tus largas noches sin dormir y esos emails de madrugada que han hecho este trabajo mejor cada día. Gracias por enseñarme a no decir nunca que NO y que, con esfuerzo y determinación se puede hacer todo.

DECLARACIÓN

El autor de esta tesis doctoral ha participado en todo el proceso de investigación, desde el diseño hasta el producto final en forma de publicaciones y contribuciones en congresos. Para ello, ha revisado la bibliografía existente, participado en el diseño de las intervenciones y en su puesta en práctica, así como en las distintas valoraciones y en la obtención y análisis de datos, y ha tratado de hacer una buena discusión tras haber interpretado los resultados en profundidad. Por otro lado, ha sido responsable, junto con los directores de la tesis doctoral, del proceso de divulgación en forma de publicación de artículos en revistas científicas.

Este trabajo no podría haberse llevado a cabo sin la supervisión de la tutora y directores del mismo, quienes han sido parte activa durante todo el proceso, y ha contado con la participación de alumnado de grado en prácticas obligatorias y de alumnado de posgrado, así como de colaboradores externos que han participado en la valoración de las personas participantes para su inclusión en el estudio.

La investigación se ha llevado a cabo en instalaciones y con recursos de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Facultad de Educación y Deporte (Sección Ciencias de la Actividad Física y del Deporte) y del Departamento de Educación Física y Deportiva de la UPV/EHU. Además, las becas de la UPV/EHU (GIU14/21 y EHU14/08) así como la beca SAIOTEK del Gobierno Vasco (SAI12/217) han ayudado en la financiación de la investigación. El Iguatorio Médico Quirúrgico (IMQ) de Vitoria-Gasteiz ha participado de forma altruista con la colaboración de sus especialistas médicos Javier Pérez Asenjo y Rodrigo Aispuru. Exercycle S.L. (BH Fitness Company) ha donado material deportivo que ha facilitado la intervención de ejercicio físico. Los integrantes (Dra. Ilargi Gorostegi Anduaga y Dr. Pablo Corres) del grupo de investigación han participado de forma activa en este proyecto.

No ha existido conflicto de interés alguno a la hora de realizar esta investigación, y las becas y ayudas no han repercutido en los resultados obtenidos y presentados.

RECOMENDACIONES PARA LA LECTURA

Esta tesis doctoral se ha realizado en formato de “*tesis por compendio de artículos científicos*”. Por ello, quiero destacar que a pesar de que las publicaciones estén adjuntas en modo de anexos en el último apartado de este trabajo (debido a las especificaciones de formato requeridas por la universidad), estas son la parte central y principal sobre la que se sustenta la tesis.

Para seguir el hilo de los contenidos que forman este trabajo, es necesario seguir el orden que se describe a continuación. Se debe partir de la introducción y marco teórico, presentes en el primer capítulo, que sirven como justificación de la necesidad de este estudio, dan unión y cohesión a los apartados siguientes y establecen el estado de la cuestión referente a la temática tratada.

A continuación, se seguirá con el segundo capítulo en el que se abordan las herramientas metodológicas utilizadas, para así pasar al tercer capítulo en el que se presentan los objetivos e hipótesis de la tesis doctoral.

Llegados a este punto, se debe complementar el cuarto capítulo, donde se resumen los resultados obtenidos y la discusión de cada artículo, con el séptimo capítulo, en el cual se encuentran las publicaciones completas en su formato original y se exponen de manera más específica tanto la metodología utilizada como los resultados de cada estudio de manera completa.

Tal y como indica la estructura que ordena la universidad, en el quinto capítulo se muestran las referencias bibliográficas utilizadas a lo largo de todo el texto, y en el sexto capítulo se presentan las conclusiones de la tesis doctoral.

Se trata de una tesis internacional, por lo que a lo largo de este documento el texto se va a encontrar escrito en dos lenguas, castellano e inglés. A continuación, se podrán leer dos listas de abreviaciones, una para los acrónimos utilizados en los apartados escritos en castellano y otra para los utilizados en inglés.

ABREVIACIONES

AC	grupo de atención-control	HV-MICT:	entrenamiento continuo a intensidad moderada y alto volumen
AF:	actividad física	ICC:	índice cintura-cadera
CCR:	capacidad cardiorrespiratoria	IMC:	índice de masa corporal
DASH:	del inglés, Dietary Approaches to Stop Hypertension	JCR:	del inglés, Journal Citation Reports
ECG:	electrocardiograma	LIIT:	entrenamiento interválico de baja intensidad
ECV:	enfermedad cardiovascular	LV-HIIT:	entrenamiento interválico de alta intensidad y bajo volumen
EF:	ejercicio físico	MET:	equivalente metabólico
FC:	frecuencia cardíaca	T0:	pre-intervención
FITT:	principio FITT; frecuencia, intensidad, tiempo y tipo	T1:	post-intervención
FR:	factores de riesgo	TA:	tensión arterial
FRCV:	factor de riesgo cardiovascular	TAD:	tensión arterial diastólica
HDL:	lipoproteínas de alta densidad	TAS:	tensión arterial sistólica
HIIT:	entrenamiento interválico de alta intensidad	RCV:	riesgo cardiovascular
HTA:	hipertensión arterial	UV1:	umbral ventilatorio 1
HV-HIIT:	entrenamiento interválico de alta intensidad y alto volumen	UV2:	umbral ventilatorio 2
		$\dot{V}O_{2max}$:	consumo de oxígeno máximo
		$\dot{V}O_{2pico}$:	consumo de oxígeno pico

ABBREVIATIONS

ABPM: ambulatory blood pressure monitoring	HV-MICT: high-volume moderate-intensity continuous training
AC: attention control group	IPAQ: International Physical Activity Questionnaire
BMI: body mass index	LV-HIIT: low-volume high-intensity interval training
BP: blood pressure	PA: physical activity
BPV: blood pressure variability	SBP: systolic blood pressure
CRF: cardiorespiratory fitness	SD: standard deviation
CV: coefficient of variation	SB: sedentary behavior
CVR: cardiovascular risk	T0: pre-intervention
CVRF: cardiovascular risk factor	T1: post-intervention
DBP: diastolic blood pressure	TPA: total physical activity
ESS: Epworth Sleepiness Scale	$\dot{V}O_{2peak}$: peak oxygen uptake
ExT: exercise training	VT1: ventilatory threshold 1
HR: heart rate	VT2: ventilatory threshold 2
HRR: heart rate reserve	
HTN: arterial hypertension	
HV-HIIT: high-volume high-intensity interval training	

Índice

ÍNDICE

Resumen	37
Abstract	39
Capítulo 1 / Chapter 1	
1. INTRODUCCIÓN / Introduction	45
1.1. Sedentarismo e inactividad física	45
1.2. Actividad física y ejercicio físico	46
1.3. Sueño y su relación con la salud.....	47
1.4. Métodos de valoración de la actividad física y del sueño	49
2. MARCO TEÓRICO / Theoretical framework	53
2.1. Hipertensión arterial	53
2.2. Sobrepeso / obesidad.....	55
2.3. Capacidad cardiorrespiratoria	58
2.4. Sueño.....	59
2.5. Sistema nervioso autónomo	61
2.5.1. Variabilidad de la tensión arterial.....	63
2.5.2. Frecuencia cardíaca	64
2.6. Tratamiento no farmacológico.....	66
2.6.1. Tratamiento mediante ejercicio físico	67
2.6.2. Tratamiento dietético	71
2.7. What is known and what remains to be known on this topic?	71
Capítulo 2 / Chapter 2	
3. METHODS / Métodos	75
3.1. Study design	75
3.2. Participants and selection criteria.....	77
3.3. Measurements	78
3.4. Intervention.....	82
3.4.1. Exercise intervention program	83
3.4.2. Dietary intervention.....	86

Capítulo 3 / Chapter 3	89
4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS / Objectives and hypotheses	91
4.1. Objetivos	91
4.2. Hipótesis.....	91
Capítulo 4 / Chapter 4	
5. DISCUSIÓN / Discussion	95
5.1. Artículo 1: “Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/ obese adults with primary hypertension: data from the EXERDIET-HTA study”	95
5.2. Artículo 2: “Physical activity, sedentary behavior, and sleep quality in adults with primary hypertension and obesity before and after an aerobic exercise program: EXERDIET-HTA Study”	99
5.3. Artículo 3: “Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: data from EXERDIET-HTA randomized trial”	103
Capítulo 5 / Chapter 5	
6. REFERENCIAS / References.....	109
Capítulo 6 / Chapter 6	
7. Across the finish line.....	143
7.1. CONCLUSIONS / Conclusiones.....	143
7.2. Limitaciones y propuestas de futuro.....	145
7.3. ¿Y ahora qué?.....	146
Capítulo 7 / Chapter 7	
8. PUBLICACIONES / Publications	149
8.1. Anexo 1: MartínezAguirre-Betolaza A, Maldonado-Martin S, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru GR, Mujika I. Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension: Data from the EXERDIET-HTA study. <i>Sleep Breath</i> . 2019;23(4):1265-1273. doi:10.1007/s11325-019-01813-7.....	149
8.2. Anexo 2: Martínez Aguirre-Betolaza A, Mujika I, Loprinzi P, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Maldonado-Martin S. Physical activity, sedentary behavior, and sleep quality in adults with primary hypertension and obesity before and after an aerobic exercise program: EXERDIET-HTA study. <i>Life (Basel)</i> . 2020;10(8):153. doi:10.3390/life10080153.	159
8.3. Anexo 3: MartínezAguirre-Betolaza A, Mujika I, Fryer SM, et al. Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: Data from EXERDIET-HTA randomized trial. <i>J Hum Hypertens</i> . 2020;34(10):709-718. doi:10.1038/s41371-020-0298-4.	173
8.4. Anexo 4: Publicaciones durante el periodo de la beca predoctoral	185

TABLAS

Tabla 1. Definiciones y clasificación de los valores de tensión arterial.....	54
Tabla 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del sobrepeso y la obesidad con respecto al IMC.....	56
Tabla 3. Datos antropométricos para la evaluación de la distribución de la grasa corporal	57
Tabla 4. Valores de normalidad habitualmente aceptados para la tensión arterial (TA)	60
Table 5. Inclusion and exclusion criteria for EXERDIET-HTA study.....	78
Table 6. Overview of the assessment schedule at baseline and follow-up in the EXERDIET-HTA study	79
Table 7. Intervention program for HV-MICT group. Volume and intensity progression	84
Table 8. Intervention program for HV-HIIT and LV-HIIT groups on the treadmill. Volume and intensity progression.....	85
Table 9. Intervention program for HV-HIIT and LV-HIIT groups on the bike. Volume and intensity progression.....	86

FIGURAS

Figura 1. Tasas de mortalidad en función de la duración del sueño individual	48
Figura 2. Beneficios y funciones preventivas del ejercicio físico.....	59
Figure 3. Flow diagram of the doctoral thesis project and relation to the articles published.....	76

Resumen

Objetivos: los objetivos principales de esta tesis doctoral fueron analizar en personas físicamente inactivas, con hipertensión arterial primaria (HTA) y sobrepeso/obesidad: 1) la cantidad y calidad del sueño mediante acelerometría, en función del sexo y la capacidad cardiorrespiratoria (CCR); así como valorar la asociación de los parámetros de sueño con la composición corporal, tensión arterial (TA) y CCR; 2) los niveles de actividad física (AF) y comportamiento sedentario, tanto de manera objetiva mediante acelerometría como subjetiva mediante el cuestionario internacional de AF (IPAQ), en personas sanas y en personas con HTA; así como valorar el efecto de una intervención con ejercicio físico (EF) aeróbico en los parámetros de sueño, comportamiento sedentario y AF en personas con HTA, y la relación entre la AF y comportamiento sedentario valorados objetiva y subjetivamente; y 3) los efectos de diferentes programas de 16 semanas de EF aeróbico sobre la modulación cardíaca autónoma y hemodinámica; así como las posibles diferencias entre los diferentes programas de EF y sus efectos sobre la frecuencia cardíaca (FC), la TA y variabilidad de la TA.

Métodos: 242 personas con HTA, sobrepeso u obesidad y físicamente inactivas participaron en el estudio EXERDIET-HTA. Fueron asignados/as a uno de los tres grupos de intervención (16 semanas) de EF aeróbico supervisado, o a un grupo atención-control con recomendaciones de AF. Todos los grupos siguieron una dieta hipocalórica. Antes y después de la intervención, cada participante fue valorado con pruebas que incluían mediciones antropométricas, de la TA, de la CCR y niveles de AF, comportamiento sedentario y calidad de sueño. Además, se reclutó una muestra de 30 personas sanas (HEALTHY) para comparación antes de la intervención.

Resultados: 1) al analizar la calidad de sueño, la muestra EXERDIET-HTA mostró una duración del sueño corta (6,2 h) tanto en días laborables como en fines de semana y una mala calidad del sueño (<85% de eficiencia de sueño); no se observaron diferencias significativas en las variables de sueño entre mujeres y hombres, ni entre los grupos de CCR. El patrón de sueño corto se asoció negativamente ($p < 0,05$) con la TA sistólica (TAS) media y nocturna (mmHg, $\beta = - 0,2$), y la eficiencia de sueño con la circunferencia de la cintura (cm, $\beta = - 0,08$, $p = 0,05$). El grupo HEALTHY mostró valores superiores de AF moderada a vigorosa ($p < 0,05$) y una mejor calidad del sueño ($p < 0,05$) que el grupo con HTA, pero sin diferencias en el comportamiento sedentario. 2) Después de la intervención, los niveles de AF y comportamiento sedentario en el grupo HTA, valorados objetivamente mediante acelerometría, no cambiaron, pero se observó un aumento de la AF y una disminución del comportamiento sedentario ($p < 0,05$) a través de IPAQ en los grupos de EF supervisado. 3) Tras la intervención, las variables de FC, TAS y TA diastólica (TAD) en reposo y submáximas, junto con los valores de TAS y TAD diurnos y nocturnos, disminuyeron ($p < 0,05$) en todos los grupos sin diferencias entre ellos. Cuando se combinaron los grupos

de EF supervisado, las TAS ($p = 0,048$) y TAD ($p = 0,004$) submáximas, el $VO_{2\text{pico}}$ ($p = 0,014$) y la FC de reserva ($p = 0,030$) mejoraron significativamente en comparación con el grupo atención-control. La intervención no tuvo efectos significativos sobre la variabilidad de la PA.

Conclusiones: 1) el análisis del sueño medido mediante acelerometría refuerza el conocimiento de que los trastornos del sueño (la corta duración del sueño y la mala eficiencia de sueño) se asocian con TA alta y obesidad abdominal en personas físicamente inactivas con sobrepeso/obesidad e HTA. El patrón de sueño no pareció estar relacionado con el nivel de CCR en esta población. 2) Las diferencias en los niveles de comportamiento sedentario y la AF a intensidad moderada-vigorosa podrían ser útiles para definir el perfil de salud de una población. El programa de EF aeróbico supervisado fue eficaz para aumentar los niveles de AF, reducir el comportamiento sedentario y mejorar la calidad del sueño en personas adultas con sobrepeso/obesidad y HTA. Los datos medidos con acelerometría e IPAQ no fueron comparables, pero sí complementarios. 3) Se observaron mejoras superiores en el sistema nervioso autónomo cuando el EF aeróbico se diseñó y supervisó individualmente, con efectos similares en todos los grupos independientemente de la intensidad y el volumen del EF. El programa de EF interválico de alta intensidad y bajo volumen combinado con una dieta saludable debería considerarse como un mecanismo seguro y eficiente para reducir el riesgo cardiovascular en personas con HTA.

Abstract

Objectives: the main objectives of this doctoral thesis were to analyze in physically inactive participants with primary hypertension (HTN) and overweight/obesity: 1) the quantity and quality of sleep by accelerometer, depending on sex and cardiorespiratory fitness (CRF); as well as assessing the association of sleep parameters with body composition, blood pressure (BP) and CRF; 2) the physical activity (PA) and sedentary behavior (SB) in HEALTHY and HTN groups, by objective (accelerometry) and subjective (the international PA questionnaire, IPAQ) means, as well as assessing the effects of an aerobic exercise training (ExT) intervention on PA, SB and sleep quality in HTN; and 3) the effects of different 16 week aerobic ExT programs with diet on cardiac autonomic modulation and hemodynamics; as well as the possible differences among ExT programs and their effects on heart rate (HR), BP, and BP variability (BPV).

Methods: 242 individuals with HTN, overweight or obesity and physically inactive participated in the EXERDIET-HTN study. They were assigned to one of the three ExT intervention groups, or an attention control group with PA recommendations. All groups followed a hypocaloric diet. Before and after the intervention, each participant was assessed with tests that included anthropometric measurements, BP, CRF and PA, SB, and sleep quality. Further, a sample of 30 HEALTHY people was recruited for comparison before the intervention.

Results: 1) Short sleep duration (6.2 h) both on weekdays and weekends, and poor sleep quality (<85% of sleep efficiency) were observed in the EXERDIET-HTA sample; no significant differences in sleep variables were observed between women and men, nor among CRF groups. The short sleeping pattern was negatively associated ($p < 0.05$) with mean and night systolic BP (SBP) (mmHg, $\beta = -0.2$), and sleep efficiency with waist circumference (cm, $\beta = -0.08$, $p = 0.05$). The HEALTHY group showed more moderate-to-vigorous PA ($p < 0.05$) and better sleep quality ($p < 0.05$) than the HTN group, but no difference in SB. 2) After the intervention, HTN participants' PA and SB, objectively measured by accelerometry, were unchanged, but increased PA and decreased SB ($p < 0.05$) were observed through IPAQ in ExT. 3) Following the intervention, resting and submaximal exercise HR, SBP, and diastolic BP (DBP), along with diurnal and nocturnal SBP and DBP values decreased ($p < 0.05$) in all groups, with no differences between groups. When the ExT groups were combined, submaximal SBP ($p = 0.048$) and DBP ($p = 0.004$), $\dot{V}O_{2peak}$ ($p = 0.014$) and HR reserve ($p = 0.030$) were significantly improved compared with the attention control group. The intervention did not have significant effects on BP variability.

Conclusions: 1) Actigraphy-based sleep analysis reinforces that sleep disorders, such as short sleep duration and poor sleep quality, are associated with high BP and abdominal obesity in physically

inactive adults with overweight/obesity and HTN. Sleep pattern did not appear to be related with CRF level in this population. 2) The differences in moderate-to-vigorous PA and SB may be useful in defining the health profile of a population. The supervised aerobic exercise program was effective in increasing PA, reducing SB, and improving sleep quality in adults with HTN and in overweight/obesity. Accelerometer-measured and self-reported data were not comparable, but complementary. 3) Bigger improvements in the autonomic nervous system were seen when the aerobic ExT was individually designed and supervised with *pari passu* effects irrespective of exercise intensity and volume. Low-volume-HIIT ExT combined with a healthy diet should be considered a time-efficient and safe mechanism for reducing the cardiovascular risk in hypertensive individuals.

Capítulo 1 / Chapter 1

Síntesis/Synthesis

1. INTRODUCCIÓN / Introduction

Durante las últimas décadas, han ido sucediéndose una serie de cambios en los hábitos y estilos de vida que han provocado cambios drásticos que han afectado al comportamiento y estilo de vida del ser humano.^{1,2} La mecanización en los puestos de trabajo, la globalización de la tecnología, la falta de tiempo y las mejoras en el transporte, son algunos de los aspectos que han llevado a la reducción de la actividad física (AF) diaria, a un aumento en el consumo de comida rápida con un elevado aporte calórico, y, sobre todo, al sedentarismo.³ Hoy en día el ser humano pasa ingentes cantidades de su tiempo sentado.⁴ Es por ello que, en la actualidad, seis de los siete principales factores de riesgo de muerte prematura en Europa (*i. e.* sedentarismo, elevada tensión arterial (TA), índice de masa corporal (IMC) elevado, niveles inadecuados de colesterol, insuficiente ingesta de frutas y verduras y abuso de alcohol) están relacionados con el estilo de vida propio de nuestra sociedad actual.⁵ Asimismo, las sociedades en vías de desarrollo se enfrentan a un entorno hostil caracterizado por cambios en los hábitos de vida, dirigidos fundamentalmente hacia el aumento del consumo de alimentos con alta densidad calórica, la disminución de la AF diaria y el incremento del hábito tabáquico.⁶ Dado el bajo gasto energético diario característico de la vida moderna, parece bastante probable que las consecuencias de la falta de AF empeoren.⁷

Estar sentado es el comportamiento sedentario más común de las personas adultas. Sin embargo, es posible que todavía no hayamos llegado a nuestro máximo potencial de tiempo sentados, lo que hace pensar en las posibles consecuencias nefastas futuras.⁸ Actualmente, los costes derivados de la inactividad física se han estimado en 8.200 millones de dólares por año.⁹

1.1. Sedentarismo e inactividad física

El comportamiento sedentario, o sedentarismo, se define como cualquier comportamiento de vigilia caracterizado por un gasto energético inferior a 1,5 equivalentes metabólicos (METs), realizado mientras la persona está sentada, reclinada o tumbada.^{10,11} En la actualidad existe gran evidencia que muestra al sedentarismo como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de múltiples problemas de salud y patologías.¹² Se estima que el estilo de vida sedentario es el responsable de aproximadamente un tercio de las muertes por enfermedades coronarias, cáncer de colon y diabetes mellitus tipo II a nivel mundial.⁷

Ya en el año 2003, la Organización Mundial de la Salud informó que los estilos de vida caracterizados por el sedentarismo eran una de las diez causas principales de mortalidad y discapacidad

en el mundo,¹³ y para el año 2020 se previó que las enfermedades cardiovasculares (ECV) causarían 25 millones de muertes a nivel mundial.⁶ En España el porcentaje de población sedentaria se sitúa en un 47%, alcanzándose cifras superiores al 60% de la población adulta, siendo uno de los cuatro países más sedentarios de Europa.⁶ Se estima que en gran parte de los países occidentales la población adulta pasa buena parte del día en comportamiento sedentario, llegándose a acumular hasta medio día en las personas empleadas.¹⁴

El término sedentarismo suele llevar a confusión e intercambiarse de manera errónea con el término inactividad física. La inactividad física, por su parte, se define como la incapacidad de una persona para cumplir con el mínimo de AF recomendado por las guías mundiales de salud pública para personas adultas.^{2,15} Estas guías están promoviendo realizar al menos 150-300 minutos de AF de intensidad moderada a vigorosa a la semana, incluyendo la importancia del fortalecimiento muscular y óseo realizado al menos dos días a la semana.¹⁵ Estas pautas son conceptualmente similares a las recomendaciones anteriores, pero proporcionan más flexibilidad en la forma en la que la AF se acumula durante la semana. Sin embargo, los beneficios provenientes de la cumplimentación de dichas recomendaciones actuales pueden llegar a perderse si la persona permanece las restantes 15 horas del día en comportamiento sedentario. Esto se debe a que las consecuencias de "estar demasiado tiempo sentado" son diferentes de las de "realizar insuficiente AF".⁸ Por lo tanto, recientemente, se ha incidido en alentar a las personas a romper los períodos de comportamiento sedentario, introduciendo en tramos intermitentes sus actividades diarias no ejercitantes^{15,16} o de intensidad ligera.^{15,17} Lo que nos lleva a la necesidad de definir los términos del siguiente punto.

1.2. Actividad física y ejercicio físico

Desde una perspectiva global se considera AF cualquier movimiento corporal producido por el sistema músculo-esquelético que tenga como resultado un gasto energético superior a los valores basales.¹⁸ La AF es necesaria para conseguir un nivel de condición física adecuada, que nos permita vivir con el mayor grado de autonomía personal para afrontar la vida diaria y para ejercer un mayor control sobre nuestra propia salud.¹⁹ El ejercicio físico (EF), por su parte, se define como toda AF planeada, estructurada, repetitiva y dirigida con el objetivo de mejorar o mantener uno o varios de los componentes físicos.¹⁸

1.3. Sueño y su relación con la salud

A pesar de los efectos saludables asociados al estilo de vida físicamente activo, el sedentarismo sigue en aumento y es un factor clave en la etiología y progresión de las enfermedades crónicas, cardiovasculares y metabólicas, debido a que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como son la obesidad, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus;¹³ que unidos a una baja capacidad cardiorrespiratoria (CCR), son un fuerte predictor de la mortalidad.^{6,7} Por lo tanto, la comprensión de los posibles factores de riesgo es parte integral de la prevención de la morbilidad y la mortalidad relacionada con los FRCV.²⁰

En los últimos años ha crecido el interés por estudiar el efecto de las conductas sedentarias en el desarrollo y la progresión de los FRCV y de la ECV desde una perspectiva diferente. No como ausencia o escasez de AF, sino como un concepto independiente, de forma que pueden coexistir en una misma persona altos niveles de AF y mucho tiempo invertido en conductas sedentarias.^{6,14} Este hecho refuerza el mensaje acerca de las consecuencias perjudiciales para la salud de un excesivo tiempo en comportamiento sedentario, independientemente de la cantidad de AF realizada,²¹ debido a que el proceso sedentario genera una serie de cambios fisiológicos en el organismo.

El sueño, por su parte, a pesar de ser la actividad en la cual pasamos más tiempo durante nuestra vida, concretamente pasamos durmiendo un tercio de la vida,²² suele ser la “variable olvidada”. Del sueño y su calidad depende en gran medida nuestro rendimiento tanto físico como mental. Durante el tiempo que dedicamos a dormir, en nuestro organismo se producen múltiples cambios fisiológicos encaminados a proporcionar mayor bienestar y recuperación.²³ Cada vez son más numerosas las áreas desde las que pueden establecerse interesantes conexiones entre el sueño y diferentes aspectos relacionados con la salud. El bajo gasto energético diario característico de las sociedades desarrolladas, consecuencia de un mermado estilo de vida activo, lleva consigo una reducción en el tiempo de sueño y un descanso inadecuado.⁷

La falta de sueño es el factor contribuyente más importante tanto en los accidentes de tráfico y laborales, como en la tasa de mortalidad por trastornos isquémicos, infarto de miocardio, HTA, cáncer y todas sus combinaciones.²⁴ La Fundación Americana del Sueño informa de una reducción en la duración del sueño en los últimos 50 años de 1,5 a 2 horas diarias²⁵ y el 30% de los estadounidenses manifiestan dormir menos de 6 horas por noche.²⁶ La cuestión de cuántas horas de sueño son realmente necesarias para el bienestar de la persona ha sido bastante debatida desde hace varios años. Algunos autores recomiendan entre 7 y 8 horas de sueño para la salud o bienestar físico y mental; mientras otros enfatizan que cada persona debe satisfacer su cuota de sueño individual.²⁷ A pesar de esta disparidad de opiniones, investigaciones recientes parecen sugerir que el alejamiento de un patrón de sueño

intermedio, que implique dormir unas 7-9 horas (Fig. 1), se asocia al padecimiento de consecuencias negativas para la salud y el desarrollo de patologías.²⁸

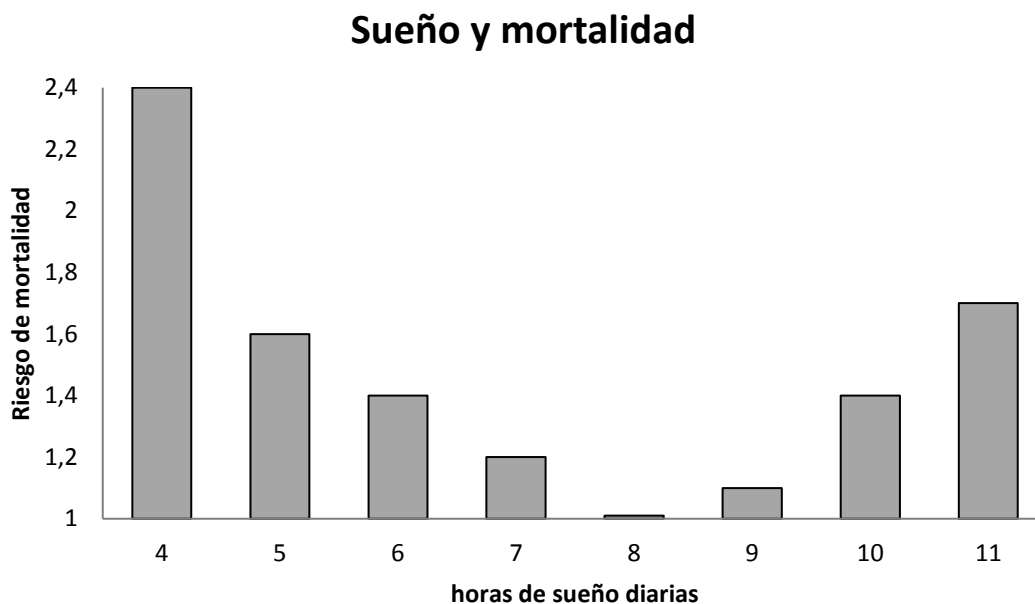


Figura 1. Tasas de mortalidad en función de la duración del sueño individual.²⁸

Otros autores, por el contrario, afirman que las personas se diferencian principalmente por la calidad del sueño. De esta manera, hablamos de personas con patrón de sueño eficiente o de buena calidad y de personas con sueño no eficiente o de pobre calidad.²⁹ El parámetro de eficiencia de sueño hace referencia al tiempo dormido dividido por el tiempo pasado en cama y multiplicado por 100, e idealmente debe aproximarse al 100%. Suele asumirse como una mala eficiencia de sueño, incluso clínicamente significativamente, valores inferiores al 85%.³⁰

En los últimos años, ha habido un interés creciente en una posible asociación entre los trastornos del sueño y comorbilidades significativas, incluyendo trastornos del metabolismo de la glucosa y la HTA.³¹ Dormir menos de 4 horas o más de 8 horas aumenta el riesgo de muerte temprana (Fig. 1). De hecho, dormir más de 9 horas por noche es un factor de riesgo de desarrollo de cáncer, cardiopatías y accidentes cerebrovasculares.³¹ También se debe mencionar que no se sabe a ciencia cierta la direccionalidad de dicha asociación, es decir, si el cáncer, los problemas cardíacos, etc. modifican los patrones de sueño o si una cantidad de sueño anormal es la que genera la patología. En cualquier caso, sí queda claro que los patrones habituales de sueño pueden afectar de forma independiente a la mortalidad.³² Varios estudios han informado sobre la asociación entre la duración del sueño (*i. e.*, tanto demasiado larga como demasiado corta) y la mala salud, incluyendo las relaciones

con la sensación de bienestar mediante auto-informe, la morbilidad y la mortalidad, así como con patologías crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, trastornos respiratorios, HTA y obesidad que producen un aumento del riesgo cardiovascular (RCV).³³ El sueño, por tanto, se podría considerar uno de los factores a estudiar y valorar de la actual “pandemia” de HTA y obesidad que afecta a diversos países en todo el mundo.

1.4. Métodos de valoración de la actividad física y del sueño

Existen múltiples maneras de analizar los niveles de AF y sueño, pero la gran variabilidad en el método de medición entre estudios y entre los diferentes países genera una gran dificultad de cara a la comparación de los resultados. Por ello, con el objetivo de reducir la variabilidad metodológica y generar una estandarización de cara a la mejor interpretación de los datos, surgen los cuestionarios y los monitores de medición de AF y sueño. A pesar de pertenecer a metodologías diferentes, no son excluyentes entre sí.³⁴

1.4.1. Metodología subjetiva

Los cuestionarios son una manera de análisis eficaz y válida de cara a la evaluación de los parámetros de AF y sueño. Su fácil cumplimentación, su escaso coste y la rapidez en la obtención de los resultados hacen de ellos una metodología muy utilizada en investigación.³⁵ No obstante, debido a que la mayoría de dichos cuestionarios deben ser realizados de manera auto-administrada y autónoma por la persona, pueden llegar a darse una serie de factores que hagan que la medición no sea del todo fiable. La falta de sinceridad total al responder suele ser el inconveniente principal a la hora de utilizar cuestionarios, por lo que una combinación con métodos de cuantificación objetiva se presenta como la metodología más eficaz.

La cuantificación de la AF es un aspecto tan complejo como importante debido a que es un comportamiento consciente, aunque en muchas ocasiones si se realiza a una intensidad ligera puede ser llevada a cabo de manera inconsciente, por lo que es necesario valorarla y cuantificarla con precisión. El cuestionario internacional de AF (IPAQ), del inglés “*International Physical Activity Questionnaire*”, es una herramienta utilizada a nivel mundial, dirigida principalmente hacia el control e investigación de la AF.^{36,37} Es un instrumento diseñado principalmente para el análisis de la cantidad de AF que la población adulta percibe que realiza. El intervalo de edad en el que se debe aplicar esta

herramienta comprende desde los 15 a los 69 años, y se encuentra disponible en dos versiones: larga y corta.

1.4.2. Metodología objetiva

Las pruebas directas de medición tanto de los niveles de AF diaria, medida mediante seguimiento GPS, como del sueño, medida con polisomnografía, son consideradas el “gold standard” y la opción más precisa y exacta de valoración. En cambio, su alto coste y la necesidad de instalaciones y/o material específico, hacen que en muchas ocasiones sean inalcanzables.

La introducción de los acelerómetros como método de cuantificación objetiva ha permitido una valoración más económica, y a su vez exacta, del tiempo sedentario, la AF y el sueño.³⁸ La acelerometría es un método aceptado y validado de cuantificación de la AF y sueño diario para personas de cualquier edad y capacidad física. Esta metodología evita las limitaciones que surgen en la utilización de metodologías subjetivas como los cuestionarios, ofreciendo una respuesta objetiva y menos invasiva. También permite obtener información sobre la frecuencia, intensidad y duración de la AF realizada durante varios días, mejorando así la precisión para calcular la intensidad de la AF y poder determinar si se cumplen las pautas de AF, así como examinar la relación entre dicha AF y posibles efectos para la salud.³⁹ También permite analizar el patrón de sueño, pudiendo determinar el nivel de eficiencia, tiempo de sueño, número de despertares, etc.⁴⁰ Los acelerómetros resuelven la problemática de la subjetividad y, además, tienen como ventajas su reducido tamaño, la facilidad de transporte y una mínima interferencia en la vida diaria. Adicionalmente, disponen de una alta capacidad de almacenamiento que permite guardar una gran cantidad de datos (desde días a semanas).^{41,42}

Un acelerómetro es un dispositivo que mide la fuerza de aceleración (en la unidad “g”) en uno, dos o tres ejes (*i. e.* X, Y y Z). Los acelerómetros triaxiales son los más utilizados en la actualidad para la medición tanto de los niveles de AF como de la calidad del sueño. Para comprender el funcionamiento de los acelerómetros es necesario conocer algunas de sus características:

- *Epochs*: Los epochs hacen referencia al intervalo de tiempo en que el acelerómetro almacena la información.⁴³ El acelerómetro habitual almacena la magnitud de las aceleraciones a intervalos de registro fijos (1 segundo, 4 segundos, 15 segundos o 60 segundos o más).⁴⁴ Según el tipo de acelerómetro utilizado o de la población a la que se quiera analizar, se recomienda una u otra medida. Por ejemplo, en investigaciones realizadas con niños y niñas, el epoch utilizado debe ser de corta duración,⁴⁵ y el más empleado se encuentra en torno a los 5-15 s. Esta elección se basa en la evidencia de que la AF de los niños y niñas es predominantemente intermitente, por

lo que un epoch mayor provocaría una pérdida significativa de datos.^{41,46} Por su parte, estudios con alumnado de 3 a 9 años han utilizado un epoch cercano a 5 s, debido a los numerosos tramos breves de AF moderada a vigorosa que suceden a lo largo de un día.⁴⁶ En personas adultas, el epoch recomendado y habitualmente utilizado para el análisis en condiciones de vida real son 60 s.⁴⁷

- *Puntos de corte o "Cut Points"*: La unidad que permite clasificar la AF de una persona se llama "count". Los puntos de corte creados a partir de una determinada cantidad de counts, reciben el nombre de "Cut Points". Estos puntos de corte permiten clasificar la AF en diferentes intensidades (*i. e.*, comportamiento sedentario, ligera, moderada y vigorosa).⁴⁸ Estos puntos de corte van a variar en función del tipo de población, siendo los valores numéricos muy diferentes si se trata de personas adultas, jóvenes y/o niños/as; de la investigación llevada a cabo, del lugar de colocación del acelerómetro (muñeca, cadera, espalda, etc.) y del modelo del acelerómetro entre otros.^{47,49}

No obstante, la acelerometría, que se encuentra en constante evolución, presenta en la actualidad una serie de limitaciones. Algunos autores han subrayado la imposibilidad de los acelerómetros para detectar y registrar las actividades no basadas en pasos o en impactos (como por ejemplo las actividades acuáticas o en bicicleta), dando como resultado una infraestimación de la cantidad de AF realizada.⁵⁰ Además, existe una falta de acuerdo sobre el lugar de colocación del acelerómetro, lo que deriva en diferencias entre estudios y hace que la interpretación de los resultados sea más complicada.⁴⁹ A pesar de todo, la acelerometría se presenta como la metodología de análisis y cuantificación adecuada para el análisis de los niveles de AF y la calidad del sueño.

2. MARCO TEÓRICO / Theoretical framework

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), así como las posibles consecuencias de pasar demasiado tiempo en comportamientos sedentarios o la calidad del sueño, se han convertido en un área de creciente interés de investigación. Las ECV son la causa principal de mortalidad y morbilidad en el mundo, provocando un enorme impacto en la calidad de vida y costos relacionados con el cuidado de la salud.^{51,52} De manera general, las ECV se definen como una serie de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, que se clasifican en: cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita, miocardiopatías y aterosclerosis.⁵³

Los FRCV están relacionados con el desarrollo de las ECV, teniendo una relación causal con la muerte prematura y los eventos cardiovasculares.⁵⁴ El conocimiento de los FRCV en las ECV, especialmente los factores de riesgo modificables, tales como el consumo de tabaco, el colesterol elevado, la HTA, el sobrepeso u obesidad, la inactividad física o el sueño inadecuado es algo esencial y podría contribuir a una reducción en la incidencia de las ECV.⁵⁵

2.1. Hipertensión arterial

La TA es la presión o fuerza que ejerce la sangre a su paso por las paredes de las arterias. La TA se cuantifica con dos valores: TA sistólica (TAS) y TA diastólica (TAD), medidas en milímetros de mercurio (mmHg). La TAS representa el pico de presión que corresponde con la contracción ventricular durante la sístole, mientras que la TAD representa la presión durante la relajación ventricular, la diástole.⁵⁶ El incremento de los valores de TAS y/o TAD mantenido en el tiempo, lo que se consideraría una elevación crónica de la TA, puede causar lesiones y enfermedades en distintos órganos. Este tipo de TA elevada es lo que se conoce como HTA.^{56,57}

La HTA es una enfermedad crónica común en humanos, siendo el principal factor de riesgo de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, afectando a más de mil millones de personas en todo el mundo^{57,58} y causando 10,4 millones de muertes anualmente.⁵⁹ Sus complicaciones, entre las cuales se incluyen el accidente cerebrovascular, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal, son las principales causas de morbilidad y mortalidad, con importantes consecuencias para la salud pública.⁵⁷

Dependiendo de las causas que la hayan originado, se pueden distinguir dos tipos de HTA: primaria y secundaria. La HTA primaria o idiopática se refiere a la no existencia de una causa obvia o

identificable que haya promovido el desarrollo de la HTA.⁵⁶ El 90% de las personas con HTA padece este tipo con origen desconocido, mientras que el 10% restante responde a la denominada HTA secundaria. La HTA secundaria puede ocurrir por distintas causas específicas: adenoma de Conn, enfermedad reno-vascular, feocromocitoma, hipotiroidismo o hipertiroidismo, apnea obstructiva del sueño, acromegalia, o consumo de drogas. Los casos de HTA secundaria, donde hay una causa identificable, suelen ser más abundantes en personas menores de 40 años.⁵⁶

La HTA primaria se refiere a la mayoría de la población con valores de TA elevados de forma crónica, y definida con valores >140 mmHg para la TAS y/o >90 mmHg para la TAD.⁵⁷ En la población general, la prevalencia de HTA se encuentra alrededor del 30-45% en personas adultas, pero aumenta rápidamente con la edad avanzada.⁵⁸ En España concretamente, la HTA constituye un importante problema de salud pública, debido a que su prevalencia es de aproximadamente un 35%,⁶⁰ llegando al 40% en edades medias y a más del 60% en los mayores de 60 años, afectando en total a unos diez millones de personas adultas;⁶¹ y siendo más común en el sexo masculino (49,9%) que en el femenino (31,5%).⁶² A esta gran prevalencia se añade el hecho de que se ha observado que con cada aumento de 20 mmHg en la TAS por encima de los valores normales, el riesgo de muerte por accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca u otra enfermedad vascular se duplica.⁶³

El umbral de HTA definido anteriormente lo concretan los valores de TA sobre los que el tratamiento puede reducir la evolución de la enfermedad, generando así unos límites de TAS y TAD (Tabla 1) que definen la HTA.⁵⁷ Basándose en la evidencia científica, se indica que estos valores de HTA se pueden reducir a través de tratamientos diversos, tanto farmacológicos como no farmacológicos.^{64,65}

Tabla 1. Definiciones y clasificación de los valores de tensión arterial.⁵⁷

CATEGORÍA	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	100-109
Hipertensión grado 3	≥180	≥110
Hipertensión sistólica aislada	≥140	≤90

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. El grado de la hipertensión sistólica aislada debe ser calificado (1, 2, 3) en función de los valores de TAS de los límites indicados, siempre que los valores diastólicos sean <90 mmHg. Los grados 1, 2 y 3 corresponden a la clasificación de hipertensión leve, moderada y grave, respectivamente.

Se prevé que la prevalencia de HTA y la necesidad de tratamiento farmacológico continúen creciendo, ya que la edad media de la población es cada vez de mayor, con un nivel de comportamiento sedentario cada vez más elevado y, como consecuencia, más obesa.^{56,66,67} De hecho, según un análisis realizado sobre la tendencia de la carga que supone la HTA a nivel mundial, se estima que la población adulta con HTA pasará del 26,4% registrado en el año 2000, al 29,2% en 2025.⁶⁸ Con estas cifras, se puede afirmar que la HTA es uno de los mayores problemas de salud pública.⁵⁷ Afortunadamente, a pesar de que la incidencia de la HTA primaria ha aumentado en las sociedades desarrolladas, es también uno de los factores más favorecidos por la práctica de AF, logrando reducir dichos niveles hipertensivos.⁶⁹

2.2. Sobrepeso / obesidad

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa y que, en la gran mayoría de los casos, puede ser perjudicial para la salud.^{70,71} La obesidad surge como resultado del desequilibrio entre el consumo y el aporte de energía.⁷² La proporción y cantidad de macronutrientes ingeridos como energía, (*i. e.*, carbohidratos, proteínas y grasas), está destinada a convertirse en energía y en elementos celulares o, por el contrario, cuando el consumo excede las demandas requeridas por el organismo, a almacenarse en forma de grasa.⁷³

Un estilo de vida sedentario que origina un desequilibrio calórico excesivo y sostenido, conlleva un aumento de la masa corporal.⁷³ El exceso de dicha masa corporal es un importante factor de riesgo de mortalidad y morbilidad por enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, cánceres y trastornos musculoesqueléticos, y causa casi tres millones de muertes anuales en todo el mundo.⁷⁴ El exceso de masa corporal es la base fisiopatológica que subyace en los FRCV y es también un factor de riesgo independiente para las ECV.⁷⁵

La obesidad se define con mayor precisión como la acumulación anormal o excesiva de adiposidad en la medida en que la salud puede verse afectada.⁷¹ La prevalencia media de la obesidad a nivel mundial se ha estimado en aproximadamente el 10%, pudiendo variar del 2% hasta el 30% dependiendo del país.⁷³ Estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud indican que, en 2016, más de 1900 millones de personas adultas tenían sobrepeso y, de estas, más de 650 millones eran obesas. Además, se estimó que 340 millones de niños, niñas y adolescentes entre 5 y 19 años y 24 millones de niños y niñas menores de 5 años eran obesas o tenían sobrepeso.⁷¹ La obesidad ya no es un problema de salud pública limitado a los países de altos ingresos, sino que el mundo en proceso de desarrollo está experimentando un aumento de las tasas de obesidad secundado por un proceso de

urbanización que produce o acentúa los cambios en la dieta y la adopción de estilos de vida sedentarios.⁷⁶ Si las tendencias actuales continúan, se prevé que la prevalencia global de obesidad alcance el 18% en los hombres y supere el 21% en las mujeres para 2025.⁷⁷

El sobrepeso y la obesidad son generalmente reconocidos como uno de los principales problemas de salud pública global que aumenta la morbilidad y reduce la esperanza de vida.⁷⁸ Además, la obesidad contribuye a una menor calidad de vida, ya que se ha correlacionado directamente con un mayor dolor corporal, menor funcionamiento físico y trastornos de salud mental.⁷⁹

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación existente entre la masa corporal y la talla de un individuo, que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en las personas adultas. Dicho índice se calcula dividiendo la masa corporal de una persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). A pesar de su gran utilidad y aplicabilidad en salud, se debe mencionar que el IMC posee una serie de limitaciones a tener en cuenta debido a que no contempla la complejidad de la persona. Es decir, no describe adecuadamente la composición corporal, debido a que no hace distinciones entre la distribución tanto de la masa grasa como de la masa muscular.⁸⁰ Sabiendo que la grasa abdominal, especialmente la intraabdominal, y la grasa de la región glúteo femoral pueden incluso tener un impacto mayor sobre la salud,⁸¹ la combinación del IMC junto con el perímetro de cintura se presentan como una manera válida y fiable de medición en el ámbito de la salud.

Pese a las limitaciones mencionadas, la Organización Mundial de la Salud ⁷¹ clasifica como sobrepeso los valores de IMC iguales o superiores a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y como obesidad el IMC igual o mayor que $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del sobrepeso y la obesidad con respecto al IMC.⁷¹

	IMC (kg/m^2)
Masa corporal insuficiente	<18,50
Normopeso	18,50 - 24,99
Sobrepeso	$\geq 25,00$
Grado I	25,00 - 27,49
Grado II	27,50 - 29,99
Obesidad	$\geq 30,00$
Grado I	30,00 – 34,99
Grado II	35,00 – 39,99
Grado III/Mórbida	$\geq 40,00$

IMC: índice de masa corporal.

También tiene interés conocer el patrón de distribución de la grasa corporal por su relación con el RCV.⁸² Con esta finalidad se utiliza el índice cintura-cadera (ICC), que pone en relación el perímetro de la cintura con respecto al perímetro de la cadera dividiendo uno con el otro, para así determinar si existe riesgo de contraer determinadas enfermedades asociadas a la obesidad.^{83,84} La deposición visceral intraabdominal del tejido adiposo que caracteriza la obesidad central es un contribuyente importante al desarrollo de HTA, concentraciones elevadas de insulina en plasma y resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlipidemia (*i. e.*, síndrome metabólico).⁸⁵ El ICC es aceptado como un buen indicador de la obesidad central, y a pesar de que no están claramente definidos los valores a partir de los cuales se observa un aumento del RCV, estudios epidemiológicos han propuesto como valores delimitadores del riesgo >1 en los hombres y >0,85 en las mujeres (Tabla 3).^{86,87} Se ha sugerido también que valores superiores al percentil 90 suponen un riesgo muy elevado para la salud, a pesar de que este índice no permite diferenciar si se trata de una acumulación perivisceral o subcutánea.⁸⁶ Además, se recomienda medir el perímetro de cintura como indicador propio de grasa visceral y, de este modo, obtener información adicional sobre la composición corporal y poder detectar cambios en la misma.⁸⁴ De hecho, se estima que usando solo el IMC no se detecta la mitad de la población con exceso de masa grasa.⁸⁸ Aunque los umbrales de perímetro de cintura para valorar la obesidad varían según grupos étnicos y, por tanto, es difícil de estandarizar,⁸⁷ en algunos trabajos se ha observado que el riesgo de obesidad central, complicaciones metabólicas y RCV asociadas a la obesidad aumenta en los hombres a partir de una circunferencia de la cintura ≥ 94 cm y en las mujeres ≥ 80 cm. Este riesgo está muy aumentado para los hombres a partir de valores ≥ 102 cm y en las mujeres ≥ 88 cm (Tabla 3).⁸⁶

Tabla 3. Datos antropométricos para la evaluación de la distribución de la grasa corporal.⁸⁶

Indicador	Punto de corte	Complicación de RCV
Perímetro de cintura	>94 cm (H); 80 cm (M)	Aumentado
Perímetro de cintura	>102 cm (H); 88 cm (M)	Aumentado substancialmente
Índice cintura-cadera	$\geq 1,00$ cm (H); 0,85 cm (M)	Aumentado substancialmente

H: hombres; M: mujeres; RCV: riesgo cardiovascular.

Una evidencia cada vez mayor respalda la noción de que la obesidad es un factor causal en el desarrollo de la HTA.⁸⁹ Esto proporciona una visión general de los mecanismos fisiopatológicos conocidos que vinculan el exceso de adiposidad con la TA elevada.⁹⁰ Tristemente, la pérdida de masa corporal es a menudo un objetivo difícil de alcanzar a pesar de sus conocidos beneficios tanto para la propia HTA como para sus alteraciones metabólicas asociadas.⁹¹ Por todo ello, el exceso de grasa se ha convertido en una de las amenazas de salud pública más importantes a las que se enfrentan las

sociedades actuales en los países desarrollados.⁹⁰ Por su parte, la inactividad física y una inadecuada alimentación son los principales factores que provocan el desequilibrio energético y que conducen a la acumulación de tejido adiposo en el organismo.^{85,86} Por ello, un tratamiento no farmacológico que combine EF y dieta se presenta como un método no solo de atenuación de dichos FRCV, sino también de prevención.

2.3. Capacidad cardiorrespiratoria

Otro parámetro que se ve afectado por la inactividad física, el estilo de vida sedentario y los FRCV es la CCR, definida como la capacidad que tienen los sistemas respiratorio y circulatorio de aportar oxígeno al sistema musculo-esquelético durante un esfuerzo continuado.^{92,93} Existe gran evidencia científica que establece una asociación entre las personas con baja CCR o “fitness”, con el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria independientemente de su nivel de AF. Se ha observado que las personas en baja forma física tienen el doble de riesgo de muerte, independientemente de su IMC.^{94,95} En cambio, un aumento en dicha CCR se asocia con numerosas reducciones de los FRCV como la diabetes mellitus, HTA, sobrepeso y el riesgo metabólico.⁷⁸ La condición física es un indicador muy valioso para hacer referencia al estado de salud de una persona,²⁰ ya que una mejora de la CCR, por pequeña que esta sea, reduce notablemente el RCV.⁹⁶ La relación es directamente proporcional, es decir, que el riesgo resulta menor y se ve reducido cuanto mayor es la CCR.⁹²

Los parámetros de referencia, más conocidos en investigación como los “gold standard”, para valorar la CCR, así como para la prescripción y diseño del EF son el consumo de oxígeno máximo ($\dot{V}O_{2max}$) o pico ($\dot{V}O_{2pico}$); y el primer y segundo umbral ventilatorios (UV1 y UV2).⁹⁷⁻¹⁰⁰ Dichos parámetros conforman los descriptores fisiológicos sobre el transporte y utilización de oxígeno en respuesta al EF.¹⁰¹⁻¹⁰³ El $\dot{V}O_{2max}$ es el método de valoración más utilizado para medir la CCR debido a su relación inversa con varios parámetros de salud,¹⁰⁴ y es por eso que la AF es tan importante. Para la mayoría de las personas, aumentos en la intensidad, la duración y la frecuencia de la AF generan un aumento de la aptitud física y la reducción de varios FRCV (Figura 2). Por el contrario, se ha observado que después de tres semanas de reposo absoluto o en cama, el $\dot{V}O_{2max}$ se ve disminuido un 25% en los hombres sanos.²⁰ Además de eso, se ha observado que un aumento de 1 MET se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad del 13% y una reducción del riesgo de las ECV del 15%.¹⁰⁵ También un aumento de 1 MET en la CCR se corresponde con una reducción del 18% en la mortalidad cardiovascular. Por si fuera poco, se ha observado también que personas que realizaban 150 minutos por semana de AF de intensidad moderada en su tiempo libre tenían un riesgo 14% menor de la enfermedad arterial coronaria en

comparación con aquellas que no reportaban dichos niveles de actividad,²⁰ y aquellas que llevaban a cabo 300 minutos o más por semana de AF de intensidad moderada, tenían un riesgo 20% menor.¹⁰⁶



Figura 2. Beneficios y funciones preventivas del ejercicio físico.²⁰

De este modo, la valoración de la CCR supone una información clínica importante en la evaluación del RCV. Recientemente, se ha considerado como signo vital, ya que es un predictor fuerte de mortalidad.^{92,107} Resulta fundamental la valoración de la CCR como punto de partida para la evaluación y seguimiento del RCV, así como para la programación de intervenciones no farmacológicas que combinen tratamiento dietético y EF.^{19,57}

2.4. Sueño

Durante el periodo de sueño debemos pasar por diferentes fases que contribuyen a que se produzcan una serie de cambios a nivel cardiovascular, respiratorio, hormonal, renal, digestivo y en general de todo el organismo, esenciales para un descanso adecuado y reparador.^{108,109} La primera de las fases es la denominada fase NREM que se caracteriza por ser un sueño de ondas lentas en el que no existen movimientos oculares rápidos. De esta fase NREM se pasa a las fases de sueño superficial 1 y 2; y a la de sueño profundo de ondas lentas. Finalmente, se encuentra la fase del sueño caracterizada por los movimientos oculares rápidos o fase REM.¹¹⁰

Los cambios que suceden en el organismo durante el periodo de sueño corresponden principalmente al sistema nervioso autónomo. Esto es debido a que, en términos generales, en el sueño

predomina el tono parasimpático, ya que está presente en el sueño NREM que constituye el 80% de todo el periodo de sueño nocturno. La fase REM únicamente representa el 20%. Dicho predominio vagal está relacionado directamente con la función cardiovascular en la que se produce una regulación de la contracción cardíaca, coordinación con la respiración y otros eventos fisiológicos que influyen en la TA.¹¹¹

Durante el sueño normal ocurre una disminución de la TA en relación con el estado de vigilia (Tabla 4). Aunque arbitrariamente, se considera normal una disminución del 10% al 20% en la media de la TA nocturna, tanto sistólica como diastólica, en comparación con la TA media durante el día. Por ello, la falta o disminución de un descenso de la TA nocturna es un fuerte predictor independiente de RCV. El estudio Ohasama observó que, de media, cada deficiencia del 5% en la disminución normal de la TA nocturna se asoció con un riesgo aproximadamente un 20% mayor de mortalidad.¹¹²

Tabla 4. Valores de normalidad habitualmente aceptados para la tensión arterial (TA).⁶⁵

TÉCNICA	LÍMITES DE NORMALIDAD	
	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
TA en consulta	<140	<90
MAPA		
Actividad	<135	<85
Sueño	<120	<70
24 horas	<130	<80
AMPA	<135	<85

AMPA: Auto Medición de la Presión Arterial; MAPA: Monitor Ambulatorio de Presión Arterial; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

Las ECV están asociadas bidireccionalmente con las alteraciones del sueño, ya que los trastornos del sueño pueden alterar de manera importante el sistema cardiovascular, lo que lleva a un mayor RCV.¹⁰⁹ Desde un punto de vista epidemiológico, se ha demostrado que una corta duración del sueño se asocia con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria e infarto de miocardio, eventos cerebrovasculares, diabetes y obesidad, después de ajustarse por factores de riesgo socioeconómicos, demográficos y comorbilidades.¹¹³ Otro trastorno del sueño es la apnea obstructiva de sueño. Su prevalencia en la población adulta es de aproximadamente 24% en hombres y 9% en mujeres, habiéndose duplicado con respecto a sus valores anteriores durante la última década, e identificándose la obesidad como factor de riesgo importante.¹¹³ Además, las personas con ECV tienen una mayor prevalencia de apnea de sueño, ya que el 30-80% de las personas con HTA la padecen.¹¹⁴ Por este motivo, la Sociedad Europea de Hipertensión recomienda encarecidamente el cribado de apnea de

sueño para todos los pacientes con HTA resistente.¹¹⁵ De este modo, las alteraciones producidas en el control del sistema nervioso autónomo juegan un papel relevante. Debido al continuo aumento y descenso de estallidos simpáticos durante los episodios apnéicos, el control del sistema nervioso parasimpático se altera no solo durante la noche, sino también durante el día.¹¹⁶ Este desajuste entre el sistema nervioso simpático y parasimpático puede generar problemas de insomnio nocturno y somnolencia diurna, encontrándose una alta prevalencia de desarrollo de HTA en personas con insomnio.²⁴ Por ello, en personas con apnea obstructiva de sueño o patologías cardiovasculares altamente asociadas al desarrollo de trastornos de sueño es recomendable la valoración de los parámetros de insomnio y somnolencia citados anteriormente.

Debe señalarse también que el sueño es un factor muy importante a tener en cuenta para el buen funcionamiento inmunológico de la persona, debido a que durante el sueño se altera la secreción de diversas citocinas que influyen en la regulación inmunológica. La privación de sueño da lugar a una reducción en la respuesta inmune y a un descenso en la secreción de linfocitos. Ello puede ocasionar una menor capacidad de defensa y un mayor riesgo de contraer infecciones o incluso de desarrollar enfermedades.¹¹⁷

Por ello, el sueño es sin duda un excelente indicador del estado de salud general, bienestar y calidad de vida de la población. En cualquier caso, merece la pena tomarse en serio los déficits asociados a los modelos que se desvían de los patrones normales de sueño, para así prevenir las graves consecuencias que se le asocian.²⁸

2.5. Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo está constituido por un complejo conjunto de neuronas y vías que controlan el funcionamiento del organismo y tienen una inervación generalizada en casi todos los sistemas de órganos del cuerpo (*i. e.*, el músculo cardíaco, el músculo liso, el sistema cardiovascular y diversas glándulas endocrinas y exocrinas).^{118,119} Su función global consiste en mantener la situación de homeostasis del organismo y efectuar las respuestas de adaptación ante cambios del medio ambiente externo e interno.¹¹⁹ La regulación de la TA, la frecuencia cardíaca (FC), las respuestas gastrointestinales a los alimentos, la contracción de la vejiga urinaria, el enfoque de los ojos y la termorregulación son solo algunas de las muchas funciones homeostáticas reguladas por el sistema nervioso autónomo.^{118,119}

El sistema nervioso autónomo se compone de dos divisiones anatómica y funcionalmente distintas, el sistema simpático y el sistema parasimpático.¹²⁰ Ambos sistemas son tónicamente activos, pudiendo aumentar y disminuir su actividad, proporcionando un grado de información nerviosa a un

tejido determinado en todo momento. Como resultado, la actividad tisular puede potenciarse o inhibirse.¹²¹ Esta característica del sistema nervioso autónomo mejora su capacidad para regular con mayor precisión la función de un tejido.¹¹⁹ Muchos tejidos están inervados por ambos sistemas, debido a que el sistema simpático y el sistema parasimpático tienen efectos opuestos sobre un tejido dado. Es decir, el aumento de la actividad de un sistema disminuye al mismo tiempo la actividad del otro, generando como resultado un control rápido y preciso de la función de un tejido.^{119,120}

Cada sistema es dominante bajo ciertas condiciones. El sistema simpático predomina durante las reacciones de emergencia de "lucha o huida" y durante el EF.^{119,120} El efecto principal del sistema simpático en estas condiciones es preparar el cuerpo para una AF intensa, aumentando el flujo de sangre oxigenada y rica en nutrientes a los tejidos que lo necesitan, en particular el músculo-esquelético en funcionamiento.^{119,120} Por su parte, el sistema parasimpático predomina durante las condiciones de reposo y tranquilidad. El efecto general del sistema parasimpático en estas condiciones es conservar y almacenar energía, y regular funciones corporales básicas como la digestión y la micción.^{119,120}

La gran mayoría de los vasos sanguíneos están fuertemente inervados por el sistema nervioso simpático.¹²⁰ Él es el encargado de regular la TA y distribuir el flujo sanguíneo a nivel global, en estrecha cooperación con los mecanismos locales para el ajuste entre la oferta y la demanda.¹²⁰ Los mecanismos centrales de control de la TA requieren señales aferentes sobre las que actuar. Estas se encuentran en las áreas barorreceptoras, lugares donde las paredes arteriales son sensibles y se pueden estirar.¹²¹ El sistema simpático se activa cuando la TA desciende y, de hecho, ocurre cuando la persona está en una condición de estado estable, en particular en la posición de pie. Por su parte, en el EF se produce una vasodilatación de los vasos sanguíneos, debido a una disminución del tono vasoconstrictor simpático, que en condiciones de reposo restringirá el flujo muscular.¹²¹

Por otro lado, el corazón está bajo la influencia del sistema nervioso simpático y parasimpático, que se unen para influir en la FC y el rendimiento cardíaco.¹¹⁹ Esto muestra que durante la mayor parte del día el corazón está principalmente bajo control parasimpático, mostrando una FC basal reducida y una menor contractilidad principalmente auricular y ligeramente ventricular.¹²¹ Solo durante el EF aumentará la actividad simpática dando como resultado una mayor FC.¹²¹

Además, el sistema nervioso autónomo juega un papel importante en el metabolismo y la obesidad, asociado con una reducción relativa o absoluta de la actividad del sistema nervioso simpático en el componente termogénico.¹²² Personas con obesidad mostraron una actividad del sistema nervioso simpático significativamente menor frente a diversas perturbaciones fisiológicas, como la exposición al frío, y la ingesta de alimentos. Por ello, el EF es considerado una herramienta eficaz para modificar la actividad del sistema nervioso autónomo en personas con obesidad.¹²²

2.5.1. Variabilidad de la tensión arterial

La TA es un parámetro cambiante que sigue la presencia de ritmos orgánicos intrínsecos, factores ambientales tanto físicos como emocionales que actúan sobre la persona, y las diferencias producidas por los períodos de actividad y reposo.¹²³ La TA, al igual que ocurre con la FC, es una variable que fluctúa a lo largo de las 24 horas, habiéndose observado dicho fenómeno tanto en personas con HTA como en personas normotensas. Si bien inicialmente se hizo especial énfasis en los cambios de la TA en relación con el día y con la noche, se disponía de poca información acerca de los cambios de TA que tienen lugar dentro de intervalos cortos de tiempo. En las últimas décadas el desarrollo de técnicas que permiten la medición continua o periódica de la TA, tanto sistólica como diastólica, ha evidenciado que experimenta variaciones espontáneas en el período de 24 horas.¹²⁴ Un grado de variación diurna y postural en la TA es parte de los procesos circadianos y homeostáticos normales regulados por el corazón y el cerebro.¹²⁵ A esta variación se la conoce con el nombre de variabilidad de la TA.

Fisiológicamente, los barorreceptores carotídeos y aórticos actúan como moduladores de las variaciones agudas de la TA. Cuando en dichos barorreceptores disminuye la inervación nerviosa, se produce un incremento considerable de las oscilaciones de la TA. Las señales emitidas por éstos son procesadas a nivel central y permiten la regulación de la TA a través de las vías del sistema nervioso autónomo.¹²⁶ La variabilidad de la TA representa un rasgo fisiológico dinámico y característico de la función del sistema cardiovascular. Su rango es muy diferente entre las personas en base a las respuestas del organismo a sus desafíos y condiciones estresantes diarias, y también está determinado por la reactividad característica de sus mecanismos de control cardiovascular.¹²³ Por otro lado, durante las dos últimas décadas, esta variabilidad también ha sido reconocida como un factor de riesgo potencial independiente, debido a que se ha demostrado que la variabilidad de la TA a largo plazo era un predictor de accidentes cerebrovasculares y eventos coronarios en pacientes de alto riesgo.¹²⁷ Asimismo, parece estar relacionada con la lesión de órganos diana inducida por la HTA. La valoración de la variabilidad de la TA en personas que presentan lesión orgánica debería ser una de las exploraciones habituales.¹²⁸ Estas variaciones tienen su origen en cortos episodios presores y relajantes del tono vascular que les confieren a los registros de TA el característico aspecto de irregularidad, hecho que también se origina de la diferencia entre los mayores valores diurnos y los menores nocturnos, la cual es de alrededor de 15 a 20 mmHg.¹²⁸

Las guías actuales de HTA¹²⁹ resaltan el riesgo asociado con la alta variabilidad de la TA, ya que representa un factor de riesgo adicional para complicaciones cardiovasculares¹³⁰ y es un predictor independiente de la incidencia de ECV¹³¹ y mortalidad.¹³²

Pese a su condición de cualidad asociada a la TA, la variabilidad de la TA es cuantificable y las cifras que se obtengan podrían depender de la forma en que sea expresada. De manera general, la variabilidad de la TA ha sido calculada sobre la base de la desviación estándar (SD) de la TAS, TAD y TA media en el período de 24 horas.¹²⁶ Este hecho ha permitido determinar que el valor promedio en el que oscila la variabilidad de la TA es de alrededor del 10% del valor de TA media, con grandes diferencias entre personas; y que la variabilidad de la TAS es mayor que la de la TAD.¹²⁴ Se ha reportado además que la fluctuación es mayor en personas con HTA que en normotensas. La forma más sencilla de medición de la variabilidad de la TA y por ello la más utilizada, es la obtenida mediante la SD de la TA media. Este método además se caracteriza por su la facilidad de cálculo, en el cual la medida de la variabilidad global se puede realizar de forma absoluta (medida en mmHg), o de forma relativa como índice o coeficiente de variación (CV). La elección entre ambas medidas es una disyuntiva que no ha sido resuelta hasta ahora, utilizándose indistintamente en los diferentes estudios.¹³³⁻¹³⁵ Indudablemente, la conversión a coeficiente homogeneiza los resultados obtenidos y hace más sencilla su comparación entre estudios.

2.5.2. Frecuencia cardíaca

La FC es un signo físico fácilmente detectable que puede considerarse como un indicador de la adaptación cardíaca a las necesidades metabólicas en circunstancias de salud o enfermedad.^{136,137} La FC en reposo puede verse aumentada por un incremento de la temperatura, el miedo, la inmovilidad y el riesgo cardiometabólico, por lo que se ha considerado a la FC de reposo elevada como un epifenómeno que representa un "mal acondicionamiento".¹³⁸ En la actualidad existe clara evidencia para considerar la FC basal como un factor de riesgo modificable, y no solamente como un marcador de riesgo.^{139,140} Aunque parece difícil definir un umbral para una FC elevada anormal en reposo, es razonable suponer que una FC en reposo entre 80 y 85 latidos por minuto (lpm) debería tomarse como una señal de alerta.¹³⁹

Se ha demostrado que una alta FC basal se asocia con una mayor mortalidad por cualquier causa y ECV, para un amplio espectro de personas entre la población general, incluidos pacientes con ECV como HTA, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva.¹³⁸ En patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión pulmonar, la diabetes mellitus y el síndrome de disfunción multiorgánico, una FC basal elevada se relaciona de forma directa e independiente con la mortalidad.¹³⁶ Así pues, estudios en humanos y animales han demostrado una asociación prospectiva entre el aumento de la FC de reposo y la incidencia de obesidad, síndrome metabólico¹³⁸ o anomalías metabólicas como la resistencia a la insulina.¹³⁹ Distintos datos epidemiológicos han confirmado que las

personas con una FC en reposo superior a 83 lpm tienen un riesgo significativamente mayor de muerte cardiovascular.¹³⁹

En la HTA, en análisis de la FC se ha abordado con menos frecuencia. A pesar de ello, se ha demostrado que una FC basal elevada aumenta el riesgo de desarrollar HTA en población normotensa, además de ser uno de los predictores más potentes de la progresión acelerada de la rigidez arterial.¹³⁸ En personas con HTA, se ha observado que aquellas con una FC basal superior a 85 lpm tenían un 60% mayor posibilidades de desarrollar HTA,¹⁴¹ o el doble de posibilidades.¹⁴² En otro estudio encontraron que aquellas personas cuya FC basal aumentó al menos 5 lpm entre dos visitas clínicas tenían un 51% más de riesgo de mortalidad por cualquier causa.¹³⁸

Por lo tanto, el aumento de la FC puede reflejar un desequilibrio entre el aumento del tono simpático y la disminución del tono vagal.¹³⁹ Todo ello indica que un aumento en el impulso simpático inducido por el estilo de vida puede promover cambios cardiometabólicos; incluso se ha observado que una FC basal elevada se asocia con un elevado daño a los órganos diana.¹³⁸ Por ello, la reducción de una FC basal elevada durante las 24 h del día se presenta como una medida urgente a tomar, puesto que una reducción se asocia con una mejora de la función endotelial y vascular, así como otras afecciones no cardíacas que también pueden verse beneficiadas.^{136,137}

Por otro lado, la FC máxima, también llamada FC pico en el ámbito de la salud, es uno de los valores más utilizados tanto en fisiología, como en medicina clínica.¹⁴³ La FC máxima es el valor más elevado que una persona sometida a un esfuerzo máximo puede alcanzar, hasta llegar al punto de la extenuación física. También es una variable fisiológica importante para evaluar la capacidad aeróbica máxima en una prueba de esfuerzo.¹⁴⁴ Por su parte, se denomina FC submáxima al valor de FC que se obtiene en las diferentes intensidades de EF entre la FC de reposo y la FC máxima, o en un determinado minuto de una prueba de esfuerzo, o de un test de EF. Al igual que sucede con la FC de reposo, la práctica de EF también favorecerá una FC submáxima reducida para una misma intensidad de ejercicio debido a una mejor eficiencia cardíaca como consecuencia del aumento del volumen sistólico en cada latido, las adaptaciones estructurales del corazón (*i. e.*, dilatación de las cavidades e hipertrofia), así como una mejoría de la irrigación sanguínea del miocardio.¹²⁰

Pero no es únicamente importante analizar la capacidad del corazón durante el esfuerzo, sino también al relajarse. Una respuesta de la FC máxima atenuada en una prueba de esfuerzo y/o una recuperación de la FC más lenta inmediatamente después del EF se asocian con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en poblaciones con o sin enfermedad crónica.¹⁴⁵ Ambos parámetros están influenciados en gran medida por la CCR, la capacidad del sistema musculoesquelético y la actividad del sistema nervioso autónomo. La recuperación de la FC después del EF se ha promovido

como un índice específico de actividad vagal con importantes implicaciones clínicas.¹⁴⁶ Además, se ha demostrado que una disminución tardía de la FC durante el primer minuto después del cese del EF es un poderoso predictor de mortalidad.¹⁴⁷ Sin embargo, la recuperación de la FC después del EF no se ha convertido en una medida establecida para el control de la actividad parasimpática.

La FC de reserva, (calculada como FC máxima - FC reposo), es un claro indicador del estado de forma de la persona y se ha mostrado también como un fuerte predictor de mortalidad por ECV, sobre todo en hombres jóvenes.¹⁴⁸ Así, una alta FC en reposo, junto con una FC de reserva reducida se conoce como un indicador de mala salud y condición física, relacionada con la regulación negativa del tono parasimpático. Por ello, esta activación parasimpática puede ser trabajada y mejorada mediante un aumento del nivel de AF, utilizando el EF como tratamiento no farmacológico.^{149,150} Sin embargo, sabemos del bajo cumplimiento de las personas con HTA o con sobrepeso con las medidas no farmacológicas, por lo que un programa de EF personalizado y supervisado parece la solución más adecuada.

El mejor método para la obtención de valores reales tanto de FC como de TA, en situaciones cotidianas y sin afección para la persona, es la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) medida al menos diez veces durante un periodo de 24h.¹³⁹ El MAPA permite obtener los valores de TA y FC tanto diurnos como nocturnos. Hasta hace pocos años se utilizaban únicamente los datos diurnos del paciente, pero un análisis reciente mostró que la FC nocturna era un mejor predictor de eventos cardiovasculares que la FC diurna,¹⁵¹ a pesar de que otros autores afirman no haber encontrado dicha asociación.¹³⁹

2.6. Tratamiento no farmacológico

La base del tratamiento para la HTA y el sobrepeso u obesidad surge de una modificación del estilo de vida dirigida principalmente a la restricción calórica por medio del control de la alimentación y al aumento del nivel de AF, reduciendo el nivel de sedentarismo.^{152,153} Gran cantidad de literatura científica describe la relación existente entre TA elevada y los hábitos y estilo de vida.⁵⁷ Las medidas de estilo de vida deben instaurarse en todas las personas con HTA con el objetivo de reducir la TA, controlar otros factores de riesgo y trastornos clínicos,¹⁵⁴ así como reducir el número de dosis de fármacos que se consumen o se tendrían que consumir.^{57,65} Entre los múltiples factores del estilo de vida que se asocian con la etiología o el tratamiento no farmacológico de la HTA, así como del sobrepeso y la obesidad, destacan el EF y la alimentación saludable a través de un modelo de dieta específico para dichas patologías.

2.6.1. Tratamiento mediante ejercicio físico

Se ha observado que en población con HTA, un aumento en el nivel de AF produce una disminución de los valores de TA y masa corporal,⁶⁵ variables que están altamente relacionadas.^{155,156} Un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios ha demostrado que el entrenamiento de resistencia aeróbica reduce la TAS y la TAD en reposo 3,0 y 2,4 mmHg, respectivamente, llegando hasta 6,9 y 4,9 mmHg en participantes con HTA.¹⁵⁷ Se ha demostrado que incluso la AF regular de menor intensidad y duración se asocia con una disminución del 20% en la mortalidad.¹⁵⁷ Además, se ha observado que independientemente de la pérdida de masa corporal, las personas con obesidad abdominal o síndrome metabólico que son físicamente muy activas tienen una reducción del 50% en el riesgo de desarrollo de ECV en comparación con personas sedentarias.⁷⁸

Asimismo, la AF aeróbica regular puede ser beneficiosa tanto para la prevención y el tratamiento de la HTA como para la reducción del RCV y la mortalidad.⁶⁵ Este hecho es por todos conocido, hasta el punto de que todas las organizaciones tanto nacionales como internacionales^{57,158} y las guías actuales^{15,159,160} promueven la AF diaria y la práctica de EF como una herramienta no farmacológica esencial para la prevención y el tratamiento de numerosas enfermedades, entre las que destacan la HTA primaria y la obesidad; así como para reducir el RCV y la mortalidad, induciendo mejoras sustanciales en la salud física y mental.^{86,161}

Para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, la dosis de EF recomendada no varía en exceso de unas guías a otras,¹⁶² y se asemeja a las recomendaciones generales establecidas para la prevención de ECV.⁵⁴ La combinación de EF y dieta, según la evidencia científica, es el mejor aliado de la pérdida de masa corporal, siendo la AF el mejor mecanismo para el mantenimiento de dicha pérdida a lo largo del tiempo,¹⁵² como consecuencia de un aumento de la oxidación de las grasas, predominantemente de la franja central del abdomen,¹⁵² así como para el mantenimiento y/o el aumento de la masa muscular.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Una correcta prescripción por parte del personal médico y un diseño adecuado del programa de EF por parte de educadores físico-deportivos constituye el encuadre óptimo y fundamental para la población obesa.

A continuación se muestra desglosada la dosis de EF óptima recomendada en base al principio FITT (*i. e.*, frecuencia, intensidad, tiempo y tipo) en la HTA, y de este modo, poder diseñar las sesiones de entrenamiento de una forma sistemática, progresiva e individualizada.

Frecuencia

Se define como frecuencia, al número de sesiones de EF a realizar por semana.¹⁶⁶ Todas las guías y organizaciones¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ recomiendan hacer EF el mayor número de días posibles a la semana, preferiblemente todos los días, ya que los valores de TA disminuyen los días en los que se practica EF en comparación con los días en los que no. Esta disminución en la TA es una respuesta fisiológica conocida como hipotensión post-ejercicio, surte efecto con tan solo una sesión de EF aeróbico,^{167,168} y consiste en una reducción inmediata de la TA de 5-7 mmHg en personas con HTA.¹⁶⁹ Una vez cesa el estímulo de entrenamiento, el efecto anti-hipertensivo del EF aeróbico es inmediato, produciendo una disminución en la TAS y la TAD que se puede llegar a mantener durante más de diez horas por debajo de los valores pre-ejercicio.¹⁶⁹

Además de la hipotensión post-ejercicio, otra razón para la realización de EF el mayor número de días posibles es la estrecha relación de la HTA con el sobrepeso u obesidad. Por ello, un alto número de días de entrenamiento, o en su defecto, de gran cantidad de minutos a la semana de EF, es lo necesario para lograr el gasto calórico requerido para la pérdida inicial de masa corporal y su posterior mantenimiento en el tiempo.¹⁷⁰

Intensidad

La intensidad se define como el grado de esfuerzo al que se realiza la actividad.¹⁶⁶ Numerosas instituciones^{57,158,159} avalan y respaldan que la realización de EF aeróbico a intensidad moderada-vigorosa con una duración de 20-40 minutos reduce sistemáticamente la TAS y la TAD en personas adultas con HTA.¹⁶⁹

El EF de intensidad moderada-vigorosa en población con HTA puede realizarse de múltiples maneras, pero por lo general se suelen utilizar dos métodos: continuo e interválico. El entrenamiento aeróbico continuo se refiere a cuando la persona es capaz de llevar a cabo un EF aeróbico durante un periodo de tiempo determinado de forma continua a una intensidad constante. En cambio, el entrenamiento aeróbico interválico consiste en alternar periodos intensos de EF aeróbico con periodos de recuperación activos de intensidad ligera-moderada o, en su defecto, pasivos.¹⁷¹ La proporción en el intercambio entre alta intensidad y/o intensidad ligera-moderada es la base del diseño del EF interválico. De este modo, se pueden diseñar entrenamiento interválico de baja intensidad (low intensity interval training, LIIT) y entrenamiento interválico de alta intensidad (high intensity interval training, HIIT).¹⁷¹

Los programas HIIT presentan un rango de intensidad superior al que se obtiene en los programas LIIT, puesto que se intercalan periodos de alta intensidad con recuperaciones a intensidad moderada.¹⁷¹ Los programas LIIT por su parte, funcionan igual que el HIIT, aunque con un nivel de carga inferior. En definitiva, también se llevan a cabo diversos intervalos intercalando intensidades de carga mayor y menor, aunque en el LIIT, la intensidad alta siempre se mantiene en un rango moderado.¹⁷² En personas mayores o desacondionadas físicamente que retoman la práctica deportiva se recomienda comenzar con un entrenamiento LIIT, para en posteriores sesiones hacer HIIT, debido al menor nivel de estrés fisiológico al que se somete al organismo.¹⁷³

Por lo tanto, el EF aeróbico de intensidad moderada-vigorosa resulta beneficioso en población hipertensa, y los protocolos HIIT, en comparación con el EF de intensidad moderada y mayor duración, son una estrategia interesante y eficiente, ya que han demostrado que “menos puede ser más” al producir mejoras tanto en poblaciones sanas como en individuos con HTA primaria y ECV.^{107,150,174-176}

Por otra parte, en los últimos años ha aumentado el interés y la relevancia de la AF “no ejercitante” de intensidad ligera.^{2,17,177} Asimismo, se ha observado que la AF regular de baja intensidad se asocia con una reducción del 14-20% de la mortalidad por cualquier causa,^{2,178} debido a su asociación directa con una reducción en el tiempo de comportamiento sedentario.¹⁷⁹ También se ha observado que aquellas personas que realizan al menos 15 minutos al día de AF de intensidad ligera tienen una reducción del 10% en el riesgo de muerte por cáncer y un aumento en la esperanza de vida de 2,5 a 3,1 años.¹⁷⁸ De este modo, tampoco podemos olvidar un parámetro que en muchas ocasiones no se contabiliza y puede ser clave para la disminución de la masa grasa; el NEAT, del inglés *Non-Exercise Activity Thermogenesis*. El NEAT hace referencia a la energía que gastamos en todo lo que hacemos que no sea dormir, comer o hacer EF programado.¹⁸⁰ Engloba todas aquellas acciones más o menos rutinarias que no se consideran actividades deportivas per sé, pese a que requieren de un esfuerzo físico para su realización.¹⁸¹ Por consiguiente, todas aquellas actividades físicas de intensidad ligera condicionan nuestro NEAT diario e inducen cambios en el equilibrio energético, el cual puede ser importante en la fisiología del cambio de masa corporal¹⁸⁰ y reducción de la obesidad.¹⁸²

Tiempo

Por tiempo se entiende la duración o volumen de cada sesión de ejercicio.¹⁶⁶ Todas las guías¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ recomiendan como normal general realizar al menos 30 minutos de EF al día como tratamiento no farmacológico esencial para la prevención y el tratamiento de la HTA y la obesidad. Al igual que con la frecuencia, existe unanimidad entre las organizaciones profesionales sobre la duración mínima, que debe alcanzar unos valores de 150-300 minutos por semana; una cantidad que es equiparable a las

recomendaciones para la población general.^{15,170} Asimismo, hasta hace muy pocos años, las guías recomendaban realizar la AF en bloques de al menos 10 minutos de duración para que tuviera efectos beneficiosos y observables en la salud. Sin embargo, se ha observado que no necesariamente tiene que ser acumulada en bloques de esa duración, y que incluso actividades con una duración inferior producen mejoras significativas en la TA, composición corporal, perfil lipídico y control glucémico, entre otras.¹⁸³ Este hecho resulta de gran importancia para la salud pública porque sugiere un cambio de paradigma y demuestra que realizar AF, independientemente de la duración, puede tener efectos beneficiosos para la salud.¹⁸³

Este cambio, resulta de particular importancia para las personas que no pueden participar en sesiones de AF debido a que la duración es excesiva para ellos, o incluso para aquellos que buscan la excusa de la falta de tiempo para no ejercitarse, abriendo la posibilidad de ejercitarse en varios momentos y situaciones del día. También da soporte a las iniciativas de salud pública que abogan por conductas de AF que probablemente no requieran 10 minutos, como subir un tramo de escaleras o estacionar el automóvil en un lugar más alejado del destino. Esto puede sugerir la necesidad de un cambio de paradigma contemporáneo en las recomendaciones de salud pública para la AF, que fomente la participación en actividades de intensidad moderada-vigorosa como un comportamiento de estilo de vida importante para mejorar la salud, con beneficios potenciales que se obtienen independientemente de la duración.¹⁵

En definitiva, hay suficiente evidencia que afirma que el EF aeróbico realizado de forma continua en una sola sesión o acumulando en series más cortas durante todo el día tiene un efecto hipotensivo similar en adultos con HTA.¹⁸⁴

Tipo

Por tipo se entiende la modalidad o el patrón de entrenamiento ejecutado.¹⁶⁶ Existe un amplio consenso respaldado por una fuerte evidencia científica de que el EF aeróbico debe prescribirse como el tipo de EF principal para la prevención, el tratamiento y el control de la HTA y la obesidad.⁵⁷ A pesar de todo, las nuevas guías y sus actualizaciones, introducen la realización de al menos dos días a la semana de entrenamiento de fuerza y de flexibilidad como complemento del entrenamiento aeróbico.^{15,57,158} El entrenamiento de fuerza no disminuye la masa corporal, pero produce cambios en la composición corporal, aumentando la masa muscular y disminuyendo la masa grasa.⁸⁶ A pesar de la escasez de evidencia científica sobre los beneficios del entrenamiento de fuerza en población hipertensa, sí se ha visto que tanto en población sana,¹⁸⁵ como en mujeres mayores¹⁸⁶ o con TA elevada,^{185,187} que el entrenamiento de fuerza ayuda a disminuir los valores de TA.

2.6.2. Tratamiento dietético

La reducción calórica es el componente más importante para lograr la pérdida de masa corporal, mientras que un estilo de vida físicamente activo con niveles de AF sostenidos en el tiempo es particularmente importante en el mantenimiento de la pérdida de masa corporal.^{188,189} La pérdida de masa corporal depende principalmente de la reducción de la ingesta calórica total, no de las proporciones de hidratos de carbono, grasas y proteínas en la dieta.^{188,189} La distribución de los macronutrientes será determinada por el nutricionista de acuerdo con la situación clínica de la persona,⁸⁷ y puede variar de acuerdo con el perfil metabólico de la persona y/o de los FRCV que presente.

La calidad y la composición de la alimentación es un factor de riesgo modificable que tiene efectos contrastados en la prevención de la ECV y la mortalidad. La modificación de los hábitos dietéticos y la adherencia a un patrón dietético saludable es particularmente importante en personas de edad media consideradas de alto riesgo.¹⁹⁰ En las dos últimas décadas, distintos trabajos han mostrado la eficacia de la adherencia al patrón dietético conocido como dieta DASH (del inglés, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, "Estrategias dietéticas para frenar la hipertensión arterial") en la reducción de la TA, la mejora del estado de salud y la calidad de vida, la prevención de la ECV, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la mortalidad por todas las causas en distintas poblaciones.^{188,190} Además, diferentes estudios han mostrado que la combinación de dieta DASH con reducción del aporte de sodio es el tratamiento dietético más efectivo para reducir la TA.¹⁹⁰

2.7. What is known and what remains to be known on this topic?

Physical activity (PA), sedentary behavior (SB), sleep quality, and cardiorespiratory fitness (CRF) are indicators of a person's state of health; and a high presence of some and absence of others are associated with an increased risk of a cardiovascular event. During the last decades, PA and SB have gained importance and have been introduced as an important aspect of global guidelines.^{57,158} Both have been studied and assessed separately in numerous populations, including healthy individuals and others with diverse pathologies, but never together.

Sleep is a fundamental and necessary biological function for the proper functioning of the body, due to the existence of a close interrelation between sleep processes and the physical and psychological state of health.^{27,28} However, sleep is usually the "forgotten variable" in our equation. When a person does not get enough sleep (*i.e.*, sleep deprivation), an imbalance occurs in the body that affects

performance, ability to think clearly, reaction time, regeneration, and physiological recovery; sleep deprivation even induces the development of certain pathologies.

Nevertheless, the lack of sufficient scientific evidence in aspects related to the adequate design of the exercise programme, and the little existing evidence in other aspects such as sleep quality in both the general population and in overweight/obese hypertensive population, highlight the need for this doctoral thesis. As many aspects of exercise training and sleep behaviour remain discordant today, this work can shed some light and can be used as a starting point for future research in this type of population, as well as providing a framework for comparison with other study populations elsewhere. Currently, no research has determined the effects of different exercise intensities and volumes combined with a hypocaloric diet intervention and sleep quality analysis in overweight/obese, sedentary adults diagnosed with HTN.

Finally, the autonomic nervous system is of great importance in the control and the overall functioning of the organism.^{119,121} It regulates and has control over some important variables such as blood pressure (BP) or heart rate (HR) both in healthy and in people with pathologies. In addition, there is evidence of the loss of the autonomic nervous system's efficacy in people with obesity,¹²² such as that presented in this doctoral thesis. For this reason, the analysis of the effects of an intervention through physical exercise on autonomic cardiac modulation, as well as on hemodynamics, can serve as a starting point and guide for future research in this type of population.

Capítulo 2 / Chapter 2

Métodos/Methods

3. METHODS / Métodos

3.1. Study design

The name of the EXERDIET-HTA study was obtained by the blending of the words “exercise” and “diet”; and HTA, which is the acronym for arterial hypertension in Spanish.

The design, selection criteria, and procedures for the EXERDIET-HTA study have been previously detailed.¹⁹¹ The ethics committee of the University of the Basque Country (UPV/EHU, CEISH/279/2014) and the Ethics Committee of Clinical Investigation of Araba University Hospital (2015-030) approved the study design, study protocols, and informed consent procedure (ClinicalTrials.gov identifier, NCT02283047). All participants provided written informed consent before any data collection.

After baseline measurements, the participants were randomly allocated to one of the four intervention groups. The participants were followed for 16 consecutive weeks. All follow-up, examinations were performed in the same laboratory setting (Laboratory of Sport Performance Analysis, Department of Physical Education and Sport, UPV/EHU) and by the same researchers as in the baseline measurements.

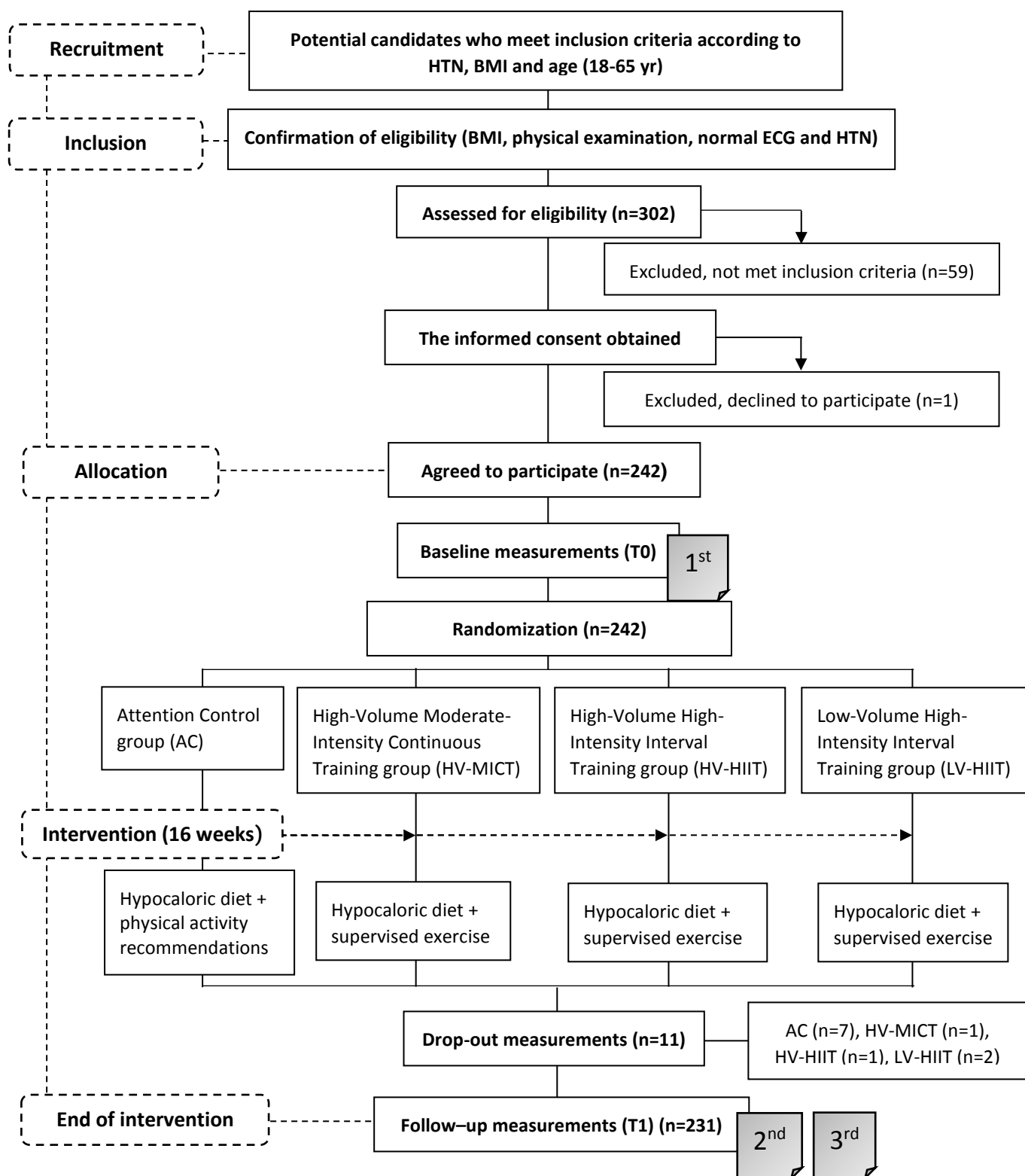


Figure 3. Flow diagram of the doctoral thesis project and relation to the articles published. Adapted from EXERDIET-HTA controlled trials.¹⁹¹

3.2. Participants and selection criteria

Two hundred and forty-two non-Hispanic white participants (152 men [62.8%] and 90 women [37.2%]) with primary HTN and overweight or obese took part in the study from September 2013 to June 2018 in Vitoria-Gasteiz (Basque Country, Spain). All participants were recruited from the cardiology services, physician specialists, local media, or by personal recommendation. Interested individuals were invited to contact the research team. Before starting the study, a screening process was performed for all candidates and all provided written informed consent before any data collection.

Participants underwent anthropometric assessment (stature, total body mass, waist and hip perimeters) and were selected for inclusion if they were classified as overweight showing a body mass index (BMI) $>25\text{kg}/\text{m}^2$ or obese BMI $>30\text{kg}/\text{m}^2$.¹⁸⁴ Equally, sedentary behavior was determined through the IPAQ in its short form in order to ensure personal compliance with *Global Recommendations on Physical Activity for Health* made by the World Health Organization.^{15,192} Moreover, all participants were assessed with a 12-lead electrocardiogram so as to detect left ventricular hypertrophy or any other predictor of cardiovascular events. Echography was prescribed by the cardiologist when a more sensitive diagnosis was needed for inclusion. Participants who took medication with beta-blockers were eligible only if the treatment allowed a peak cardiopulmonary test at baseline. Otherwise, the cardiologist advised the most suitable pharmacological treatment. Those participants with no diagnosis of HTN were assessed with an ambulatory blood pressure monitor (AMBP) to confirm the HTN status by the cardiologist, defined as systolic blood pressure (SBP) of 140-179 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) of 90-109 mmHg and/or under antihypertensive pharmacological treatment.^{57,158}

In addition, thirty HEALTHY non-Hispanic white participants (13 men [43.3%] and 17 women [56.7%]) aged 25-55 years were recruited from the community. The candidates were excluded if they had any chronic medical illness, were taking any daily prescription medications, had current medical symptoms, had abnormal findings on physical examination (including BP $\geq 140/90$ mmHg, or BMI ≥ 25 kg/m^2), or had abnormal results on screening test both at rest and in exercise electrocardiogram.

The inclusion and exclusion criteria for the EXERDIET-HTA study are shown in Table 5.

Table 5. Inclusion and exclusion criteria for EXERDIET-HTA study.

Inclusion criteria
- Age: 18-65 years old.
- Diagnosis of primary HTN, stage 1-2 defined as SBP 140-179 mmHg and/or DBP of 90-109 mmHg.
- Overweight or obese (BMI ≥ 25 kg/m ²).
- Sedentary lifestyle according to IPAQ scale.
- Time availability (90 min, two days a week for 16 weeks) to carry out the exercise program.
Exclusion criteria
- Secondary HTN.
- Left ventricular hypertrophy (estimated left ventricular mass up to 103 g/m ² for men and up to 89 g/m ² for women).
- The presence of one severe or uncontrolled cardiovascular risk factor, or diabetes mellitus for more than 10 years since diagnosis, or with associated organopathy.
- Other significant medical conditions, including but not limited to chronic or recurrent respiratory, gastrointestinal, neuromuscular, neurological, or psychiatric conditions; musculoskeletal problems interfering with exercise; autoimmune or collagen vascular diseases; immunodeficiency diseases or a positive HIV test; anemias, bleeding disorders, chronic thrombotic disorders, or hypercoagulable states; malignancies in the past 5 years, except for therapeutically controlled skin cancer; endocrine and metabolic disorders, including type 1 diabetes mellitus; any other medical condition or disease that is life-threatening or that can interfere with or be aggravated by exercise.
- Pregnancy or breast-feeding.
- Plans to be out of the city for more than 2 weeks.
- To have participated in a diet-weight-loss program during the last year.

3.3. Measurements

The measurements used in the protocol for the current study were taken before (T0) and after a 16-week intervention period (T1). The post-intervention test was scheduled the week after finishing the intervention period. The HEALTHY sample only performed baseline measurements with no intervention procedures. The primary outcome variable was BP. The secondary outcome variables

included body composition, physical fitness, SB, PA levels, and sleep quality. Both baseline and follow-up measurements were divided into four different sessions (Table 6).

Table 6. Overview of the assessment schedule at baseline and follow-up in the EXERDIET-HTA study.

Session	Measurement	Methodology
DAY 1	PHYSICAL MEASUREMENTS	
	Stature (cm)	Stadiometer
	Body mass (kg)	Scale
	Waist and hip circumferences (cm)	Non-elastic tape
	Fat-free mass, fat mass, total body water	Bioelectrical impedance
	Systolic and diastolic blood pressure	Oscillometric monitor device
	Rest electrocardiogram	12-lead electrocardiogram
DAY 1	PHYSICAL ACTIVITY & SEDENTARY BEHAVIOUR	
	International Physical Activity Questionnaire	Questionnaire
DAY 2	BLOOD PRESSURE ASSESSMENT	
	Mean systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure & pulse pressure (24 h)	Ambulatory blood pressure monitor (ABPM)
DAY 3	PHYSICAL FITNESS	
	Cardiorespiratory fitness	Modified Shuttle Walking Test Cardiopulmonary exercise test (bike)
	Dietary assessment	24 h recalls and food frequency questionnaires
	Physical Activity, Sedentary Behavior & Sleep	Accelerometer
	Obstructive Sleep Apnea	STOP-Bang Questionnaire
	Daytime Sleepiness	Epworth Sleepiness Scale (ESS)
DAY 4	BIOCHEMICAL MEASURES	
	Glucose (mg/dL)	Enzymatic spectrophotometry
	Insulin (UI)	Immunoassay chemiluminescent
	Haemoglobin A1c (%)	High-performance liquid chromatography ion exchange (HPLC)
	Total-, HDL- and LDL-cholesterol (mg/dL)	Enzymatic spectrophotometry
	Tryglicerides (mg/dL)	Enzymatic spectrophotometry
	Alanine aminotransferase (U/L)	Enzymatic spectrophotometry
	Aspartate aminotransferase (U/L)	Enzymatic spectrophotometry
	C-reactive protein (g/dL)	Enzyme immunoassay
	Uric acid (mg/dL)	Enzymatic spectrophotometry

Blood pressure

Participants wore an ABPM over a 24-h period using an oscillometric ABPM 6100 device (Welch Allyn, New York City, NY, USA) to evaluate BP in line with the European guidelines.⁵⁷ Values of ABPM are shown as the mean of global (24 h), day, and night hours for SBP and DBP. Blood pressure variability (BPV), expressed as coefficient of variation (CV), was calculated by the standard deviation (SD) of the BP values over a defined period of the 24 h and by the day and night hour periods respectively.^{133,134} Resting HR was assessed as the mean global of the 24 h measurements.

Physical fitness

A cardiopulmonary exercise test was used to determine peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$) and ventilatory thresholds (VT). The cardiopulmonary exercise test was performed on an electronically braked Lode Excalibur Sport cycle ergometer (Groningen, The Netherlands). The test protocol started at 40 W for HTN individuals and at 70 W for the HEALTHY group (~70 rpm), with gradual increments of 10 W being applied every minute until volitional exhaustion. Continuous electrocardiogram monitoring was conducted throughout each test. Expired gas was analyzed using a commercially available metabolic cart (Ergo CardMedi-soft S.S, Belgium; Ref. USM001 V1.0). Achievement of $\dot{V}O_{2peak}$ criteria have previously been defined.¹⁹¹ Submaximal BP and HR were obtained at the fourth minute of the test and peak values were taken from the peak at maximal effort. Ventilatory thresholds (VT1 and VT2) were assessed using standardized methods using ventilatory equivalents.¹⁹¹ After completion of the test, participants remained seated on the bike for five minutes of recovery to assess electrocardiogram, HR and BP. Heart rate variables during the recovery period were calculated from the cardiopulmonary exercise test as follows: heart rate reserve (HRR), the difference between HR_{peak} during exercise and pre-exercise HR_{rest}; HR_{rec1}, HR at one-minute recovery; and HR_{rec}, the difference between HR_{peak} and HR_{rec1}. Blood pressure recovery variables (SBP and DBP) were obtained at minute three of the recovery period. Based on VT1 and VT2, the three exercise intensity domains (*i.e.*, R1, light to moderate, HR <VT1; R2, moderate to high, HR between VT1 and VT2; R3, high to severe, HR >VT2 to HR_{peak}) were established.¹⁹¹

Anthropometry and body composition

Anthropometry included stature (SECA 213, Hamburg, Germany), total body mass (SECA 869, Hamburg, Germany), BMI calculated as [total body mass (kg)/stature (m²)], and waist and hip circumferences (SECA 200) to calculate the waist-to-hip ratio. All measurements were taken in accordance with guidelines from International Society for the Advancement of Kinanthropometry.¹⁹³ Furthermore, fat-free mass, total body water, and fat mass were estimated with bioelectrical impedance analysis (Tanita, BF 350, Amsterdam, the Netherlands).

International Physical Activity Questionnaire

The short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to objectively assess SB and PA levels. This questionnaire is an instrument developed to enable the estimation of the level of PA in populations across different countries. The short version is composed of eight questions that are used to estimate the time of PA spent per week performed at different intensities. The short IPAQ records the activity at four intensity levels: (1) vigorous-intensity, (2) moderate-intensity, (3) walking or light activity, and (4) sitting. For all intensity levels, the participants are asked how many days per week and minutes per day they performed the activity for ≥ 10 minutes continually.³⁷ To quantify the PA levels, the product of the duration (min/day) and frequency (days/week) are used to estimate light, moderate to vigorous PA (MVPA), and total physical activity (TPA).

Accelerometry

Movements during sleep and wake were objectively and continuously assessed through a triaxial accelerometer (ActiGraph GT3X+, Pensacola, Florida, USA). Participants wore the accelerometer on their non-dominant wrist with a velcro strap for eight consecutive days at all times (24-h), except during water-based activities, and no other device was implemented during this period (e.g., ambulatory blood pressure). Each participant received oral instructions on how to wear the accelerometer, keeping general recommendations and fulfilling the diary log, indicating the time of reference measurements (*i.e.*, time to: wake up, get up, breakfast, lunch, nap, PA, dinner, asleep at night) and also to track all times when the device was removed and replaced.¹⁹⁴ On the eighth day, after the accelerometer was returned to the investigators, both accelerometer and daily log were collected. In-bed and out-bed times were verified to be equal in the accelerometer and diary log for each day and each participant. If there was any difference, the data were adjusted using diary log information. The following sleep variables were derived from accelerometer data: bedtime (total time spent in bed); TST (min of sleep between sleep onset and wake time); sleep efficiency (the ratio between TST and total time spent in bed). Sleep patterns were assessed using a previously validated software algorithm based on the Cole-Kripke¹⁹⁵ scoring method that analyzes the raw accelerometer data to calculate sleep time.^{40,196}

For the analysis of SB, for the non-dominant wrist, the optimal cutoff point was <1853 counts per minute.¹⁹⁷ For TPA, the cutoff point was >1853 counts per minute. The rest, sleep and PA measures were calculated from raw accelerometer data for each unit. The sleep measures were calculated from raw accelerometer data for each unit. Accelerometer data were downloaded, treated, and analyzed using the manufacturer's software (Actilife 6.11.9) with 60-s epoch length.

Obstructive sleep apnea

Given that obstructive sleep apnea could be a confounding factor influencing the relationship between short sleep and BP, all participants answered the STOP-Bang Questionnaire for the screening and to evaluate the risk of developing obstructive sleep apnea.¹⁹⁸ This tool consists of eight dichotomous (*i.e.*, yes/no) items (snoring, tiredness, observed apnea, BP medication, BMI, age, neck circumference, and sex). The total score ranges from 0 to 8. Individuals can be classified for obstructive sleep apnea risk based on their scores (low risk <2, moderate range 3-4, and high risk >5-8). It was considered obstructive sleep apnea when the STOP-Bang score showed a high-risk score, together with those that upon inquiry affirmed a medical diagnosis of obstructive sleep apnea, including treatment with Continuous Positive Airway Pressure or not treatment. Neck circumference was measured in the midway of the neck, between the mid-cervical spine and mid-anterior neck, with the participants standing upright.¹⁹⁸

Daytime sleepiness

The Epworth Sleepiness Scale (ESS) was used to evaluate the daytime sleepiness of the participants. The ESS is a self-administered questionnaire with eight questions measuring (from 0 to 3) the chances of dozing off or falling asleep while engaged in eight different activities of daily life. The ESS score range from 0 to 24 with high scores reflecting high levels of sleepiness.¹⁹⁹ Excessive daytime sleepiness is defined as an ESS >10.²⁰⁰

Dietary assessment

Habitual food consumption and nutrient intake were evaluated using three questionnaires: the dietary history, food frequency questionnaire, and 24 h recall questionnaire.

3.4. Intervention

Following baseline data collection, participants were randomly allocated to one of the four intervention groups: the attention control (AC) group, high-volume moderate-intensity continuous training (HV-MICT) group, high-volume high-intensity interval training (HV-HIIT) group; and low-volume high-intensity interval training (LV-HIIT) group. Each group was stratified by sex, SBP, BMI, and age using a time-blocked computerized randomization program.^{150,191} Medical staff was blinded to participant randomization assignment.

Attention Control group. The AC group received treatment only with a hypocaloric diet and a standard recommendation for patients with primary HTN, including regular PA. In this sense, hypertensive patients were advised to participate, without supervision, in at least 30 min of moderate-intensity dynamic aerobic exercise (walking, jogging, cycling, or swimming) 5-7 days per week. Aerobic interval training including high-intensity exercise and dynamic resistance exercise (force development associated with movement) was also recommended.⁵⁷ Participants received information related to HR values regarding moderate and high exercise intensity domains for the self-monitoring of exercise intensity.

Exercise groups (ExT). The three-intervention groups received double treatment (*i.e.*, supervised exercise + hypocaloric diet):

- 1) HV-MICT group: moderate intensity (HR values between VT1 and VT2 or 50-75% of HR reserve) continuous exercise and high volume increasing gradually from 20 to 45 min;
- 2) HV-HIIT group: high-intensity (HR values up to VT2 to peak intensity or $\geq 76\%$ to $< 95\%$ of HR reserve) interval training and high-volume increasing gradually from 20 to 45 min and alternating high and moderate intensities at different protocols; and
- 3) LV-HIIT group: high-intensity interval training and low-volume (20 min) alternating high and moderate intensities at different protocols.

3.4.1. Exercise intervention program

The three ExT group's participants exercised two non-consecutive days per week during a 16-week intervention period, under supervision by exercise specialists. All the exercise sessions started and finished with BP monitoring and training intensity was controlled by HR monitoring (Polar Electro, Kempele, Finland) and through the rate of perceived exertion using the Borg's original scale (6-20 point). Each session included a 10 min warm-up with joint mobility and coordination exercises with continuous leg movement to facilitate the venous return and a 10-min cool-down period with basic core strengthening exercises and passive stretching exercises on the floor to ensure a progressive return to the resting values of both HR and BP. The main portion of the training session consisted of aerobic exercises [*i.e.*, one day of the week on the treadmill, and the second one on the bike (BH Fitness equipment, Vitoria-Gasteiz, Spain)] increasing progressively both the volume (*i.e.*, 20 to 45 min in MCT and HV-HIIT, whereas in LV-HIIT the duration was always of 20 min) and the intensity. The intensity was individually tailored to HR at moderate or vigorous intensities, adjusting the speed and incline of the treadmill; or the power and speed on the bike, to achieve the planned target HR (Tables 7-9). The

exercise specialists kept detailed records of all the exercise sessions reporting the HR and Borg scale values of every interval. The importance of targeting moderate and high intensity was emphasized in all sessions.

Several strategies were implemented to maximize adherence to intervention, including music during all sessions, individualized attention, and telephone calls following missed sessions.

Table 7. Intervention program for HV-MICT group. Volume and intensity progression.

HV-MICT		
Weeks	Total Volume (min)	INTENSITY (%HRR)
1-2	20	50%
3-4	25	60%
5-6	30	65%
7-8	35	70%
9-10	40	75%
11-12	45	75%
13-16	45	75%

HRR: Heart rate reserve.

High-intensity interval training protocol on the treadmill

The high-intensity aerobic exercise groups carried out a 5-min warm-up period at a moderate-intensity (*i.e.*, HR values between VT1 and VT2 or 50-75% of HR reserve (HRR)) on the treadmill, before walking two intervals of 4 min at high-intensity (*i.e.*, HR values up to VT2 to peak intensity or $\geq 76\%$ to $< 95\%$ of HRR). The participants exercised at the lower intensity limit for the first two weeks of the training period before increasing the intensity towards the upper limit. Between the high-intensity intervals, 3 min of walking at moderate-intensity was conducted. The training session ended with a 1-4 min cool-down period at moderate-intensity.²⁰¹ This gave a total exercise time of 20 min. Meanwhile, this protocol was kept in the LV-HIIT group; every two weeks the HV-HIIT progressed to 4 intervals of 4 minutes at high intensity and 45 minutes of total volume (Table 8).

Table 8. Intervention program for HV-HIIT and LV-HIIT groups on the treadmill. Volume and intensity progression.

Weeks	HV-HIIT				LV-HIIT			
	HIGH-INTENSITY		MODERATE-		HIGH-INTENSITY		MODERATE-	
	INTERVAL	INTENSITY	INTERVAL	INTENSITY	INTERVAL	INTENSITY	INTERVAL	INTENSITY
	Volume (min)	(%HRR)	Volume (min)	(%HRR)	Volume (min)	(%HRR)	Volume (min)	(%HRR)
1-2	8	80	12	60	8	80	12	60
3-4	12	80	13	60	8	80	12	60
5-6	16	85	14	65	8	85	12	65
7-8	16	85	19	65	8	85	12	65
9-10	16	95	24	70	8	95	12	70
11-12	16	95	29	70	8	95	12	70
13-16	16	95	29	70	8	95	12	70

HRR: Heart rate reserve; HV-HIIT: high volume high-intensity interval training; LV-HIIT: low volume high-intensity interval training; min: minutes.

High-intensity interval training protocol on the bike

The high-intensity aerobic exercise groups carried out a 10-min warm-up period on the bike for the high-volume group and 5-10 min for the low-volume group. After that participants cycled for 30 s at high-intensity (*i.e.*, HR values up to VT2 to peak intensity or $\geq 76\%$ to $< 95\%$ of HRR) followed by 60 s at moderate-intensity (*i.e.*, HR values between VT1 and VT2 or 50-75% of HRR). Four repetitions (1 rep = 30 s high-intensity followed by 60 s moderate-intensity) were initially performed in both groups and gradually increased to 18 repetitions in the high-volume group, while 9 repetitions were completed in the low-volume group (Table 9). The training session ended with a 5-10 min cool-down period at moderate-intensity.

Table 9. Intervention program for HV-HIIT and LV-HIIT groups on the bike. Volume and intensity progression.

Weeks	HV-HIIT				LV-HIIT			
	HIGH-INTENSITY INTERVAL		MODERATE-INTENSITY INTERVAL		HIGH-INTENSITY INTERVAL		MODERATE-INTENSITY INTERVAL	
	Volume (min)	Intensity (%HRR)	Volume (min)	Intensity (%HRR)	Volume (min)	Intensity (%HRR)	Volume (min)	Intensity (%HRR)
1-2	2	80	18	60	2	80	18	60
3-4	3	80	22	60	3	80	17	60
5-6	4	85	26	65	4	85	16	65
7-8	5	85	30	65	4:30	85	15:30	65
9-10	6	95	34	70	4:30	95	15:30	70
11-12	7	95	38	70	4:30	95	15:30	70
13-16	9	95	37	70	4:30	95	15:30	70

HRR: Heart rate reserve; HV-HIIT: high-volume and high-intensity interval training; LV-HIIT: low-volume and high-intensity interval training; min: minutes.

3.4.2. Dietary intervention

Diet was calibrated with the Easy Diet program (www.easydiet.es) by the Spanish Foundation of dieticians and nutritionists, obtaining caloric intake and macronutrient distribution. The resting energy expenditure was calculated by the Mifflin-St Jeor equation to be the most appropriate for individuals who are overweight or obese^{90,202} and the coefficient of 1.5 corresponds to the factor of PA for light-PA (LPA) level or sedentary individuals. All participants were treated with a diet designed to provide 25% less energy than their daily energy expenditure. Approximately 30% of their energy intake came from fat, 15% from protein, and 55% from carbohydrates, designed to achieve a weekly loss of body mass between 0.5 and 1.0 kg in accordance with the recommendations of the American Diabetes Association and the Spanish Society for the Study of Obesity.^{203,204} From a qualitative point of view, the diet was designed following the proportions and amounts of foods/food groups recommended by the dietary pattern of the DASH diet.¹⁹⁰

Moreover, participants received nutritional advice regarding the restriction of foods high in sodium according to the recommendations of the European Society of Hypertension and Cardiology.⁵⁷ The diet was also accompanied by guidance menus and the most appropriate culinary techniques to facilitate compliance and dietary adherence. Participants were encouraged, weighed, and received

advice and nutritional counseling every two weeks, in order to help in their compliance with the dietary recommendations and requirements.

Capítulo 3 / Chapter 3

Objetivos e hipótesis/Objectives and hypotheses

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS / Objectives and hypotheses

4.1. Objetivos

- *Analizar la cantidad y calidad del sueño mediante acelerometría en personas adultas físicamente inactivas con HTA y sobrepeso/obesidad, divididos por sexo y nivel de CCR; antes de comenzar una intervención no-farmacológica.*
- *Analizar mediante metodología objetiva (acelerometría) y subjetiva (cuestionario IPAQ) los niveles de AF y comportamiento sedentario en una población sana y en otra físicamente inactiva, con sobrepeso/obesidad y HTA; así como comparar las diferencias en el tiempo sedentario, AF y sueño de la muestra con HTA antes y después del período de intervención mediante EF aeróbico.*
- *Evaluar los efectos de 16 semanas de diferentes programas de EF aeróbico con una dieta hipocalórica en la modulación autónoma cardíaca y la hemodinámica en personas adultas físicamente inactivas con sobrepeso/obesidad y HTA.*
- *Analizar las diferencias entre los distintos programas de ExT tras 16 semanas de EF aeróbico en las variables FC, TA y variabilidad de la TA.*

4.2. Hipótesis

- *Los participantes con HTA y sobrepeso u obesidad mostrarán un patrón de sueño de corta duración y una pobre eficiencia del sueño, lo que podría estar asociado con sus FRCV.*
- *Tras la intervención, los grupos de EF supervisado habrán reducido notablemente sus niveles de sedentarismo y aumentado los de AF y sueño diario, en comparación con el grupo de atención-control; y los resultados obtenidos mediante la metodología objetiva y subjetiva no serán similares.*
- *El tratamiento con EF aeróbico y dieta supervisado provocará mejoras superiores a nivel cardíaco y del sistema nervioso autónomo, con una mejor regulación de la FC, TA y variabilidad de la TA en personas adultas, físicamente inactivas con sobrepeso u obesidad y HTA primaria en comparación con personas de iguales características, pero sin supervisión.*

Capítulo 4 / Chapter 4

Discusión/Discussion

5. DISCUSIÓN / Discussion

5.1. Artículo 1: “Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension: data from the EXERDIET-HTA study”

Referencia:

MartinezAguirre-Betolaza A, Maldonado-Martin S, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru GR, Mujika I. Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension: Data from the EXERDIET-HTA study. *Sleep Breath*. 2019;23(4):1265-1273. doi:10.1007/s11325-019-01813-7.

En este primer estudio el objetivo fue analizar mediante acelerometría la cantidad y la calidad del sueño, así como el comportamiento sedentario en personas físicamente inactivas, con sobrepeso u obesidad y HTA. Un objetivo secundario fue valorar la asociación existente entre los parámetros de sueño y variables de composición corporal, TA y CCR. Tras el análisis estadístico, los principales hallazgos del presente estudio transversal fueron:

- 1) Las personas sedentarias y con sobrepeso u obesidad y HTA presentaban una duración del sueño más corta (6,2 h) que la recomendada por las guías de sueño (7-9 h), tanto en días laborables como en fines de semana.
- 2) Mostraron una calidad del sueño deficiente (<85% de eficiencia de sueño) sin diferencias entre mujeres y hombres.
- 3) El patrón de sueño parece no estar relacionado con el nivel de CCR en la población estudiada.
- 4) El patrón de sueño corto, cuando se examinó de manera aislada (*i. e.*, sin ajustar por covariables), se asoció negativamente con la circunferencia de la cintura, la TAS y la TAD. Estas relaciones siguieron siendo significativas en la TAS media y nocturna después del ajuste.
- 5) Tras el ajuste, se observó una asociación significativa entre la eficiencia del sueño y la circunferencia de cintura.

Las guías de sueño basadas en el consenso recomiendan que las personas deben dormir siete o más horas por noche, con una eficiencia de sueño superior al 85% de forma regular para promover una

salud óptima.^{205,206} De este modo, la población representada en el presente estudio, con una media de 6,2 h de tiempo de sueño, refiere una duración media del sueño por debajo de la recomendada por las guías. Incluso la privación del sueño breve o moderada se asocia con un aumento de la TA y la FC basal a través de la activación del sistema simpático y un aumento de los niveles plasmáticos de noradrenalina, junto con una concentración reducida de magnesio que aumenta el tono vascular.²⁰⁷ De hecho, estudios previos han afirmado que cada hora de sueño reducido se asocia con un aumento del 37% en la incidencia de HTA.²⁰⁸ Esta observación es consistente con los resultados del presente estudio: en nuestro análisis general de la duración del sueño y HTA, el patrón de sueño corto (*i. e.*, tiempo de sueño y tiempo en cama reducidos) se asoció negativamente con la TA (*i. e.*, aumento de la TAS media y la TAS nocturna), incluso después del ajuste. Si bien se podría alegar que los bajos valores de R-cuadrado del presente estudio no son suficientes para confirmar la significación clínica. Así, se han presentado asociaciones graduales entre mayor TAS y TAD y aumento del riesgo de ECV, incluso con pequeños aumentos de TA.¹⁸⁴ Además, estudios prospectivos previos han demostrado que la TA nocturna es un mejor predictor de RCV que la TA diurna, y aumentos de 10 mmHg en la TAS nocturna se asociaron con un aumento del 21% en la muerte cardiovascular.¹¹² Otros estudios mostraron una asociación inversa entre el tiempo de sueño y la TA en valores medios y nocturnos.²⁴

Por consiguiente, la presente valoración objetiva de la duración del sueño a partir de datos de acelerometría brutos (*i. e.*, sin procesar) en participantes con HTA confirma una alta prevalencia de un patrón de sueño de corta duración (*i. e.*, <7 h por día) en esta población.²⁰⁹ Un posible factor de confusión de la falta de sueño podría ser la aparición de apnea obstructiva del sueño en la población de estudio; sin embargo, únicamente el 4% de los y las participantes que padecían apnea de sueño no recibían tratamiento. Unido a esto, no se observó una somnolencia diurna excesiva en la muestra, tal y como reveló el cuestionario ESS. Asimismo, la calidad del sueño de los y las participantes, con una eficiencia de sueño media del 82,8%, fue deficiente,²⁰⁵ sin diferencias significativas ($p = 0,4$) entre hombres (82,5%) y mujeres (83,4%). Estudios previos han demostrado que la baja eficiencia de sueño medida mediante polisomnografía nocturna se asoció con un aumento medio de 4 mmHg de la TAS, e incluso en la población no hipertensa el riesgo de desarrollar HTA se multiplicó por 3,5.²⁰⁸ A pesar de que investigaciones anteriores han informado sistemáticamente sobre el hecho de que las mujeres pasaban más tiempo en la cama, se acostaban más temprano y se levantaban más tarde que los hombres,²¹⁰ los parámetros del sueño evaluados en nuestro estudio parecen no estar influenciados por el sexo. Las diferencias en el diseño y los métodos del estudio, así como una muestra más pequeña de mujeres en comparación con los hombres y la variabilidad en las características de la población pueden haber contribuido a estos resultados discrepantes. De hecho, los y las participantes del presente estudio eran principalmente personas adultas de mediana edad (53,3 años de media), y cambios en la

producción de esteroides ováricos en las mujeres, como los que se producen durante la transición menopáusica (en el presente estudio, el 48,5% de las mujeres se encontraban en estado posmenopáusico), se asocian notablemente con la falta de sueño.²¹⁰ Además, hubo diferencias significativas ($p < 0,001$) entre los días de semana y los fines de semana en el tiempo en cama y el tiempo de sueño entre los hombres de nuestro estudio. En este sentido, a pesar de que se encontró un aumento del tiempo en cama y de la duración del tiempo de sueño durante el fin de semana, fue insuficiente (6,4 h de tiempo de sueño) para cumplir con las pautas de sueño recomendadas y conseguir el efecto del “sueño reparador” sobre la actividad del sistema nervioso simpático.²¹¹

Contrariamente a nuestras expectativas, el patrón de sueño no pareció estar relacionado con el nivel de CCR. Estudios recientes que han analizado el cambio longitudinal en la CCR y las probabilidades de incidentes de problemas de sueño han concluido que una disminución de la capacidad física normalmente acelera los problemas de sueño.²¹² Por el contrario, un estudio en el que se midieron objetivamente la CCR (*i. e.*, $\dot{V}O_{2\text{pico}}$) y los patrones de sueño mediante acelerometría, informó que la capacidad física y las variables de sueño no se correlacionaron significativamente en adultos jóvenes y participantes mayores.²¹³ Por tanto, se podría argumentar que el patrón de sueño no está relacionado con la CCR. Sin embargo, como ya hemos mostrado previamente,²¹⁴ las personas participantes caracterizadas por una baja CCR mostraron valores de IMC ($p = 0,05$) y de circunferencia de cintura más altos que aquellas con una CCR media o alta ($p < 0,001$), lo que refuerza la asociación inversa entre CCR y obesidad.²¹⁵ En relación con ese resultado, encontramos una asociación inversa entre los parámetros del sueño, especialmente la eficiencia de sueño, y la circunferencia de cintura ($r = 0,88$, $p = 0,05$, después del ajuste con la edad, sexo e IMC), que se considera un marcador de mayor riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular.⁸⁶ Factores de confusión como la edad, el sexo y el IMC están asociados con la circunferencia de cintura y pueden afectar a la eficiencia de sueño. La relación entre el sueño y la obesidad se ha analizado previamente²¹⁶ y podría ser bidireccional.²¹⁷ Aunque en la presente investigación no se estudiaron los posibles mecanismos por los cuales la reducción del sueño puede afectar la homeostasis de la masa corporal, en nuestra población podrían ser: 1) la activación de las respuestas hormonales del sistema de orexina que regulan el apetito, la vigilia y el equilibrio energético, como la leptina y la ghrelina, las cuales aumentan el apetito y la ingesta y el almacenamiento de energía en los adipocitos;²¹⁸ 2) una disminución del gasto calórico provocada por la sensación de fatiga que ocasiona en una reducción del EF²¹⁹ o de la AF espontánea de intensidad ligera;²²⁰ y 3) una alteración en el equilibrio simpático-vagal con un aumento del sistema nervioso simpático junto con los niveles de catecolaminas y cortisol, que pueden afectar la sensibilidad a la insulina a la mañana siguiente.²²¹

En el presente estudio, por otro lado, se observó que aquellos/as participantes con un mayor tiempo en cama por la noche también mostraron mayor tiempo de sueño y eficiencia de sueño. Por lo

tanto, se podría pensar ingenuamente que pasar más horas en la cama por la noche aumentará el tiempo de sueño y su eficiencia. Sin embargo, hay que ser cautelosos con esta conclusión teniendo en cuenta la compleja etiología de los trastornos del sueño y las distracciones a la hora de acostarse que pueden provocar la falta de sueño.

En conclusión, el análisis del sueño basado en acelerometría refuerza la evidencia acumulada sobre los trastornos del sueño (corta duración del sueño y mala calidad del sueño) asociados con la TA elevada y la obesidad abdominal, que pueden tener efectos potencialmente nocivos y sinérgicos sobre el RCV en personas adultas sedentarias con sobrepeso u obesidad y HTA. Además, el patrón de sueño no parece estar relacionado con el nivel de CCR en la población estudiada.

5.2. Artículo 2: “*Physical activity, sedentary behavior, and sleep quality in adults with primary hypertension and obesity before and after an aerobic exercise program: EXERDIET-HTA Study*”

Referencia:

Martinez Aguirre-Betolaza A, Mujika I, Loprinzi P, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Maldonado-Martin S. Physical activity, sedentary behavior, and sleep quality in adults with primary hypertension and obesity before and after an aerobic exercise program: EXERDIET-HTA study. *Life (Basel)*. 2020;10(8):153. doi:10.3390/life10080153.

Los objetivos de este segundo estudio fueron analizar mediante metodología subjetiva (cuestionario IPAQ) y objetiva (acelerometría) el nivel de AF y comportamiento sedentario pre-intervención, en personas sanas (HEALTHY) y en personas con HTA. También se propuso valorar el efecto de una intervención de 16 semanas de EF aeróbico en los niveles de AF y comportamiento sedentario, así como en la calidad del sueño en el grupo de personas físicamente inactivas con sobrepeso/obesidad y HTA. Finalmente, se evaluó la relación existente entre la metodología objetiva y subjetiva. Los principales hallazgos del presente estudio transversal fueron:

- 1) El grupo HEALTHY mostró más tiempo de AF y mejor calidad del sueño que la muestra con HTA, con mayor volumen de AF de intensidad moderada a vigorosa, pero sin diferencia en el tiempo de comportamientos sedentarios.
- 2) Los tiempos de AF y sedentarismo de las personas con HTA medidos objetivamente mediante acelerometría no cambiaron después de las 16 semanas de intervención, pero se observó un aumento de la AF de intensidad moderada a vigorosa y una disminución de los tiempos de comportamiento sedentario a través del cuestionario IPAQ en el subgrupo de EF supervisado.
- 3) La intervención fue eficaz para mejorar la calidad del sueño en la muestra de HTA en su conjunto.

Teniendo en cuenta los resultados pre-intervención obtenidos, podríamos considerar a las personas del grupo HEALTHY de este estudio como sedentarias (8,2 h/día en comportamiento sedentario) pero físicamente activas (*i. e.*, cumplen con las recomendaciones actuales de AF), mientras que las personas con HTA eran sedentarias (8,6 h/día en comportamiento sedentario) y físicamente

inactivas.⁸ Esto nos lleva a la conclusión de que vivimos en una sociedad sedentaria, independientemente de si se cumplen o no las recomendaciones actuales de AF. Además, parece claro que los riesgos asociados con el comportamiento sedentario podrían ser mayores entre las personas que no hacen AF con regularidad,² pero también que un alto nivel de AF de intensidad moderada a vigorosa podría atenuar las consecuencias adversas del comportamiento sedentario, como lo demuestra un meta análisis armonizado con datos de más de 1 millón de hombres y mujeres.²²² En el presente estudio, la diferencia significativa en el nivel de AF de intensidad moderada a vigorosa al inicio del estudio entre personas del grupo HEALTHY (401 min/semana o 0,9 h/día) y HTA (65 min/semana o 0,1 h/día), unido a niveles similares de comportamiento sedentario y AF de intensidad ligera, podría ser reflejo del estado no saludable inicial del grupo HTA.²¹⁴ Dichos hallazgos destacan la estrecha relación entre la inactividad física y las ECV y, a la inversa, el efecto cardioprotector de la AF de intensidad moderada a vigorosa unido a una mayor CCR.² Además, la ausencia de diferencias en el tiempo caminando (estimado por el IPAQ) y el porcentaje de volumen de AF total (medido por acelerometría) entre los participantes HEALTHY y HTA, no apoyan el papel de mejora en la salud de la AF ligera mostrado por estudios previos en personas adultas mayores.¹⁷⁷ Por tanto, la AF de intensidad ligera puede no ser suficiente para reducir los FRCV en personas adultas sedentarias y físicamente inactivas.²²³

Los beneficios subjetivos y objetivos de la AF de intensidad moderada a vigorosa regular sobre el sueño son bien conocidos,²²⁴ al igual que la fuerte asociación existente entre el sueño de corta duración, la mala calidad del sueño y los factores de riesgo cardiometabólicos como la HTA y el sobrepeso u obesidad.^{225,226} Los resultados del presente estudio parecen confirmar la asociación antes mencionada. A pesar de que ambos grupos pasaron un tiempo en cama similar (7,4 - 7,5 h/día), el grupo HTA mostró una peor calidad del sueño comparado con el grupo HEALTHY, debido a un tiempo de sueño significativamente más corto por día (HEALTHY 6,7 h vs. HTN 6,4 h) y peor eficiencia de sueño (HEALTHY 92% vs. HTA 84%). De hecho, los y las participantes del grupo HTA no alcanzaron el mínimo de 85% de eficiencia de sueño, a partir del cual se considera saludable.^{205,213,226} La ausencia de AF de intensidad moderada a vigorosa y la mala calidad del sueño, junto con un riesgo moderado de apnea obstructiva de sueño, tal y como muestra el Cuestionario STOP-Bang, podrían ser los factores clave que explican el estado insalubre de la muestra HTA, que presentan diferencias físicas, clínicas y fisiológicas en comparación con la HEALTHY.^{227,228} En este sentido, nuestros resultados fueron consistentes con estudios previos que informaron que un alto nivel de EF se asoció con una reducción de las probabilidades de padecer apnea obstructiva de sueño moderada-grave, que a su vez se asoció con una mayor mortalidad por todas las causas.^{198,229}

No se encontraron diferencias cuando se compararon la AF y el comportamiento sedentario antes y después de la intervención de 16 semanas (T0 vs. T1) en ninguno de los subgrupos de HTA. Sin

embargo, los datos obtenidos mediante la respuesta subjetiva del cuestionario IPAQ indicaron aumentos significativos en la AF de intensidad moderada a vigorosa y disminuciones en comportamiento sedentario en el subgrupo EF supervisado. Estos resultados sugirieron que: (1) la acelerometría podría estar subestimando la AF total y, a su vez, sobreestimando el comportamiento sedentario.⁵⁰ Esto se podría deber, por un lado, a que no se registraron aquellas actividades que no se realizaban a pie (en este estudio, los y las participantes se ejercitaron una vez a la semana en la bicicleta y una vez a la semana en la cinta rodante) y, por otro lado, los puntos de corte de intensidad para personas adultas que usaban los acelerómetros ActiGraph en la muñeca no estaban validados ni establecidos;^{47,197} (2) las débiles correlaciones encontradas entre los datos de AF total y comportamiento sedentario medidos con acelerómetro y cuestionario, tanto antes como después de la intervención, sugieren que estos métodos no deben usarse indistintamente, especialmente cuando se realiza una AF sin actividad a pie, ni para la determinación del cumplimiento o no de las recomendaciones actuales de AF.^{49,230} De manera similar, los datos de los histogramas ponderados presentaron un alto desacuerdo entre el tiempo sedentario medio medido y el informado en el cuestionario, con más de 200 min/día de desajuste en cada rango de diferencia de participantes con HTA al inicio del estudio, y un desajuste similar en el subgrupo EF supervisado después de la intervención. Estos resultados concuerdan con estudios previos que analizan la fiabilidad y validez de IPAQ en comparación con los puntos de corte del acelerómetro en la cuantificación del comportamiento sedentario y la AF en personas adultas mayores.³⁶ Sin embargo, en lugar de simplemente comparar los métodos objetivos y subjetivos, la estrategia más eficaz puede ser beneficiarse de la información de ambos métodos de manera complementaria, como se sugirió anteriormente.²³¹

Después de la intervención, el subgrupo de EF supervisado redujo notablemente el tiempo sentado ($\Delta = -49,0\%$, de 6,7 a 3,4 h/día, $P=0,01$) y aumentó la AF de intensidad moderada a vigorosa, según los datos del cuestionario. Estos resultados, junto con los análisis publicados anteriormente sobre la misma muestra que mostraron mejoras pasando de un perfil físico, clínico y fisiológico insalubre a uno saludable,^{227,228} respaldan aún más el uso de los datos mediante el cuestionario IPAQ en paralelo con los datos medidos con el acelerómetro. Además, los beneficios del aumento de la AF y la disminución del comportamiento sedentario también se observaron después de analizar la calidad del sueño, lo que confirma que las personas que duermen más tienen por lo general mejores perfiles metabólicos.²³² De hecho, la eficiencia de sueño mejoró (AC, $\Delta = 2,8\%$; EF supervisado, $\Delta = 4,4\%$) y el tiempo de sueño aumentó (AC, $\Delta = 17,9$ min/día; EF supervisado, $\Delta = 37,3$ min/día) en ambos subgrupos después de la intervención. No obstante, el tiempo de sueño y el tiempo en cama fueron mayores solo durante los días de semana en ambos subgrupos, mientras que los días de fin de semana solo el grupo de EF supervisado aumentó la eficiencia de sueño ($\Delta = 4,4\%$). Como era de esperar, nuestros resultados

estuvieron de acuerdo con la mayoría de los estudios que muestran que, para las personas más sanas, el domingo fue el día con los niveles más altos de comportamiento sedentario y tiempo de sueño, junto con los niveles más bajos de AF moderada a vigorosa, mientras que los individuos frágiles permanecieron constantemente inactivos todos los días de la semana.^{50,233}

5.3. Artículo 3: “*Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: data from EXERDIET-HTA randomized trial*”

Referencia:

MartinezAguirre-Betolaza A, Mujika I, Fryer SM, et al. Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: Data from EXERDIET-HTA randomized trial. *J Hum Hypertens*. 2020;34(10):709-718. doi:10.1038/s41371-020-0298-4.

El tercer estudio de esta tesis doctoral tenía por objetivo el analizar los efectos de 16 semanas de diferentes tipos de EF aeróbico junto con dieta hipocalórica en la modulación autónoma cardíaca y en la hemodinámica en personas físicamente inactivas, con sobrepeso/obesidad y HTA. A modo de objetivo secundario se buscó comparar las diferencias pre-intervención existentes entre el grupo de personas con HTA y el grupo HEALTHY correspondiente a una muestra de personas sanas. Como tercer objetivo se quiso analizar y comparar las diferencias existentes entre los diferentes programas de EF aeróbico supervisado. Los hallazgos principales del estudio fueron:

- 1) Tras la intervención todos los grupos disminuyeron la FC, TAS y TAD tanto basales como submáximas, unido a un descenso de la TAS y TAD nocturnas, sin diferencias entre grupos.
- 2) Cuando los grupos de EF supervisado se analizaron de manera conjunta, el $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, la TAS y TAD submáximas y la FC de reserva mejoraron significativamente con respecto al grupo de AC.
- 3) Las 16 semanas de intervención mediante EF aeróbico e intervención dietética no redujeron la variabilidad de la TA.
- 4) El EF interválico de alta intensidad y bajo volumen puede ser la intervención más eficiente y adecuada para la reducción del RCV en esta población.

Al inicio del estudio y previo a la intervención, los menores valores de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ observados en el grupo HTA en comparación con el grupo HEALTHY ($22,6 \pm 5,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ vs. $48,1 \pm 9,0 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$),²³⁴ podrían ser el resultado de un gasto cardíaco pico reducido, unido a una FC en reposo, pico y de reserva alteradas, así como a una diferencia de contenido de oxígeno arterio-venoso, secundado por una alteración de valores altos de TA.^{235,236} Estas alteraciones se presentan como resultado de una simpato-excitación sostenida y una actividad vagal reducida, lo que explica la probable asociación de la

FC y la HTA, facilitando una mayor ganancia de grasa corporal y la progresión de las comorbilidades asociadas.^{236,237} Por tanto, la modulación autónoma cardíaca a través de la dieta (restricción calórica) y el ejercicio aeróbico es actualmente el enfoque recomendado.¹²⁹

Los hallazgos de las valoraciones de los diferentes grupos de intervención apoyan lo anteriormente mencionado, ya que se observó una disminución de la FC de reposo (AC -5,4%, HV-MICT -7,4%, HV-HIIT -9%, LV-HIIT -8,6%) y submáxima (AC -5,2%, HV-MICT -8,1%, HV-HIIT -10,3%, LV-HIIT -7,0%). Además, se presentó una reducción media de 5 mmHg en la TAS en reposo y de 3-4 mmHg en la TAD en reposo, sin diferencias entre los grupos. Aunque una sesión de HIIT parece promover una mayor hipotensión post-ejercicio en comparación con el EF moderado,²³⁸ el grupo de AC y los grupos de EF supervisado mejoraron la función cardiovascular autónoma al cambiar hacia un dominio vagal y una actividad simpática disminuida, independientemente del principio FITT (*i. e.* frecuencia, intensidad, tiempo y tipo de ejercicio). Así, se podría concluir que la intervención dietética junto con la medicación antihipertensiva en la población de estudio podría haber inducido un efecto similar independientemente del programa de AF (sin supervisión o supervisado). Por consiguiente, se podría sugerir que el EF supervisado no proporcionó ningún beneficio adicional para la salud cardiovascular más allá de la restricción calórica para reducir la FC y la TA.²³⁹ Sin embargo, de acuerdo con estudios previos,^{240,241} los valores menores en la TAS y TAD submáximas, y los valores superiores en el $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ y la FC de reserva encontrados en los grupos de EF supervisado realzan los efectos beneficiosos adicionales del EF supervisado. Unido a esto, aunque la FC máxima se mantuvo sin cambios significativos, los valores de $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ y FC más altos junto con una FC submáxima más baja y una reducción de la FC en reposo, son factores de riesgo independientes para la reducción de la enfermedad arterial coronaria, así como de la morbilidad y mortalidad por ECV.²⁴² Además, estudios previos han demostrado que una CCR más alta se asocia con respuestas de TAS más bajas durante el ejercicio submáximo en la población con HTA, lo que lleva a una reducción importante en el riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.²⁴³

Así, una menor TA ambulatoria y durante el esfuerzo, secundada por EF aeróbico supervisado, lleva consigo una reducción de la resistencia vascular sistémica y se incluye como una intervención conductual, ya que incluso la menor reducción posible (1 mmHg) de la TAS se asocia con un menor RCV.²⁴⁴ Los mecanismos subyacentes que se sugiere que son los responsables de los beneficios previamente mencionados del EF supervisado se han explorado previamente,²³⁵ *i. e.*, una disminución del reflejo presor del EF, incluidos el mecano- y metaborreflejo, y una mejora de la simpaticolisis funcional deteriorada, que deriva en un mayor flujo sanguíneo a los músculos activos durante el EF y una respuesta cardiovascular normal. Por tanto, a pesar de que en el presente estudio la función autónoma no se evaluó directamente, los cambios observados en la FC y la TA podrían considerarse el

espejo de una función autónoma mejorada, teniendo en cuenta que en la HTA la afectación parasimpática no solo está relacionada con el corazón o sistema cardiovascular, sino también con todas las funciones dependientes del sistema nervioso parasimpático.²⁴⁵

Un aumento de la variabilidad de la TA puede conllevar algún riesgo adicional de mayor incidencia y progresión más rápida de la ECV.¹³¹ La literatura previa ha sugerido que la variabilidad de la TA está altamente relacionado con la TA media de 24 horas (cuantificada como la DS de los valores medios durante 24 h, incluidos día y noche) y resulta ser un predictor independiente de la incidencia de eventos cardiovasculares.²⁴⁶ En el presente estudio todos los grupos disminuyeron significativamente la TAS y la TAD diurna y nocturna. Sin embargo, después de las valoraciones post intervención, la variabilidad de la TA a largo plazo (expresada como CV) no mostró cambios significativos, lo que es similar a estudios anteriores.¹³³ Previamente, se ha observado que en personas con una DS de la TAS diurna inferior a 16 mmHg la tasa de mortalidad cardiovascular fue significativamente menor que en aquellas con una DS igual o superior a 16 mmHg.²⁴⁷ En el presente estudio, después de la intervención de 16 semanas, la DS fue inferior a 16 mmHg en todos los grupos de EF supervisado, pero no en la TAS nocturna del grupo de AC. De este modo, parece probable que la actual intervención de 16 semanas podría disminuir el desarrollo de eventos de RCV.

Además, la TAD diurna mostró valores más bajos en los grupos de EF supervisado en comparación con el grupo de AC, lo que sugiere mayores beneficios cardiovasculares para todos los grupos de EF supervisado. Las razones exactas de la ausencia de efecto en la variabilidad de la TA de los grupos de EF supervisado siguen siendo esquivas.¹³³ Informes anteriores han destacado que el nivel de la TA medida 24 h, y no la variabilidad de la TA, debe seguir siendo el principal factor de riesgo a tener en cuenta en la práctica clínica relacionado con la TA.²⁴⁸

Todo lo mencionado anteriormente confirma que los grupos de EF supervisado mejoran de igual manera la hemodinámica y las respuestas autónomas en la población con sobrepeso u obesidad y HTA, independientemente de la intensidad y el volumen del EF. El estudio actual agrega más evidencia al argumento de que el EF supervisado LV-HIIT (realizado dos veces por semana) es una alternativa óptima para esta población debido a su mayor eficiencia de tiempo (menos tiempo empleado para obtener resultados similares),^{150,249} y el menor estrés de la modulación autónoma.²⁴⁹ Estos hallazgos son relevantes tanto para el personal médico como practicantes en la materia (*i. e.*, educadores físico-deportivos o graduados en ciencias de la AF y del deporte), debido a que se confirma que un tratamiento dual con EF aeróbico y dieta es útil para reducir la FC en reposo y submáxima, junto con los valores de TA global, diurna y nocturna.

Capítulo 5 / Chapter 5

Referencias/References

6. REFERENCIAS / References

1. Kohl HW,3rd, Craig CL, Lambert EV, et al. The pandemic of physical inactivity: Global action for public health. *Lancet*. 2012;380(9838):294-305. doi:10.1016/S0140-6736(12)60898-8.
2. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ Res*. 2019;124(5):799-815. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312669.
3. Pratt M, Ramirez Varela A, Salvo D, Kohl Iii HW, Ding D. Attacking the pandemic of physical inactivity: What is holding us back?. *Br J Sports Med*. 2020;54(13):760-762. doi:10.1136/bjsports-2019-101392.
4. Ekblom-Bak E, Hellenius ML, Ekblom B. Are we facing a new paradigm of inactivity physiology?. *Br J Sports Med*. 2010;44(12):834-835. doi:10.1136/bjism.2009.067702.
5. Arocha Rodulfo JI. Sedentary lifestyle a disease from xxi century. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(5):233-240. doi:10.1016/j.arteri.2019.04.004.
6. León-Latre M, Moreno-Franco B, Andrés-Esteban EM, et al. Sedentarismo y su relación con el perfil de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y la inflamación. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):449-455. doi:10.1016/j.rec.2013.10.015.
7. Thijssen DH, Maiorana AJ, O'Driscoll G, Cable NT, Hopman MT, Green DJ. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(5):845-875. doi:10.1007/s00421-009-1260-x.
8. Hamilton MT, Healy GN, Dunstan DW, Zderic TW, Owen N. Too little exercise and too much sitting: Inactivity physiology and the need for new recommendations on sedentary behavior. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2008;2(4):292-298. doi:10.1007/s12170-008-0054-8.

9. Woods SC, Seeley RJ. Understanding the physiology of obesity: Review of recent developments in obesity research. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26 Suppl 4:S8-S10. doi:10.1038/sj.ijo.0802211.
10. Barnes J, Behrens T, Benden M, et al. Sedentary behaviour research network: Letter to the editor: Standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(3):540-542. doi:10.1139/h2012-024.
11. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, et al. Sedentary behavior research network (SBRN) - terminology consensus project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14(1):75. doi:10.1186/s12966-017-0525-8.
12. Maher C, Olds T, Mire E, Katzmarzyk PT. Reconsidering the sedentary behaviour paradigm. *PLoS One*. 2014;9(1):e86403. doi:10.1371/journal.pone.0086403.
13. Ramírez R, Agredo RA. Sedentary lifestyle is a predictor of hypertriglyceridemia, central obesity and overweight. *Rev Colomb Cardiol*. 2012;19(2):75-79.
14. Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: A review of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1338-1353. doi:10.1093/ije/dys078.
15. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents, adults and older adults. *World Health Organization*. 2020.
16. Katzmarzyk PT. Physical activity, sedentary behavior, and health: Paradigm paralysis or paradigm shift?. *Diabetes*. 2010;59(11):2717-2725. doi:10.2337/db10-0822.
17. Loprinzi PD, Lee H, Cardinal BJ. Evidence to support including lifestyle light-intensity recommendations in physical activity guidelines for older adults. *Am J Health Promot*. 2015;29(5):277-284. doi:10.4278/ajhp.130709-QUAN-354.

18. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, et al. American college of sports medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(7):1510-1530. doi:10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c.
19. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport.* 2010;13(5):496-502. doi:10.1016/j.jsams.2009.09.008.
20. Spencer RM, Heidecker B, Ganz P. Behavioral cardiovascular risk factors - Effect of physical activity and cardiorespiratory fitness on cardiovascular outcomes. *Circ J.* 2016;80(1):34-43. doi:10.1253/circj.CJ-15-1159.
21. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Exercise physiology versus inactivity physiology: An essential concept for understanding lipoprotein lipase regulation. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32(4):161-166. doi:00003677-200410000-00007.
22. Kraftl P, Horton J. Spaces of every-night life: For geographies of sleep, sleeping and sleepiness. *Prog Hum Geogr.* 2008;32(4):509-524. doi:10.1177/0309132507088117.
23. Leng Y, Wainwright NW, Cappuccio FP, et al. Self-reported sleep patterns in a British population cohort. *Sleep Med.* 2014;15(3):295-302. doi:10.1016/j.sleep.2013.10.015.
24. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep.* 2009;32(4):491-497. doi:10.1093/sleep/32.4.491.
25. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep.* 2008;31(5):619-626. doi:10.1093/sleep/31.5.619.
26. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: The sleep heart health study. *Sleep.* 2006;29(8):1009-1014. doi:10.1093/sleep/29.8.1009.

27. Miró E, Cano-Lozano C, Buéla-Casal G. Sueño y calidad de vida. *Rev Colomb Psicol.* 2008;14:11-27.
28. Miró E, Iáñez MA, del Carmen Cano-Lozano M. Patrones de sueño y salud. *Int J Clin Health Psychol.* 2002;2(2):301-326.
29. Stefan L, Vrgoc G, Rupcic T, Sporis G, Sekulic D. Sleep duration and sleep quality are associated with physical activity in elderly people living in nursing homes. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11):2512. doi:10.3390/ijerph15112512.
30. Benoit O, Foret J, Bouard G. The time course of slow wave sleep and REM sleep in habitual long and short sleepers: effect of prior wakefulness. *Hum Neurobiol.* 1983;2(2):91-96.
31. Fiorentini A, Valente R, Perciaccante A, Tubani L. Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2007;114(2):E50-E52. doi:10.1016/j.ijcard.2006.07.213.
32. Monterrosa-Castro A, Marrugo-Florez M, Romero-Perez I, Fernandez-Alonso AM, Chedraui P, Perez-Lopez FR. Assessment of sleep quality and correlates in a large cohort of colombian women around menopause. *Menopause.* 2013;20(4):464-469. doi:10.1097/gme.0b013e31826e7649.
33. Kielbasa G, Stolarz-Skrzypek K, Pawlik A, et al. Assessment of sleep disorders among patients with hypertension and coexisting metabolic syndrome. *Adv Med Sci.* 2016;61(2):261-268. doi:10.1016/j.advms.2016.03.005.
34. Atkin AJ, Gorely T, Clemes SA, et al. Methods of measurement in epidemiology: sedentary behaviour. *Int J Epidemiol.* 2012;41(5):1460-1471. doi:10.1093/ije/dys118.
35. Bauman A, Ainsworth BE, Sallis JF, et al. The descriptive epidemiology of sitting. A 20-country comparison using the international physical activity questionnaire (IPAQ). *Am J Prev Med.* 2011;41(2):228-235. doi:10.1016/j.amepre.2011.05.003.

36. Ryan DJ, Wullems JA, Stebbings GK, Morse CI, Stewart CE, Onambele-Pearson GL. Reliability and validity of the international physical activity questionnaire compared to calibrated accelerometer cut-off points in the quantification of sedentary behaviour and physical activity in older adults. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195712. doi:10.1371/journal.pone.0195712.
37. Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
38. Bonomi AG, Goris AH, Yin B, Westerterp KR. Detection of type, duration, and intensity of physical activity using an accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(9):1770-1777. doi:10.1249/MSS.0b013e3181a24536.
39. Bonomi AG, Plasqui G, Goris AH, Westerterp KR. Improving assessment of daily energy expenditure by identifying types of physical activity with a single accelerometer. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;107(3):655-661. doi:10.1152/jappphysiol.00150.2009.
40. Zinkhan M, Kantelhardt JW. Sleep assessment in large cohort studies with high-resolution accelerometers. *Sleep Med Clin*. 2016;11(4):469-488. doi:10.1016/j.jsmc.2016.08.006.
41. Rowlands AV. Accelerometer assessment of physical activity in children: an update. *Pediatr Exerc Sci*. 2007;19(3):252-266. doi:10.1123/pes.19.3.252.
42. Plasqui G, Bonomi AG, Westerterp KR. Daily physical activity assessment with accelerometers: New insights and validation studies. *Obes Rev*. 2013;14(6):451-462. doi:10.1111/obr.12021.
43. Heil DP, Brage S, Rothney MP. Modeling physical activity outcomes from wearable monitors. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(1 Suppl 1):S50-S60. doi:10.1249/MSS.0b013e3182399dcc.

44. Ayabe M, Kumahara H, Morimura K, Tanaka H. Epoch length and the physical activity bout analysis: An accelerometry research issue. *BMC Res Notes*. 2013;6:20. doi:10.1186/1756-0500-6-20.
45. Cliff DP, Reilly JJ, Okely AD. Methodological considerations in using accelerometers to assess habitual physical activity in children aged 0-5 years. *J Sci Med Sport*. 2009;12(5):557-567. doi:10.1016/j.jsams.2008.10.008.
46. Dorsey K, Herrin J, Krumholz H, Irwin M. The utility of shorter epochs in direct motion monitoring. *Res Q Exerc Sport*. 2009;80(3):460-468. doi:10.1080/02701367.2009.10599584.
47. Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Ekelund U, et al. Accelerometer data collection and processing criteria to assess physical activity and other outcomes: A systematic review and practical considerations. *Sports Med*. 2017;47(9):1821-1845. doi:10.1007/s40279-017-0716-0.
48. Torres-Luque G, López-Fernández I, Santos-Lozano A, Garatachea N, Álvarez Carnero E. Actividad física y acelerometría: Orientaciones metodológicas, recomendaciones y patrones. *Nutr Hosp*. 2015;31(1):115-128. doi:10.3305/nh.2015.31.1.7450.
49. Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Tudor-Locke C, et al. Comparability of published cut-points for the assessment of physical activity: Implications for data harmonization. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29(4):566-574. doi:10.1111/sms.13356.
50. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. The association between sedentary behaviour, moderate-vigorous physical activity and frailty in NHANES cohorts. *Maturitas*. 2015;80(2):187-191. doi:10.1016/j.maturitas.2014.11.010.
51. Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. Reducing the global burden of cardiovascular disease: The role of risk factors. *Prev Cardiol*. 2002;5(4):188-199. doi:10.1111/j.1520-037x.2002.00564.x.

52. Leong DP, Joseph PG, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2: Prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circ Res.* 2017;121(6):695-710. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311849.
53. Armario P, Brotos C, Elosua R, et al. Statement of the spanish interdisciplinary vascular prevention committee on the updated european cardiovascular prevention guidelines. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020. doi:10.1016/j.hipert.2020.07.004.
54. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
55. Reddy KS, Prabhakaran D. Reducing the risk of cardiovascular disease: Brick by BRICS. *Circulation.* 2020;141(10):800-802. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044757.
56. Williams B, Williams H, Northedge J, Crimmins J, Caulfield M, Watts M. Hypertension: The clinical management of primary hypertension in adults. London: The Royal College of Physicians (UK); 2011.
57. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiol Pol.* 2019;77(2):71-159. doi:10.5603/KP.2019.0018.
58. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.

59. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994. doi:S0140-6736(18)32225-6.
60. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en españa. del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8(5):2E-9E. doi:10.1016/S1131-3587(08)76101-6.
61. Banegas JB. Epidemiología de la hipertensión arterial en españa. Situación actual y perspectivas. *Hipertens*. 2005;22(9):353-362.
62. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, et al. Prevalence, diagnosis, treatment, and control of hypertension in spain. Results of the di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (English Edition)*. 2016;69(6):572-578. doi:10.1016/j.rec.2015.11.034
63. Fisher SB, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland Surg*. 2020;9(1):142-149. doi:10.21037/gs.2019.10.21.
64. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *Blood Press*. 2014;23(1):3-16. doi:10.3109/08037051.2014.868629.
65. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

66. Licher S, Heshmatollah A, van der Willik KD, et al. Lifetime risk and multimorbidity of non-communicable diseases and disease-free life expectancy in the general population: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(2):e1002741. doi:10.1371/journal.pmed.1002741.
67. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The framingham heart study. *JAMA.* 2002;287(8):1003-1010. doi:10.1001/jama.287.8.1003.
68. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217-223. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
69. Márquez Rosa S, Rodríguez Ordax J, Abajo Olea S. Sedentarismo y salud: Efectos beneficiosos de la actividad física. *Apunts.* 2006;83:12-24.
70. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
71. World Health Organization. Obesity and overweight. *World Health Organization.* 2017.
72. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003;289(1):76-79. doi:10.1001/jama.289.1.76.
73. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin Chest Med.* 2009;30(3):445-54. doi:10.1016/j.ccm.2009.05.003.
74. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012;10(1):22. doi:10.1186/1478-7954-10-22.
75. Shields M, Tremblay MS. Sedentary behaviour and obesity. *Health Reports.* 2008;19(2):19-30.

76. Fox A, Feng W, Asal V. What is driving global obesity trends? Globalization or "modernization"? *Global Health*. 2019;15(1):32. doi:10.1186/s12992-019-0457-y.
77. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-1396. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
78. Carvalho LP, Di Thommazo-Luporini L, Aubertin-Leheudre M, et al. Prediction of cardiorespiratory fitness by the six-minute step test and its association with muscle strength and power in sedentary obese and lean young women: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145960. doi:10.1371/journal.pone.0145960.
79. Enriquez M. Overweight, obesity, health, and hispanics. *Hisp Health Care Int*. 2020;18(2):46. doi:10.1177/1540415320912618.
80. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 2006;13(4):203-210. doi:10.1155/2006/834786.
81. Snijder MB, van Dam RM, Visser M FAU -dell,J.C., Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them?. *Int J Epidemiol*. 2006;35(1):83-92. doi:10.1093/ije/dyi253.
82. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Body fat distribution and incident cardiovascular disease in obese adults. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):2150-2151. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.061.
83. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:Hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):16-22. doi:10.1038/ejcn.2009.68.
84. Tuttle MS, Montoye AH, Kaminsky LA. The benefits of body mass index and waist circumference in the assessment of health risk. *ACSM's Health & Fitness Journal*. 2016;20(4):15-20.

85. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obesity Rev.* 2007;8 Suppl 1:13-17. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00311.x.
86. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-424. doi:10.1159/000442721.
87. Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation.* 2012;126(24):2870-2877. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075424.
88. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(2):286-294. doi:10.1038/ijo.2011.100.
89. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: A review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020;9(1):80-93. doi:10.21037/gs.2019.12.03.
90. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of the obesity society and the american society of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(1):14-33. doi:10.1111/jch.12049.
91. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, et al. Factors associated with uncontrolled hypertension in patients with and without cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(7):587-593. doi:10.1016/j.recesp.2011.03.008
92. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: A case for fitness as a clinical vital sign: A scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2016;134(24):e653-e699. doi:10.1161/CIR.0000000000000461.

93. Harber MP, Kaminsky LA, Arena R, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on all-cause and disease-specific mortality: Advances since 2009. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(1):11-20. doi:10.1016/j.pcad.2017.03.001.
94. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obes Rev.* 2010;11(3):202-221. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00653.x.
95. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):382-390. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.002.
96. Kokkinos PF, Giannelou A, Manolis A, Pittaras A. Physical activity in the prevention and management of high blood pressure. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(1):52-59.
97. Bräuer EK, Smekal G. VO₂ steady state at and just above maximum lactate steady state intensity. *Int J Sports Med.* 2020;41(9):574-581. doi:10.1055/a-1100-7253.
98. Elmer DJ, Toney M. Respiratory rate threshold accurately estimates the second lactate threshold. *Int J Sports Med.* 2018;39(4):291-296. doi:10.1055/s-0043-125448.
99. Anderson CS, Mahon AD. The relationship between ventilatory and lactate thresholds in boys and men. *Res Sports Med.* 2007;15(3):189-200. doi:10.1080/15438620701525490.
100. Raleigh C, Donne B, Fleming N. Association between different non-invasively derived thresholds with lactate threshold during graded incremental exercise. *Int J Exerc Sci.* 2018;11(4):391-403.
101. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(3):442-467. doi:10.1177/2047487312460484.

102. Binder RK, Wonisch M, Corra U, et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(6):726-734. doi:10.1097/HJR.0b013e328304fed4.
103. Meyer T, Lucia A, Earnest CP, Kindermann W. A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. *Int J Sports Med.* 2005;26 Suppl 1:S38-S48. doi:10.1055/s-2004-830514.
104. Plasqui G, Westerterp KR. Accelerometry and heart rate as a measure of physical fitness: Cross-validation. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(8):1510-1514. doi:10.1249/01.mss.0000228942.55152.84.
105. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(19):2024-2035. doi:10.1001/jama.2009.681.
106. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW,3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2011;124(7):789-795. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710.
107. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol.* 2012;590(5):1077-1084. doi:10.1113/jphysiol.2011.224725.
108. Grigg-Damberger M. Normal sleep: Impact of age, circadian rhythms, and sleep debt. *Continuum: lifelong learning in neurology.* 2007;13(3):31-84. doi:10.1212/01.CON.0000275605.46668.86.
109. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):321-329. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.004.

110. Moore R. The new neuroanatomy of sleep-wake regulation. *Medscape Neurology & Neurosurgical*. 2003.
111. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328(5):303-307. doi:10.1056/NEJM199302043280502.
112. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235-1241. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087262.
113. Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM, Gehrman PR. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. *J Sleep Res*. 2012;21(4):427-433. doi:10.1111/j.1365-2869.2011.00990.x.
114. Stopford E, Ravi K, Nayar V. The association of sleep disordered breathing with heart failure and other cardiovascular conditions. *Cardiol Res Pract*. 2013;2013:356280. doi: 10.1155/2013/356280.
115. Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. *Sleep Med Rev*. 2014;18(6):509-519. doi:10.1016/j.smrv.2014.03.003.
116. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: An update. *Hypertension*. 2014;63(2):203-209. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00613.
117. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol*. 1993;265(5 Pt 2):R1148-R1154. doi:10.1152/ajpregu.1993.265.5.R1148.
118. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:407-418. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8.

119. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4):78. doi: 10.5688/aj710478.
120. Biederman-Thorson MA, Schmidt RF, Thews G. *Human physiology.* Springer Science & Business Media; 2013.
121. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas.* 2017;38(5):R89-R118. doi:10.1088/1361-6579/aa6782.
122. Amano M, Kanda T, Ue H, Moritani T. Exercise training and autonomic nervous system activity in obese individuals. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(8):1287-1291. doi:10.1097/00005768-200108000-00007.
123. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: Clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(7):1133-1137. doi: 10.1111/jch.13304.
124. Zawadzki MJ, Small AK, Gerin W. Ambulatory blood pressure variability: a conceptual review. *Blood Press Monit.* 2017;22(2):53-58. doi: 10.1097/MBP.0000000000000230.
125. Tully PJ, Tzourio C. Heterogeneity in the reporting of blood pressure variability: high time for methodological consensus. *Age Ageing.* 2020;49(2):168-170. doi:10.1093/ageing/afz155.
126. Robles NR. Blood pressure variability and cardiovascular morbimortality. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(1):110-116.
127. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098.

128. Smith TO, Sillito JA, Goh CH, et al. Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality: a systematic review. *Age Ageing*. 2020;49(2):184-192. doi: 10.1093/ageing/afz178.
129. Cuspidi C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Treatment of hypertension: The ESH/ESC guidelines recommendations. *Pharmacol Res*. 2018;128:315-321. doi:10.1016/j.phrs.2017.10.003.
130. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension*. 2012;60(2):369-377. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491.
131. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: Current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:229-242. doi:10.2147/NSS.S148543.
132. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: Present and future. *Hypertension*. 2012;60(2):512-517. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194340.
133. Pagonas N, Dimeo F, Bauer F, et al. The impact of aerobic exercise on blood pressure variability. *J Hum Hypertens*. 2014;28(6):367-371. doi:10.1038/jhh.2013.121.
134. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143-155. doi:10.1038/nrcardio.2013.1.
135. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):537. doi:10.1007/s11906-015-0537-1.
136. Böhm M, Reil JC, Deedwania P, Kim JB, Borer JS. Resting heart rate: Risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med*. 2015;128(3):219-228. doi:10.1016/j.amjmed.2014.09.016.

137. Böhm M. Heart rate: From heart failure to chronic diseases and cancer. Is there a role for supportive care by heart rate reduction?. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):250-252. doi:10.1002/ejhf.689.
138. Inoue T, Iseki K, Ohya Y. Heart rate as a possible therapeutic guide for the prevention of cardiovascular disease. *Hypertens Res.* 2013;36(10):838-844. doi:10.1038/hr.2013.98.
139. Courand PY, Lantelme P. Significance, prognostic value and management of heart rate in hypertension. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(1):48-57. doi:10.1016/j.acvd.2013.11.003.
140. Yaoita N, Shimokawa H. Effect of heart rate reduction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(5):H889-H891. doi:10.1152/ajpheart.00705.2017.
141. Inoue T, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ohya Y, Takishita S. Higher heart rate predicts the risk of developing hypertension in a normotensive screened cohort. *Circ J.* 2007;71(11):1755-1760. doi:10.1253/circj.71.1755.
142. Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST study. *J Hypertens.* 2006;24(9):1873-1880. doi:10.1097/01.hjh.0000242413.96277.5b.
143. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153-156. doi:10.1016/s0735-1097(00)01054-8.
144. Camarda SR, Tebexreni AS, Pafaro CN, et al. Comparison of maximal heart rate using the prediction equations proposed by karvonen and tanaka. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):311-314. doi:10.1590/s0066-782x2008001700005.
145. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, et al. Exercise heart rate reserve and recovery as predictors of incident type 2 diabetes. *Am J Med.* 2016;129(5):536. e7-536. e12. doi:10.1016/j.amjmed.2016.01.014.

146. Pierpont GL, Stolpman DR, Gornick CC. Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity. *J Auton Nerv Syst.* 2000;80(3):169-174. doi:10.1016/s0165-1838(00)00090-4.
147. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1351-1357. doi:10.1056/NEJM199910283411804.
148. Cheng YJ, Macera CA, Church TS, Blair SN. Heart rate reserve as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in men. *Med Sci Sports Exer.* 2002;34(12):1873-1878. doi:10.1097/00005768-200212000-00003.
149. Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(19):2081-2091. doi:10.1001/jama.297.19.2081.
150. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, et al. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(4):343-353. doi:10.1177/2047487317749956.
151. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of a european society of hypertension consensus meeting. *J Hypertens.* 2006;24(4):603-610. doi:10.1097/01.hjh.0000217838.49842.1e.
152. Jensen M, Ryan D, Apovian C, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S139-S140. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.

153. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care-A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev.* 2019;20(9):1218-1230. doi:10.1111/obr.12889.
154. Lamb MJ, Westgate K, Brage S, et al. Prospective associations between sedentary time, physical activity, fitness and cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(1):110-120. doi:10.1007/s00125-015-3756-8.
155. Martínez-Gómez D, Eisenmann JC, Gómez-Martínez S, Veses A, Marcos A, Veiga OL. Sedentarismo, adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. Estudio AFINOS. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(3):277-285. doi:10.1016/S0300-8932(10)70086-5.
156. Kallikazaros IE. Arterial hypertension. *Hellenic J Cardiol.* 2013;54(5):413-415.
157. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the european society of hypertension. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(1):51.e1-51.e528. doi:10.1016/j.anpedi.2010.04.001.
158. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021;42(1):17-96. doi:10.1093/eurheartj/ehaa605.
159. Singh R, Pattisapu A, Emery MS. US Physical activity guidelines: Current state, impact and future directions. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):407-412. doi:10.1016/j.tcm.2019.10.002.
160. Australian Government, Department of Health. Australia's physical activity and sedentary behaviour guidelines for adults. 2014.
161. Uchmanowicz I, Hoes A, Perk J, et al. Optimising implementation of european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: What is needed?. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;2047487320926776. doi:10.1177/2047487320926776.

162. Jelcic J, Korsic M. Obesity as a medical and public health problem. *Lijec Vjesn.* 2009;131(9-10):279-285.
163. Blundell JE, Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Hopkins M. Appetite control and energy balance: Impact of exercise. *Obes Rev.* 2015;16 Suppl 1:67-76. doi:10.1111/obr.12257.
164. Chan DC, Chang CB, Han DS, et al. Effects of exercise improves muscle strength and fat mass in patients with high fracture risk: A randomized control trial. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(7):572-582. doi:10.1016/j.jfma.2017.05.004.
165. Stiegler P, Cunliffe A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med.* 2006;36(3):239-262. doi:10.2165/00007256-200636030-00005.
166. Martins C, Aires L, Júnior IF, Silva G, Silva A, Lemos L, Mota J. Physical activity is related to fatty liver marker in obese youth, independently of central obesity or cardiorespiratory fitness. *J Sports Sci Med.* 2015;14(1):103-109.
167. Cardoso CG Jr, Gomides RS, Queiroz AC, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(3):317-325. doi:10.1590/S1807-59322010000300013.
168. Nascimento LS, Santos AC, Lucena J, Silva L, Almeida A, Brasileiro-Santos MS. Acute and chronic effects of aerobic exercise on blood pressure in resistant hypertension: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):250. doi:10.1186/s13063-017-1985-5.
169. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):667-675. doi:10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51.

170. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):533-553. doi:10.1249/01.MSS.0000115224.88514.3A.
171. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, et al. 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(4):347-357. doi:10.1093/eurjhf/hfr017.
172. Seiler S, Joranson K, Olesen BV, Hetlelid KJ. Adaptations to aerobic interval training: interactive effects of exercise intensity and total work duration. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(1):74-83. doi:10.1111/j.1600-0838.2011.01351.x.
173. Emter CA, Baines CP. Low-intensity aerobic interval training attenuates pathological left ventricular remodeling and mitochondrial dysfunction in aortic-banded miniature swine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(5):H1348-H1356. doi:10.1152/ajpheart.00578.2010.
174. Minnebeck K, Vorona E, Zinn S, et al. Four weeks of high-intensity interval training (HIIT) improve the cardiometabolic risk profile of overweight patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Eur J Sport Sci.* 2020;1-11. doi:10.1080/17461391.2020.1810782.
175. Poon ET, Little JP, Sit CH, Wong SH. The effect of low-volume high-intensity interval training on cardiometabolic health and psychological responses in overweight/obese middle-aged men. *J Sports Sci.* 2020;38(17):1997-2004. doi:10.1080/02640414.2020.1766178.
176. Su L, Fu J, Sun S, et al. Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210644. doi:10.1371/journal.pone.0210644.

177. Mañas A, del Pozo-Cruz B, Rodríguez-Gómez I, et al. Dose-response association between physical activity and sedentary time categories on ageing biomarkers. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):270. doi:10.1186/s12877-019-1284-y.
178. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: A prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9798):1244-1253. doi:10.1016/S0140-6736(11)60749-6.
179. Owen N. Sedentary behavior: Understanding and influencing adults' prolonged sitting time. *Prev Med.* 2012;55(6):535-539. doi:10.1016/j.ypmed.2012.08.024.
180. Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Nutr Rev.* 2004;62(7 Pt 2):S82-S97. doi:10.1111/j.1753-4887.2004.tb00094.x.
181. von Loeffelholz C, Birkenfeld A. The role of non-exercise activity thermogenesis in human obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; April 9, 2018.
182. Chung N, Park MY, Kim J, et al. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT): a component of total daily energy expenditure. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2018;22(2):23-30. doi:10.20463/jenb.2018.0013.
183. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, et al. Association between bout duration of physical activity and health: Systematic review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1213-1219. doi:10.1249/MSS.0000000000001933.
184. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the american college of

cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19)e127-e148. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.

185. Shimojo GL, da Silva Dias D, Malfitano C, et al. Combined aerobic and resistance exercise training improve hypertension associated with menopause. *Front Physiol.* 2018;9:1471. doi:10.3389/fphys.2018.01471.

186. Ribeiro AS, Nunes JP, Coronado KE, et al. Effect of resistance training intensity on blood pressure in older women. *J Aging Phys Act.* 2020;1-8. doi:10.1123/japa.2020-0049.

187. Son WM, Sung KD, Cho JM, Park SY. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension. *Menopause.* 2017;24(3):262-268. doi:10.1097/GME.0000000000000765.

188. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360(9):859-873. doi:10.1056/NEJMoa0804748.

189. Pfeiffer AF, Nitschmann S. Long-term effectiveness of different dietary strategies. comparison of different compositions of fat, protein and carbohydrates. *Internist (Berl).* 2009;50(10):1290. doi:10.1007/s00108-009-2492-x.

190. Critselis E, Kontogianni MD, Georgousopoulou E, et al. Comparison of the mediterranean diet and the dietary approach stop hypertension in reducing the risk of 10-year fatal and non-fatal CVD events in healthy adults: the ATTICA Study (2002-2012). *Public Health Nutr.* 2020;1-12. doi:10.1017/S136898002000230X.

191. Maldonado-Martín S, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru G, Illera-Villas M, Jurio-Iriarte B. Effects of different aerobic exercise programs with nutritional intervention in primary hypertensive and

- overweight/obese adults: the EXERDIET-HTA Randomized Trial Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(4):361-368. doi:10.1007/s40292-018-0281-0.
192. World Health Organization. WHO global recommendations on physical activity for health. World Health Organization. 2010.
193. Norton K, Whittingham N, Carter L, Kerr D, Gore C, Marfell-Jones M. Measurement techniques in anthropometry. *Anthropometrica.* 1996;1:25-75.
194. Full KM, Kerr J, Grandner MA, et al. Validation of a physical activity accelerometer device worn on the hip and wrist against polysomnography. *Sleep Health.* 2018;4(2):209-216. doi:10.1016/j.sleh.2017.12.007.
195. Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep.* 1992;15(5):461-469. doi:10.1093/sleep/15.5.461.
196. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33(5):585-592. doi:10.1093/sleep/33.5.585.
197. Koster A, Shiroma EJ, Caserotti P, et al. Comparison of sedentary estimates between activPAL and hip- and wrist-worn ActiGraph. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(8):1514-1522. doi:10.1249/MSS.0000000000000924.
198. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-bang questionnaire: A practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest.* 2016;149(3):631-638. doi:10.1378/chest.15-0903.
199. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540.

200. Maugeri A, Medina-Inojosa JR, Kunzova S, et al. Sleep duration and excessive daytime sleepiness are associated with obesity independent of diet and physical activity. *Nutrients*. 2018;10(9):1219. doi:10.3390/nu10091219.
201. Bhati P, Bansal V, Moiz JA. Comparison of different volumes of high intensity interval training on cardiac autonomic function in sedentary young women. *Int J Adolesc Med Health*. 2017;31(6). doi:10.1515/ijamh-2017-0073.
202. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(2):241-247.
203. Gargallo Fernandez M, Quiles Izquierdo J, Basulto Marset J, et al. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). The role of diet in obesity prevention (II/III). *Nutr Hosp*. 2012;27(3):833-864. doi:10.3305/nh.2012.27.3.5680.
204. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7211):670-674. doi:10.1136/bmj.319.7211.670.
205. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
206. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, et al. National sleep foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health*. 2017;3(1):6-19. doi:10.1016/j.sleh.2016.11.006.
207. Pearson PJ, Evora PR, Seccombe JF, Schaff HV. Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4):967-972. doi:10.1016/s0003-4975(98)00020-4.

208. Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *CHEST Journal*. 2010;138(2):434-443. doi:10.1378/chest.09-2954.
209. Wang Y, Mei H, Jiang YR, et al. Relationship between duration of sleep and hypertension in adults: A meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(9):1047-1056. doi:10.5664/jcsm.5024.
210. Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: Impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371(1688):20150110. doi:10.1098/rstb.2015.0110.
211. Hwangbo Y, Kim W, Chu MK, Yun C, Yang KI. Association between weekend catch-up sleep duration and hypertension in Korean adults. *Sleep Med*. 2013;14(6):549-554. doi:10.1016/j.sleep.2013.02.009.
212. Dishman RK, Sui X, Church TS, Kline CE, Youngstedt SD, Blair SN. Decline in cardiorespiratory fitness and odds of incident sleep complaints. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(5):960-966. doi:10.1249/MSS.0000000000000506.
213. Oudegeest-Sander MH, Eijsvogels TH, Verheggen RJ, et al. Impact of physical fitness and daily energy expenditure on sleep efficiency in young and older humans. *Gerontology*. 2013;59(1):8-16. doi:10.1159/000342213.
214. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Jurio-Iriarte B, et al. Clinical, physical, physiological, and dietary patterns of obese and sedentary adults with primary hypertension characterized by sex and cardiorespiratory fitness: EXERDIET-HTA study. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(2):141-149. doi:10.1080/10641963.2017.1346111.
215. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: Implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1345-1354. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.022.

216. Bayon V, Leger D, Gomez-Merino D, Vecchierini MF, Chennaoui M. Sleep debt and obesity. *Ann Med*. 2014;46(5):264-272. doi:10.3109/07853890.2014.931103.
217. Vgontzas AN, Bixler EO, Basta M. Obesity and sleep: A bidirectional association?. *Sleep*. 2010;33(5):573-574. doi:10.1093/sleep/33.5.573.
218. Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev*. 2010;17:11-21. doi:10.1159/000262524.
219. Dinges DF, Pack F, Williams K, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*. 1997;20(4):267-277.
220. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science*. 1999;283(5399):212-214. doi:10.1126/science.283.5399.212.
221. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: A novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99(5):2008-2019. doi:10.1152/jappphysiol.00660.2005.
222. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *The Lancet*. 2016;388(10051):1302-1310. doi:10.1016/S0140-6736(16)30370-1.
223. Yates T, Henson J, Edwardson C, et al. Objectively measured sedentary time and associations with insulin sensitivity: Importance of reallocating sedentary time to physical activity. *Prev Med*. 2015;76:79-83. doi:10.1016/j.ypmed.2015.04.005.

224. Kredlow MA, Capozzoli MC, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW. The effects of physical activity on sleep: A meta-analytic review. *J Behav Med.* 2015;38(3):427-449. doi:10.1007/s10865-015-9617-6.
225. Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and cardio-metabolic disease. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(11):110. doi:10.1007/s11886-017-0916-0.
226. MartinezAguirre-Betolaza A, Maldonado-Martin S, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru GR, Mujika I. Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension: Data from the EXERDIET-HTA study. *Sleep Breath.* 2019;23(4):1265-1273. doi:10.1007/s11325-019-01813-7.
227. Corres P, Fryer SM, Aguirre-Betolaza AM, et al. A metabolically healthy profile is a transient stage when exercise and diet are not supervised: Long-term effects in the EXERDIET-HTA study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):2830. doi: 10.3390/ijerph17082830.
228. MartinezAguirre-Betolaza A, Mujika I, Fryer SM, et al. Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: Data from EXERDIET-HTA randomized trial. *J Hum Hypertens.* 2020;34(10):709-718. doi:10.1038/s41371-020-0298-4.
229. Simpson L, McArdle N, Eastwood PR, et al. Physical inactivity is associated with moderate-severe obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(10):1091-1099. doi:10.5664/jcsm.5078.
230. Loprinzi PD, Lee H, Cardinal BJ, Crespo CJ, Andersen RE, Smit E. The relationship of actigraph accelerometer cut-points for estimating physical activity with selected health outcomes: Results from NHANES 2003-06. *Res Q Exerc Sport.* 2012;83(3):422-430. doi:10.1080/02701367.2012.10599877.
231. Colley RC, Butler G, Garriguet D, Prince SA, Roberts KC. Comparison of self-reported and accelerometer-measured physical activity in canadian adults. *Health Rep.* 2018;29(12):3-15.

232. Potter GDM, Cade JE, Hardie LJ. Longer sleep is associated with lower BMI and favorable metabolic profiles in UK adults: Findings from the national diet and nutrition survey. *PLoS One*. 2017;12(7):e0182195. doi:10.1371/journal.pone.0182195.
233. Davis RE, Loprinzi PD. Examination of accelerometer reactivity among a population sample of children, adolescents, and adults. *J Phys Act Health*. 2016;13(12):1325-1332. doi:10.1123/jpah.2015-0703.
234. Kaminsky LA, Imboden MT, Arena R, Myers J. Reference standards for cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing using cycle ergometry: Data from the fitness registry and the importance of exercise national database (FRIEND) registry. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):228-233. doi:10.1016/j.mayocp.2016.10.003.
235. Mitchell JH. Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: Contribution of neural factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(6):R851-R863. doi:10.1152/ajpregu.00042.2017.
236. Prasad VK, Hand GA, Sui X, et al. Association of exercise heart rate response and incidence of hypertension in men. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(8):1101-1107. doi:10.1016/j.mayocp.2014.04.022.
237. Carnagarin R, Gregory C, Azzam O, et al. The role of sympatho-inhibition in combination treatment of obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(12):99. doi:10.1007/s11906-017-0795-1.
238. Pimenta FC, Montrezol FT, Dourado VZ, et al. High-intensity interval exercise promotes post-exercise hypotension of greater magnitude compared to moderate-intensity continuous exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(5):1235-1243. doi:10.1007/s00421-019-04114-9.

239. Nicoll R, Henein M. Caloric restriction and its effect on blood pressure, heart rate variability and arterial stiffness and dilatation: A review of the evidence. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):751. doi:10.3390/ijms19030751.
240. Edwards KM, Wilson KL, Sadjja J, Ziegler MG, Mills PJ. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure. *Acta Physiol (Oxf).* 2011;203(3):343-350. doi:10.1111/j.1748-1716.2011.02329.x.
241. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: The ENCORE study. *Arch Intern Med.* 2010;170(2):126-135. doi:10.1001/archinternmed.2009.470.
242. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(2):151-160. doi:10.1177/1741826711400512.
243. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension.* 2007;49(1):55-61. doi:10.1161/01.HYP.0000250759.71323.8b.
244. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:135. doi:10.3389/fcvm.2018.00135.
245. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014;114(11):1804-1814. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302524.

246. Mancia G. Short-and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*. 2012;60(2):512-517. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194340.
247. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The ohasama study. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-1050. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620.
248. Asayama K, Schutte R, Li Y, Hansen TW, Staessen JA. Blood pressure variability in risk stratification: What does it add?. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(1):1-8. doi:10.1111/1440-1681.12091.
249. Castrillón CIM, Miranda RAT, Cabral-Santos C, et al. High-intensity intermittent exercise and autonomic modulation: Effects of different volume sessions. *Int J Sports Med*. 2017;38(06):468-472. doi:10.1055/s-0042-121898.

Capítulo 6 / Chapter 6

Across the finish line

7. Across the finish line

7.1. CONCLUSIONS / Conclusiones

- *Actigraphy-based sleep analysis reinforces the cumulative evidence of sleep disorders (short sleep duration and poor sleep quality) associated with high BP and abdominal obesity, which may have potential synergistic deleterious effects on CVR in physically inactive adults with HTN and overweight/obesity.*
- *Sleep pattern does not appear to be related to the CRF level in hypertensive adults with overweight/obesity.*
- *Differences in MVPA and SB may be useful in defining the health profile of a population.*
- *A 16-week supervised aerobic exercise program was effective in increasing self-reported PA, reducing SB, and improving sleep quality in adults with overweight/obesity and HTN.*
- *Accelerometer-measured and self-reported data were not comparable, but they were complementary.*
- *This doctoral thesis highlights the need for a regular, scheduled, and supervised PA program to promote healthier habits in physically inactive adults with HTN and overweight/obesity.*
- *A dietary treatment combined with different twice a week supervised aerobic exercise programs of both moderate intensity, as well as interspersing high- and moderate-intensities, offers an optimal non-pharmacological tool for the control of CVRF in physically inactive individuals with overweight/obesity and hypertension.*
- *The three aerobic exercise training programs (HV-MICT, HV-HIIT, and LV-HIIT) pari passu improve hemodynamics and autonomic responses in hypertensive population with overweight/obesity, irrespective of intensity and volume.*
- *Supervised aerobic physical activity and a healthy diet may have produced a significant improvement in the autonomic nervous system functioning, reducing resting and submaximal heart rate and blood pressure.*
- *Low-volume-HIIT exercise training combined with a hypocaloric diet should be considered as a time-efficient and safe mechanism for reducing the cardiovascular risk in*

- hypertensive individuals, due to better time efficiency and lower stress of autonomic modulation.***
- ***The bigger improvements observed when exercise training was individually designed and supervised in individuals with overweight/obesity and hypertension empowers the existing professional exercise recommendations.***

7.2. Limitaciones y propuestas de futuro

A pesar de lo novedoso de los resultados, esta tesis doctoral presenta algunas limitaciones a considerar. Por un lado, teniendo en cuenta que se lleva a cabo una intervención, la muestra es suficiente y considerable; y aunque el estudio EXERDIET-HTA cumple con la potencia estadística necesaria para un estudio aleatorizado experimental, es difícil su comparación con algunos estudios epidemiológicos a gran escala con muestras mucho mayores. Sin embargo, debido al menor número de mujeres que han participado en el estudio, la población femenina no resulta representada de igual manera que la masculina, tanto a la hora de analizar los datos, como para estimar los efectos de cada tipo de EF dependiendo del sexo, lo que podría ser la razón de la falta de diferencias en las variables de sueño. De cara a futuras investigaciones habría que intentar analizar una muestra igualitaria en relación al sexo de las personas participantes, o solo estudiar los efectos en las mujeres.

Otra de las limitaciones ha sido la probable sobrestimación del tiempo de sueño y la eficiencia de sueño mediante la acelerometría, debido a que la falta de movimiento o el estar acostado en la cama despierto e inmóvil, se codifican principalmente como sueño.

Hay que considerar también que no se pudo controlar la AF diaria del subgrupo de AC. Teniendo en cuenta que se dieron recomendaciones de AF, de cara a futuras investigaciones sería interesante conocer si el mero hecho de recibir tales recomendaciones puede influir de forma significativa en sus costumbres y consecuentemente en su salud.

Para finalizar, como futuras línea de investigación se podría valorar el efecto del entrenamiento de fuerza junto con el EF aeróbico y sus efectos en la salud de personas con HTA primaria y sobrepeso u obesidad, para diseñar programas de EF combinándolos adecuadamente.

Finalmente, reseñar como fortaleza de este trabajo que debido a la falta de puntos de corte de intensidad de AF validados para acelerómetros de muñeca, la combinación de metodologías objetivas y subjetivas para determinar las intensidades de las actividades diarias hizo que los presentes resultados fueran más completos.

7.3. ¿Y ahora qué?

Como todo en la vida, todo lo que empieza llega a su fin. Han sido cinco años de doctorado maravillosos en los que he vivido experiencias muy enriquecedoras, y por supuesto, he trabajado y aprendido mucho. Me da cierto vértigo y preocupación el pensar “Qué vendrá ahora”, mucho más con la situación que nos está tocando vivir actualmente que, si algo nos ha enseñado, ha sido a vivir y disfrutar el presente, ya que no sabemos qué nos deparará el mañana.

Mientras se acercaba la fecha de defensa de esta tesis doctoral, y sentía que ya no quedaba prácticamente nada para el final de esta etapa, he sentido cierto agobio. Agobio por pensar si todo el esfuerzo y dedicación prestado durante todos estos años de formación (10 años en total en la facultad) habrán servido para algo o si, por el contrario, habré estado perdiendo el tiempo. Bien es cierto que dicho sentimiento de agobio es breve y se desvanece a medida que voy recordando la cantidad de historias, vivencias y personas con las que me he ido cruzando y disfrutando por el camino. Ha sido un proceso de aprendizaje constante, en los que obviamente, he cometido errores de los cuales he aprendido y me han ayudado a crecer.

La vida es una constante toma de decisiones, y cada vez estoy más convencido de haber tomado los caminos correctos.

Capítulo 7 / Chapter 7

Publicaciones/Publications

8. PUBLICACIONES / Publications

- 8.1. Anexo 1: MartínezAguirre-Betolaza A, Maldonado-Martin S, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru GR, Mujika I. Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension: Data from the EXERDIET-HTA study. *Sleep Breath.* 2019;23(4):1265-1273. doi:10.1007/s11325-019-01813-7.

Los indicadores de calidad de la revista del primer artículo publicado, según Journal Citation Reports (JCR) y Scientific Journal Rankings (SJR) en el año 2019 son los siguientes:

Revista		SLEEP AND BREATHING
ISSN		1520-9512
Online ISSN		1522-1709
País		GERMANY
Categoría		RESPIRATORY SYSTEM; CLINICAL NEUROLOGY
JCR	JCR	2,162
	Cuartil	3Q
SJR	SJR	0,71
	Cuartil	2Q

ISSN: international standard serial number; JCR: Journal Citation Reports; SJR: Scientific Journal Rankings.



Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension: data from the EXERDIET-HTA study

Aitor Martínez-Aguirre-Betolaza¹ · Sara Maldonado-Martín¹ · Pablo Corres¹ · Ilargi Gorostegi-Anduaga¹ · G. Rodrigo Aispuru² · Iñigo Mujika^{3,4}

Received: 4 October 2018 / Revised: 21 January 2019 / Accepted: 19 February 2019 / Published online: 27 February 2019
 © Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract

Purpose The aim of this study was to analyze actigraphy-based sleep quantity and quality in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension (HTN) divided by sex and cardiorespiratory fitness (CRF) and to assess the association of sleep parameters with body composition, blood pressure (BP), and CRF.

Methods This is a cross-sectional design utilizing data from the EXERDIET-HTA study conducted in 154 non-physically, obese adults with HTN (53.3 ± 7.8 years). Sleep parameters (total bedtime; total sleep time, TST; and sleep efficiency = (TST/total bedtime) \times 100%) were calculated from raw accelerometer data (ActiGraph GT3X+). Peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$) determined the CRF. Blood pressure was assessed with the 24-h ambulatory BP monitoring. The distributions of $\dot{V}O_{2peak}$ were divided into tertiles (low, medium, and high CRF) in each sex. Series of linear regression analyses were conducted between sleep, fitness, and health-related variables.

Results Short sleep duration (6.2 h) both on weekdays and weekends, poor sleep quality (< 85% of efficiency), and no significant differences in sleep variables between women and men, nor among CRF groups, were observed. The short sleeping pattern was negatively associated ($P < 0.05$) with mean and night systolic BP (mmHg, $\beta = -0.2$), and sleep efficiency with waist circumference (cm, $\beta = -0.08$, $P = 0.05$).

Conclusions Actigraphy-based sleep analysis reinforces that sleep disorders, such as short sleep duration and poor sleep quality, are associated with high BP and abdominal obesity in sedentary adults with overweight/obesity and HTN. Sleep pattern did not appear to be related with CRF level in this population.

Keywords Actigraphy · Ambulatory blood pressure · Sleep quantity · Sleep quality · Cardiorespiratory fitness

Introduction

Sleep plays an essential role in our physical health, and some consider sleep extension a non-pharmacological intervention

for the prevention, management, and treatment of overweight/obesity and primary hypertension (HTN) [1]. During sleep time, important changes occur in autonomic nervous system functions and other physiologic events, which influence blood pressure (BP) responses [1]. Mean nocturnal BP should decrease by approximately 10% to 20% during nighttime sleep (a phenomenon known as nocturnal dipping) compared to mean daytime BP values [1].

Current sleep quantity and quality patterns are likely due to changes in the socioeconomic environment and lifestyle [2]. In fact, the population, in general, sleeps around 1.5 to 2 h/day less than people did a century ago [1]. Sleep efficiency, a good indicator of sleep quality, is obtained from [(total sleep time/total bedtime) \times 100] [3], and values below 85% are usually considered indicative of clinically significant reduced sleep efficiency [3]. There is evidence to suggest that an inadequate sleep pattern has adverse effects on cardiovascular, endocrine, and immune function and to increase total mortality risk [2]. Numerous studies have shown that 7–8 h sleepers have the

✉ Sara Maldonado-Martín
 sara.maldonado@ehu.es

¹ Department of Physical Education and Sport, Faculty of Education and Sport-Physical Activity and Sport Sciences Section, University of the Basque Country (UPV/EHU), Portal de Lasarte, 71, 01007 Vitoria-Gasteiz, (Araba/Álava)-Basque Country, Spain

² Cardiology Unit, Iguatorio Médico Quirúrgico (IMQ-América), Vitoria-Gasteiz, Araba/Álava, Basque Country, Spain

³ Department of Physiology, Faculty of Medicine and Odontology, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Basque Country, Spain

⁴ Exercise Science Laboratory, School of Kinesiology, Faculty of Medicine, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile

lowest risk of all-cause mortality [4]. However, many studies show the presence of a U-shaped association, those with shorter and longer sleep durations having a significantly higher risk of mortality [2], cardiovascular disease, HTN [5], and obesity [6].

On the other hand, aerobic exercise capacity referred to as cardiorespiratory fitness (CRF) (i.e., peak amount of oxygen that can be taken in, transported to and utilized by the working tissue during exercise) and objectively measured by peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) correlates positively with quality of life, whereas it is negatively associated with fatal and nonfatal cardiovascular events, independent of other risk factors [7]. Sleep and CRF influence each other through complex and bilateral interactions. Indeed, beneficial effects of high CRF on sleep may be explained by interactions in the circadian rhythm, metabolic, immune, thermoregulatory, vascular, mood, and endocrine systems. On the other hand, sleep disorders may difficult the person's capacity to exercise and also increase the risk of exercise-induced injuries [8]. Hence, it could be hypothesized that individuals with low CRF would present sleep disturbances or worse sleep quality, along with other cardiovascular risk (CVR) factors. Ideally, sleep duration and efficiency should be measured using objective techniques and appliances for a representative period in free-living conditions and regular life activity [9]. Although polysomnography is regarded as the gold standard in the assessment of sleep in medicine, this measurement presents limitations due to its intricacy and costs. Accelerometers and actigraphy are a more economical and easily available alternative: they allow easy recording of multiple nights, have limited influence on natural sleep [10], and have been validated for the assessment of sleep measures in previous studies [11].

Considering all of the above, and the lack of sleep assessment studies with actigraphy in hypertensive populations, this study analyzed actigraphy-based sleep quantity and quality in sedentary and overweight/obese adults with HTN before starting a non-pharmacological therapeutic strategy divided by sex and CRF. A secondary aim was to assess the association of sleep parameters with body composition, BP, and CRF. We hypothesized that hypertensive and overweight/obese participants would have short sleep duration and poor sleep efficiency, which could be associated with their CVR factors.

Methods

This observational study was included in the EXERDIET-HTA study. The ethics committee of the University of the Basque Country (UPV/EHU, CEISH/279/2014) and the Ethics Committee of Clinical Investigation of Araba University Hospital (2015-030) approved the study design,

study protocols, and informed consent procedure (ClinicalTrials.gov identifier, NCT02283047). All participants provided written informed consent.

Study population

A group of 186 adults took part in the study. All participants were sedentary, overweight/obese, and had the diagnosis of HTN [i.e., mean systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg or used antihypertensive medications], 86.9% of participants were taking medication). Participants were recruited from the medical services and local media. Participants with no diagnosis of HTN were assessed with ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) to confirm the HTN status by a cardiologist. All other inclusion and exclusion criteria were specified in the study protocol [12].

Data were retained from those participants who had measurements in actigraphy, anthropometry, ambulatory BP monitoring (ABPM), and CRF using the metabolic gas analysis system. Thirty-two participants did not meet the inclusion criteria and were excluded from the analysis. Finally, a sample of 154 individuals aged between 24 and 69 years (53.3 ± 7.8 years) was obtained, 101 men and 53 women.

Measurements

A full description of the study protocol was previously presented elsewhere [12]. A brief explanation of the main measures is presented below.

Anthropometry measurements for the assessment of body composition included stature (SECA 213, Hamburg, Germany), total body mass (BM) (SECA 869, Hamburg, Germany), BMI, and waist and hip circumferences (SECA 200, Hamburg, Germany) to calculate the waist-to-hip ratio (WHR).

Ambulatory BP monitoring was measured with an oscillometric ABPM 6100 recorder (Welch Allyn, New York, USA). The device measured BP an entire day, at 30-min intervals during the daytime and at 60-min intervals during nighttime, and no other device was implemented during this period (e.g., the actigraph). The variables registered from the ABPM were mean values of SBP and DBP during the day and night periods and mean heart rate (HR).

Physical fitness was determined by performing a symptom-limited cardiopulmonary exercise test (CPET). The CPET was performed on an electronically braked Lode Excalibur Sport cycle ergometer (Groningen, Netherlands), starting at 40 W with a gradual increment of 10 W every minute applied until volitional exhaustion. The expired gas was analyzed using a commercially available metabolic cart (Ergo Card, Medi-sport S.S, Belgium Ref. USM001 V1.0).

The $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ values were divided into tertiles (low, medium, and high CRF) in each sex. The details regarding the range in each group were as follows: the lowest tertile (low-CRF group), $\dot{V}O_{2\text{peak}} \leq 21 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in men and $\dot{V}O_{2\text{peak}} \leq 16 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in women; the medium tertile (medium-CRF group), $22 < \dot{V}O_{2\text{peak}} \leq 26 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in men and $17 < \dot{V}O_{2\text{peak}} \leq 20 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in women; the highest tertile (high-CRF group), $\dot{V}O_{2\text{peak}} > 27 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in men and $\dot{V}O_{2\text{peak}} > 21 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in women.

Movements during sleep and wake were objectively and continuously assessed through a triaxial accelerometer (ActiGraph GT3X+, Pensacola, Florida, USA). Participants wore the actigraph on their non-dominant wrist with a velcro strap for eight consecutive days at all times (24-h), except during water-based activities, and no other device was implemented during this period (e.g., ambulatory blood pressure). Each participant received oral instructions on how to wear the actigraph, keeping general recommendations and fulfilling the diary log, indicating the time of reference measurements (i.e., time to: wake up, get up, breakfast, lunch, nap, physical activity, dinner, asleep at night) and also to track all times when the device was removed and replaced. On the eighth day, after the actigraph was returned to the investigators, both actigraph and diary log were collected. The sleep measures were calculated from raw actigraph data for each unit. Actigraph data were downloaded, treated, and analyzed using the manufacturer's software (Actilife 6.11.9) with 60-s epoch length. In-bed and out-bed times were verified to be equal in actigraph and diary log for each day and each participant. If there was any difference, the data were adjusted using diary log information. This discrepancy only took place in "going to sleep time" information. This is because actigraph may count as sleeping time when participant remains laying down motionless. The following sleep variables were derived from actigraph data: bedtime (total time spent in bed), TST (min of sleep between sleep onset and wake time), and sleep efficiency (the ratio between TST and total time spent in bed). Sleep patterns were assessed using a previously validated software algorithm based on the Cole-Kripke scoring method [13] that analyzes the raw actigraph data to calculate sleep time.

Given that obstructive sleep apnea (OSA) could be a confounding factor influencing the relationship between short sleep and BP, we included the STOP-Bang Questionnaire to evaluate the risk of OSA [14]. Thus, participants were classified for OSA risk based on their scores (low risk < 2, moderate range 3–4, and high risk > 5–8). It was considered OSA when the STOP-Bang score showed a high-risk score, together with those that upon inquiry affirmed a medical diagnosis of OSA, including treatment with continuous positive airway pressure or not treatment. Furthermore, the Epworth Sleepiness Scale (ESS) was also added to evaluate the daytime sleepiness of the participants. The ESS is a self-administered questionnaire with eight questions measuring the degree of sleepiness that

different situations of daily life produce (from 0 to 3), and differentiating somnolence from fatigue. The ESS results range from 0 to 24 with high scores reflecting high levels of sleepiness and excessive daytime sleepiness is defined as an ESS > 10 [15].

Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated for all variables. Data are expressed as the mean \pm standard deviation (SD). Baseline characteristics were compared with the use of independent samples *t* test to determine whether there was a significant sex difference for all variables. A related samples *t* test was used to determine differences between weekdays and weekends in each sleep variable. One-way ANOVA was used to examine differences among participants classified by CRF level (low, medium, and high). A Bonferroni post hoc test was used to determine the level of significance when a significant main effect was found.

Linear regression analysis was performed to assess the association between sleep variables (independent variables) with physical and physiological variables (dependent variables) with and without adjustment for covariates. Covariates in model 2 were age, sex, and body mass index (BMI), except when age and BMI were dependent variables. Statistical significance was set at $P < 0.05$. All analyses were conducted using 24.0 version of IBM® SPSS-Statistics® program.

Results

Table 1 displays the participants' physical and physiological characteristics split by sex, along with smoking and medication data. Men presented a higher waist circumference, mean DBP, day DBP, night DBP, and $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ compared to women ($P < 0.05$), while women showed higher mean HR values compared to men ($P < 0.05$). These results along with medications data are included and discussed in a previously presented sample [16].

The analysis of sleep variables from actigraphy (Table 2) showed that our population slept around 371 min (6.2 h) per night. Regarding bedtime and TST, men spent more time in bed and slept more minutes on weekends compared to weekdays ($P < 0.001$), but women did not show these differences ($P = 0.2$). There were no statistical differences in sleep efficiency variables between weekdays and weekends or between sexes ($P > 0.05$).

The assessment of OSA indicated that the mean value for OSA score through STOP-Bang questionnaire was 3.7 ± 1.4 (i.e., medium risk) with men showing higher values (4.5 ± 1.3 , $P < 0.001$) compared to women (2.8 ± 1.1), and participants stratified as 50% high, 26.3% medium, and 23.7% low risk.

Table 1 Global characteristics of study population and divided by sex. Values are mean ± SD

	All <i>n</i> = 154	Men <i>n</i> = 101	Women <i>n</i> = 53	<i>P</i> _{M-W}
Age (years)	53.3 ± 7.8	53.5 ± 8.1	52.9 ± 7.2	0.7
BMI (kg/m ²)	32.4 ± 4.1	32.3 ± 4.0	32.8 ± 4.3	0.4
Waist circumference (cm)	103.7 ± 10.9	107.0 ± 9.8	97.4 ± 10.1	< 0.001*
SBP mean (mmHg)	136.0 ± 12.1	136.6 ± 11.8	134.9 ± 12.7	0.4
DBP mean (mmHg)	78.4 ± 8.0	80.3 ± 7.3	74.8 ± 8.2	< 0.001*
SBP day (mmHg)	139.4 ± 12.2	140.0 ± 11.8	138.3 ± 13.1	0.4
DBP day (mmHg)	81.1 ± 8.6	83.0 ± 7.8	77.6 ± 9.0	< 0.001*
SBP night (mmHg)	123.6 ± 15.3	123.7 ± 15.5	123.5 ± 15.0	0.9
DBP night (mmHg)	68.0 ± 8.1	69.2 ± 8.2	65.8 ± 7.6	0.015*
HR mean (bpm)	72.0 ± 10.3	70.6 ± 10.0	74.6 ± 10.5	0.019*
VO _{2peak} (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	22.1 ± 5.4	23.8 ± 5.2	18.9 ± 4.3	< 0.001*
Antihypertensive medication (%)	86.9	85.1	91.0	0.2
Statin (%)	12.9	12.8	13.2	0.9
Hypoglycemic (%)	5.3	6.4	2.9	0.3
ACEI (%)	36.8	34.8	41.2	0.4
ARB (%)	43.6	45.4	39.7	0.4
Diuretic (%)	32.1	31.2	33.8	0.7
CCB (%)	17.7	21.3	10.3	0.05
BB (%)	9.5	8.5	11.8	0.4
Antiplatelet (%)	3.9	4.3	2.9	0.6
Cigarette smoking (%)	11.4	10.6	13.2	0.6

M men, *W* women, *BMI* body mass index, *SBP* systolic blood pressure, *DBP* diastolic blood pressure, *HR* heart rate, *VO_{2peak}* peak oxygen consumption, *ACEI* angiotensin-converting-enzyme inhibitors, *ARB* angiotensin II receptor blockers, *CCB* calcium channel blockers, *BB* beta-blockers

**p* ≤ 0.05

Furthermore, the 96% of those with a previous medical diagnosis of OSA or even high-risk OSA score were under continuous positive airway pressure, and only 4% of them were non-treated OSA. In this sense, participants with treatment and not treatment OSA were divided and separately analyzed. The results showed not significant differences (*P* > 0.05) between groups (treated vs. not-treated OSA) in any of the studied sleep variables; therefore, all participants were all together analyzed. Daytime sleepiness analysis showed that the mean value for ESS in all sample was 7.9 ± 3.9 (men, 7.8 ± 3.5 and women, 8.1 ± 4.3, *P* = 0.7), with the 22.2% of the total sample with values considered as excessive daytime sleepiness.

After dividing our sample into tertiles by CRF values (Table 3), there were statistical differences in BMI, waist circumference, and mean HR. Low-CRF had higher BMI than medium-CRF (*P* = 0.02, mean difference = 2.0, 95% confidence interval (CI) = 0.3–3.7 kg/m²) or high-CRF (*P* < 0.001, mean difference = 3.9, 95% CI = 2.0–5.8 kg/m²), and medium-CRF also showed higher BMI than the high-CRF (*P* = 0.05, mean difference = 1.9, 95% CI = 0–3.7 kg/m²). The high-CRF group had lower values than the low-CRF group on waist circumference (*P* < 0.001, mean difference = - 8.3, 95% CI = 13.5–3.1 cm) and mean HR values

(*P* = 0.03, mean difference = - 5.5, 95% CI = 10.5–0.5 bpm). No significant differences were observed in sleep variables among CRF groups.

A series of linear regression analyses were conducted to assess the association of sleep variables (TST, bedtime and sleep efficiency) with physical and physiological variables, adding the dependent variables one by one (Table 4). Waist circumference was negatively associated to TST (β = - 0.2, *P* = 0.02) and bedtime (β = - 0.2, *P* = 0.03) in the unadjusted model; but, after adjustment for covariates, it was only negatively associated with sleep efficiency (β = - 0.08, *P* = 0.05, Fig. 1). Mean SBP was negatively related to TST, both without (β = - 0.2, *P* = 0.01) and with adjustment (β = - 0.2, *P* = 0.02), as well as with bedtime without (β = - 0.2, *P* = 0.02) and with adjustment (β = - 0.2, *P* = 0.04). Day SBP presented an inverse association with TST in the adjusted model (β = - 0.2, *P* = 0.03), but it was not significantly associated with adjustment (*P* = 0.06). Night SBP was negatively associated with TST without (β = - 0.2, *P* = 0.01) and with adjustment (β = - 0.2, *P* = 0.01). Night SBP also had a negative relationship with bedtime without (β = - 0.2, *P* = 0.01) and with adjustment (β = - 0.2, *P* = 0.08). In addition, a significant negative association was found between mean DPB, day DBP, and

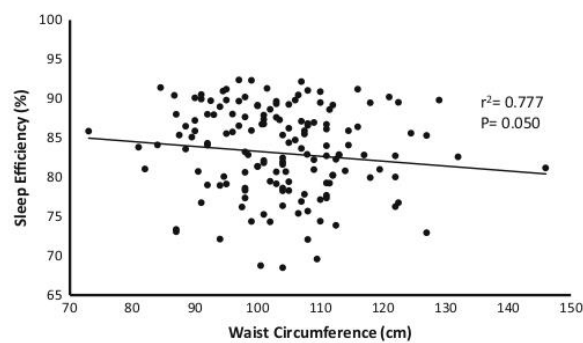


Fig. 1 Association between sleep efficiency (%) and waist circumference (cm)

night DBP with TST ($\beta = -0.2$, $\beta = -0.2$, and $\beta = -0.2$, respectively) and with bedtime ($\beta = -0.2$, $\beta = -0.1$, and $\beta = -0.2$, respectively) when the regressions were conducted without adjustment; however, no significant associations were found following adjustment ($P > 0.05$). Focusing on sleep variables, TST was significantly associated with bedtime and sleep efficiency in unadjusted ($\beta = 0.9$ and $\beta = 0.7$, respectively) and adjusted model ($\beta = 0.9$ and $\beta = 0.7$, respectively). When the regression was conducted with adjustment, bedtime was related to TST ($\beta = 0.9$, $P < 0.001$) and sleep efficiency ($\beta = 0.4$, $P < 0.001$).

Discussion

To our knowledge, the current research represents the first study applying robust and objective measures analyzing sleep (actigraphy), CRF ($\dot{V}O_{2peak}$), and BP (24-h ambulatory BP monitoring). The main findings of the present cross-sectional study were that sedentary and overweight/obese people with HTN (1) had shorter sleep duration (6.2 h) than recommended by guidelines (7–9 h), both on weekdays and weekends; (2) showed poor sleep quality (<85% of efficiency) with no differences between women and men; (3) sleep pattern did not appear to be related with CRF level in the study population; and (4) the short-sleeping pattern, when examined alone (unadjusted), was negatively associated with waist circumference, SBP, and DBP. These relationships remained significant in mean and night SBP after adjustment. In addition, after adjustment, a significant association between sleep efficiency and waist circumference emerged. Lastly, individuals with longer bedtime at night also showed higher TST and sleep efficiency.

Consensus-based guidelines recommend that adults should sleep seven or more hours per night, with sleep efficiency > 85% on a regular basis to promote optimal health [3]. Thus, the population of the present study, with a mean of 6.2 h of TST, refers shorter than guidelines recommended mean sleep duration (Table 2). Even moderate or short-term sleep

deprivation is associated with increased BP and HR through the activation of the sympathetic system and an increase in plasma norepinephrine levels, along with reduced magnesium concentration increasing vascular tone [17]. In fact, previous studies stated that each hour of reduced sleep was associated with a 37% increase in the incidence of HTN [1]. Closely linked with this observation and consistent with our prediction, in our general analysis of sleep duration and HTN, the short-sleeping pattern (i.e., reduced TST and bedtime) was negatively associated with BP (i.e., increased mean SBP and night SBP), even after adjustment (Table 4). Although it could be stated that the low R-squared values, in the present study, are not enough for clinical significance, graded associations between higher SBP and DBP and increase cardiovascular disease risk have been presented (i.e., even with small increases of BP) [18]. Hence, previous prospective studies have demonstrated that nocturnal BP is a better predictor of CVR than daytime BP, and 10 mmHg increases in nocturnal SBP were associated with a 21% increase in cardiovascular death [19]. Other studies showed an inverse association between TST and BP in mean and nocturnal values [5]. Therefore, the present objective assessment of sleep duration from raw actigraph data in hypertensive participants reinforces a high prevalence of short sleep duration (i.e., < 7 h per day) in this population [4]. A possible confounder for poor sleep could be the occurrence of OSA in the study population; however, only 4% of participants suffering from OSA were under no treatment. Linked to this, there is no consideration of excessive daytime sleepiness in the general sample, as the ESS questionnaire revealed. Likewise, participants' sleep quality, measured as 82.8% of efficiency, was poor [3], with no significant differences ($P = 0.4$) between men (82.5%) and women (83.4%). Previous studies have shown that poor sleep efficiency measured by nocturnal polysomnography was associated with a mean increase of 4 mmHg of SBP, and even in non-hypertensive population, the risk of developing HTN was multiplied by 3.5 [1]. Further, while previous investigations consistently report that women spent more time in bed, went to bed earlier, and got up later than men [20], sleep parameters in our study seemed not to be influenced by sex. Differences in the study design and methods, smaller sample of women compared to men, and variability in the population's characteristics may have contributed to these discrepant results. Indeed, the present study participants were mainly middle-aged adults (53.3 years), and changes in women's ovarian steroid production, such as those occurring during the menopausal transition (in the present study, 48.5% of women were on post-menopausal state), are markedly associated with poor sleep [20]. In addition, there were significant differences ($P < 0.001$) between weekday and weekend bedtime and TST among men in our study. In this sense, although an increased weekend catch-up bedtime and sleep duration was found, it was still insufficient (6.4 h of TST) to comply with

Table 2 Sleep variables analysis of study population and divided by sex. Values are mean ± SD

	All <i>n</i> = 154	<i>P</i> Wd-WEd	Men <i>n</i> = 101	<i>P</i> Wd-WEd	Women <i>n</i> = 53	<i>P</i> Wd-WEd	<i>P</i> _{M-W}
Sleep efficiency (%)	82.8 ± 7.2		82.5 ± 7.6		83.4 ± 6.2		0.4
Sleep efficiency Wd (%)	82.6 ± 7.1	0.1	82.2 ± 7.5	0.2	83.2 ± 6.4	0.4	0.4
Sleep efficiency WEd (%)	83.2 ± 8.3		83.0 ± 9.0		83.8 ± 7.0		0.5
Bedtime (min)	446.1 ± 61.9		439.7 ± 62.5		458.4 ± 59.3		0.1
Bedtime Wd (min)	439.8 ± 66.5	< 0.001*	432.4 ± 63.9	0.001*	453.8 ± 69.5	0.2	0.1
Bedtime WEd (min)	462.0 ± 80.0		457.8 ± 84.5		469.9 ± 70.7		0.3
TST (min)	371.1 ± 68.5		364.3 ± 69.3		384.0 ± 65.4		0.1
TST Wd (min)	365.0 ± 71.4	< 0.001*	357.3 ± 69.3	< 0.001*	379.8 ± 73.8	0.2	0.1
TST WEd (min)	386.2 ± 83.0		381.9 ± 88.4		394.4 ± 71.7		0.3

Sleep efficiency (%): total sleep time divided by total bedtime multiplied by 100

Wd week day, WEd weekend day, TST total sleep time at night

**p* ≤ 0.05

sleep guidelines and to get the effect of “recovery sleep” on the activity of the sympathetic nervous system [21].

Contrary to our expectations, sleep pattern did not appear to be related with CRF level (Table 4). Recent studies analyzing the longitudinal change in CRF and odds of incident sleep problems have concluded that a decline in fitness typically accelerated sleep problems [22]. In contrast, a study that measured objectively CRF (i.e., $\dot{V}O_{2peak}$) and sleep patterns by accelerometry reported that physical fitness and sleep

characteristics were not significantly correlated in young adults and older participants [23]. Therefore, it might be argued that sleep pattern is not related with CRF. However, as we have already shown [16], participants characterized by a low-CRF showed higher BMI (*P* = 0.05) and waist circumference values than medium- and high-CRF (*P* < 0.001), reinforcing the inverse association between CRF and obesity [24]. Related to that result, we found an inverse association between sleep parameters (especially sleep efficiency) and

Table 3 Global characteristics and sleep variables divided by CRF tertiles. Values are mean ± SD

	LOW <i>n</i> = 54	MEDIUM <i>n</i> = 58	HIGH <i>n</i> = 42	<i>P</i>
Age (years)	54.5 ± 8.5	54.3 ± 7.4	50.3 ± 6.7	0.01
BMI (kg/m ²)	34.2 ± 4.7 ^{ab}	32.2 ± 3.4 ^b	30.4 ± 2.9	< 0.001*
Waist circumference (cm)	107.3 ± 11.5 ^b	103.8 ± 9.7	98.9 ± 9.9	0.001*
$\dot{V}O_{2peak}$ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	17.2 ± 2.8 ^{ab}	22.7 ± 2.9 ^b	27.7 ± 5.0	< 0.001*
SBP total (mmHg)	138.1 ± 13.7	134.9 ± 10.2	135.0 ± 12.4	0.3
DBP total (mmHg)	78.4 ± 8.6	77.7 ± 7.7	79.3 ± 7.8	0.6
SBP day (mmHg)	141.0 ± 13.4	138.3 ± 10.6	138.9 ± 12.8	0.5
DBP day (mmHg)	80.9 ± 9.4	80.5 ± 8.2	82.2 ± 8.3	0.6
SBP night (mmHg)	127.8 ± 17.6	121.5 ± 12.7	121.1 ± 14.5	0.05
DBP night (mmHg)	69.3 ± 8.3	66.9 ± 7.8	67.9 ± 8.4	0.3
HR mean (bpm)	74.3 ± 10.8 ^b	72.1 ± 11.2	68.8 ± 7.2	0.033*
Sleep efficiency (%)	83.6 ± 5.6	81.6 ± 7.1	83.3 ± 8.8	0.3
Sleep efficiency Wd (%)	83.5 ± 5.4	81.1 ± 7.1	83.3 ± 8.7	0.1
Sleep efficiency WEd (%)	83.7 ± 7.1	82.8 ± 8.4	83.3 ± 9.7	0.8
Bedtime (min)	450.2 ± 62.0	442.5 ± 68.3	446.2 ± 52.9	0.8
Bedtime Wd (min)	445.1 ± 62.2	437.0 ± 76.9	436.7 ± 56.6	0.8
Bedtime WEd (min)	462.3 ± 86.5	456.1 ± 80.0	469.9 ± 72.2	0.7
TST (min)	378.1 ± 66.1	363.0 ± 72.9	373.4 ± 65.5	0.5
TST Wd (min)	373.5 ± 65.7	356.8 ± 79.6	365.5 ± 66.9	0.5
TST WEd (min)	389.2 ± 89.5	378.4 ± 78.9	393.3 ± 80.9	0.6

Sleep efficiency (%): total sleep time divided by total bedtime multiplied by 100

BMI body mass index; SBP systolic blood pressure; DBP diastolic blood pressure; HR heart rate; $\dot{V}O_{2peak}$ peak oxygen consumption; Wd week day, WEd weekend day, TST total sleep time at night

**p* ≤ 0.05

^a Denotes group is significantly different (*p* < 0.05) from MEDIUM CRF group

^b Denotes group is significantly different (*p* < 0.05) from HIGH CRF group

Table 4 Linear regression models. Association between sleep variables and physical and physiological variables

Independent variables	TST				Bedtime				Sleep efficiency			
	Unadjusted		Adjusted		Unadjusted		Adjusted		Unadjusted		Adjusted	
Dependent variables	β	P	r^2	β	P	r^2	β	P	r^2	β	P	r^2
Age	0.01	0.5	0.004	0.1	0.4	0.005	-0.08	0.3	0.008	0.01	0.8	<0.001
VO_{2peak}	0.1	0.5	0.005	-0.1	0.4	0.004	-0.02	0.7	0.3	-0.06	0.4	0.004
BMI	-0.1	0.3	0.006	-0.1	0.2	0.01	-0.1	0.2	0.02	0.01	0.9	<0.001
Waist circumference	-0.2	0.02	0.03	-0.1	0.1	0.03	-0.04	0.3	0.8	-0.1	0.2	0.009
SBP mean	-0.2	0.01	0.04	-0.2	0.02	0.03	-0.08	0.04	0.8	-0.1	0.1	0.02
DBP mean	-0.2	0.02	0.04	-0.2	0.02	0.03	-0.1	0.1	0.2	-0.1	0.1	0.02
SBP day	-0.2	0.03	0.03	-0.1	0.1	0.02	-0.1	0.1	0.04	-0.1	0.1	0.02
DBP day	-0.2	0.03	0.03	-0.1	0.1	0.02	-0.1	0.2	0.1	-0.1	0.1	0.02
SBP night	-0.2	0.01	0.04	-0.2	0.01	0.04	-0.2	0.02	0.05	-0.1	0.1	0.01
DBP night	-0.2	0.03	0.03	-0.1	0.1	0.03	-0.1	0.1	0.06	-0.1	0.2	0.01
Dipping	0.1	0.1	0.01	0.1	0.1	0.02	0.1	0.1	0.07	0.05	0.6	0.002
TST	0.9	<0.001	0.8	0.9	<0.001	0.8	0.9	<0.001	0.8	0.7	<0.001	0.5
Bedtime	0.7	<0.001	0.5	0.7	<0.001	0.5	0.4	<0.001	0.1	0.4	<0.001	0.1
Sleep efficiency												

BMI body mass index, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, VO_{2peak} peak oxygen consumption, TST total sleep time. Significant values are shown in italics

waist circumference ($r = 0.88$, $P = 0.05$, after adjustment with age, sex, and BMI, Fig. 1), which is considered a marker for higher metabolic and cardiovascular disease risk [25]. Confounding factors as age, sex, and BMI are associated with the waist circumference and may affect the sleep efficiency. The relationship between sleep and obesity has been previously analyzed [6], and it could be bidirectional [26]. Although not studied in the present investigation, the plausible mechanisms by which reduced sleep may impact body mass homeostasis in our population might be (1) the activation of orexin system hormonal responses regulating appetite, wakefulness, and energy balance, such as leptin and ghrelin, increasing appetite and energy intake and storage in adipocytes [27]; (2) a decreased caloric expenditure led by feelings of fatigue resulting in reductions of exercise [28] or spontaneous physical activity [29]; and (3) altered sympathetic-vagal balance with an increase in sympathetic nervous system along with catecholamine and cortisol levels, which may impact on insulin sensitivity the following morning [30].

It was also observed that participants with longer bedtime at night also showed higher TST and sleep efficiency. Hence, we could naively think that spending more nocturnal bedtime will increase TST and efficiency. However, we should be cautious about this conclusion taking into account the complex etiology of sleep disorders and bedtime distractions that may cause lack of sleep.

Some limitations should be considered. First, actigraphy may overestimate TST and sleep efficiency due to that lack of movement or lying in bed awake motionless is mostly coded as sleep. Second, the present investigation was conducted with an unequal number of women (34.4%) and men (65.6%), which could be the reason for the lack of differences in sleep variables. Third, this was a cross-sectional study, which did not totally describe the cause-effect variables, although we included confounding factors to strengthen the results. Fourth, although the sample size was sufficient as an initial investigation on overweight/obese individuals with HTN, results and statistical power might not be enough and comparable with larger epidemiological studies. Lastly, all the participants of the present study were sedentary, overweight/obese, and suffered from HTN, and a healthy control group was lacking to compare and analyze whether differences exist between groups. Therefore, considering that optimizing sleep seems to be part of the algorithm in the management of hypertension, but it has been difficult to demonstrate the benefit empirically, future studies should consider large-scale investigations and determine the short- and long-term effects of different interventions on sleep patterns.

In conclusion, actigraphy-based sleep analysis reinforces the accumulative evidence of sleep disorders (short sleep duration and poor sleep quality) associated with high BP and abdominal obesity, which may have potential synergistic deleterious effects on CVR in sedentary and overweight/obese

adults with HTN. Further, sleep pattern does not appear to be related with CRF level in the study population.

Acknowledgments Our special thanks to Javier Pérez-Asenjo, the cardiologist who has promoted and taken part in this project with medical assessment. Also, thanks to the Department of Physical Education and Sport and Faculty of Physical Education and Sport-Physical Activity and Sport Sciences Section (University of the Basque Country, UPV/EHU) for believing in our project and providing the material and facilities to start with.

Author contribution Conceived and designed the experiment: AMAB and SMM. Data collection and analysis: AMAB, SMM, PC, IGA, GRA. Data interpretation and drafting of the manuscript: AMAB, SMM, PC, IGA, IM.

Funding The University of the Basque Country (EHU14/08, PPGA18/15) supported this study and The Basque Government to AMAB, PC and IGA with predoctoral grants.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

- Calhoun DA, Harding SM (2010) Sleep Hypertens 138:434–443
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA (2010) Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 33:585–592
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M (2008) Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 4:487–504
- Wang Y, Mei H, Jiang YR, Sun WQ, Song YJ, Liu SJ, Jiang F (2015) Relationship between duration of sleep and hypertension in adults: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 11:1047–1056. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5024>
- Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A (2009) Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 32:491–497
- Bayon V, Leger D, Gomez-Merino D, Vecchierini MF, Chennaoui M (2014) Sleep debt and obesity. *Ann Med* 46:264–272. <https://doi.org/10.3109/07853890.2014.931103>
- Vanhecke TE, Franklin BA, Ajluni SC, Sangal RB, McCullough PA (2008) Cardiorespiratory fitness and sleep-related breathing disorders. 6:745–758
- Chennaoui M, Amal PJ, Sauvet F, Leger D (2015) Sleep and exercise: a reciprocal issue? *Sleep Med Rev* 20:59–72. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.008>
- Bonomi AG, Goris AH, Yin B, Westerterp KR (2009) Detection of type, duration, and intensity of physical activity using an accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 41:1770–1777. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181a24536>
- Zinkhan M, Kantelhardt JW (2016) Sleep assessment in large cohort studies with high-resolution accelerometers. *Sleep Med Clin* 11:469–488
- Full KM, Kerr J, Grandner MA, Malhotra A, Moran K, Godbole S, Natarajan L, Soler X (2018) Validation of a physical activity accelerometer device worn on the hip and wrist against polysomnography. 4:209–216
- Maldonado-Martín S, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru G, Illera-Villas M, Jurio-Iriarte B (2016) Effects of different aerobic exercise programs with nutritional intervention in primary hypertensive and overweight/obese adults: EXERDIET-HTA controlled trial. 6: 2167–0870.1000252
- Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC (1992) Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep* 15: 461–469
- Chung F, Abdullah HR, Liao P (2016) STOP-Bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* 149: 631–638
- Maugeri A, Medina-Inojosa JR, Kunzova S, Agodi A, Barchitta M, Sochor O, Lopez-Jimenez F, Geda YE, Vinciguerra M (2018) Sleep duration and excessive daytime sleepiness are associated with obesity independent of diet and physical activity. *Nutrients* 10. <https://doi.org/10.3390/nu10091219>
- Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Jurio-Iriarte B, Martinez-Aguirre A, Perez-Asenjo J, Aispuru GR, Arenaza L, Romaratezabala E, Arratibel-Imaz I, Mujika I, Francisco-Terreros S, Maldonado-Martín S (2018) Clinical, physical, physiological, and dietary patterns of obese and sedentary adults with primary hypertension characterized by sex and cardiorespiratory fitness: EXERDIET-HTA study. *Clin Exp Hypertens* 40:141–149. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1346111>
- Pearson PJ, Evora PR, Secombe JF, Schaff HV (1998) Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 65:967–972
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KAS, Williamson JD, Wright JT Jr (2017) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*
- Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M (2007) Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 49: 1235–1241 <https://doi.org/HYPERTENSIONAHA.107.087262>
- Mong JA, Cusmano DM (2016) Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci* 371:20150110. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0110>
- Hwangbo Y, Kim W, Chu MK, Yun C, Yang KI (2013) Association between weekend catch-up sleep duration and hypertension in Korean adults. *Sleep Med* 14:549–554
- Dishman RK, Sui X, Church TS, Kline CE, Youngstedt SD, Blair SN (2015) Decline in cardiorespiratory fitness and odds of incident sleep complaints. *Med Sci Sports Exerc* 47:960–966. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000506>
- Oudegeest-Sander MH, Eijsvogels TH, Verheggen RJ, Poelkens F, Hopman MT, Jones H, Thijssen DH (2013) Impact of physical

- fitness and daily energy expenditure on sleep efficiency in young and older humans. *Gerontology* 59:8–16. <https://doi.org/10.1159/000342213>
24. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN (2014) Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 63:1345–1354. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.022>
 25. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H, Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity (2015) European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* 8:402–424. <https://doi.org/10.1159/000442721>
 26. Vgontzas AN, Bixler EO, Basta M (2010) Obesity and sleep: a bidirectional association? *Sleep* 33:573–574
 27. Leproult R, Van Cauter E (2010) Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev* 17:11–21. <https://doi.org/10.1159/000262524>
 28. Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI (1997) Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. *Sleep* 20:267–277
 29. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD (1999) Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 283:212–214
 30. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E (2005) Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 99:2008–2019

- 8.2. Anexo 2: Martínez Aguirre-Betolaza A, Mujika I, Loprinzi P, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Maldonado-Martin S. Physical activity, sedentary behavior, and sleep quality in adults with primary hypertension and obesity before and after an aerobic exercise program: EXERDIET-HTA study. *Life (Basel)*. 2020;10(8):153. doi:10.3390/life10080153.

Los indicadores de calidad de la revista del segundo artículo publicado, según Journal Citation Reports (JCR) y Scientific Journal Rankings (SJR) en el año 2019 son los siguientes:

Revista		LIFE
ISSN		2075-1729
Online ISSN		2075-1729
País		SWITZERLAND
Categoría		BIOLOGY
JCR	JCR	2,991
	Cuartil	2Q
SJR	SJR	1,09
	Cuartil	1Q

ISSN: international standard serial number; JCR: Journal Citation Reports; SJR: Scientific Journal Rankings.



Article

Physical Activity, Sedentary Behavior, and Sleep Quality in Adults with Primary Hypertension and Obesity before and after an Aerobic Exercise Program: EXERDIET-HTA Study

Aitor Martinez Aguirre-Betolaza ^{1,2,*}, Iñigo Mujika ^{2,3,4}, Paul Loprinzi ⁵, Pablo Corres ¹, Ilargi Gorostegi-Anduaga ^{1,2} and Sara Maldonado-Martín ^{1,2}

¹ Department of Physical Education and Sport. Faculty of Education and Sport-Physical Activity and Sport Sciences Section, University of the Basque Country (UPV/EHU), 01007 Vitoria-Gasteiz. Araba/Álava, Basque Country, Spain; pablo.corres@ehu.eus (P.C.); ilargi.gorostegi@ehu.eus (I.G.-A.); sara.maldonado@ehu.eus (S.M.-M.)

² Gizartea, Kirola eta Ariketa Fisikoa Ikerkuntza Taldea (GIKAFIT), Society, Sports, and Physical Exercise Research Group, University of the Basque Country (UPV/EHU), 01007 Vitoria-Gasteiz. Araba/Álava, Basque Country, Spain; inigo.mujika@inigomujika.com

³ Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing. University of the Basque Country (UPV/EHU), 48940 Leioa, Basque Country, Spain

⁴ Exercise Science Laboratory, School of Kinesiology, Faculty of Medicine, Universidad Finis Terrae, 7501015 Santiago, Chile

⁵ Department of Health, Exercise Science, and Recreation Management, The University of Mississippi, Oxford, MS 38677, USA; pdloprin@olemiss.edu

* Correspondence: aitor.martinezdeaguirre@ehu.eus; Tel.: +34-945-013-534

Received: 11 June 2020; Accepted: 14 August 2020; Published: 17 August 2020



Abstract: Background: The purposes of the study were to: analyze, by objective (accelerometry) and subjective (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) methodologies, the physical activity (PA) and sedentary behavior (SB) in healthy adults (HEALTHY, $n = 30$) and individuals with primary hypertension (HTN) and overweight/obesity ($n = 218$); assess the effects of an aerobic exercise intervention on physical activity (PA), sedentary behavior (SB), and sleep quality in the HTN group; and evaluate the relationship between objectively measured and subjectively reported PA and SB. Methods: The measurements were performed before a 16-week exercise intervention period in both HEALTHY and HTN groups and after the intervention period only in the HTN group, randomized to attention control or exercise training (ExT) subgroups. Results: The HEALTHY group showed more moderate-to-vigorous PA ($p < 0.05$) and better sleep quality ($p < 0.05$) than the HTN group, but no difference in SB. After the intervention, HTN participants' PA and SB, objectively measured by accelerometry, were unchanged, but increased PA and decreased SB ($p < 0.05$) were observed through IPAQ in ExT. The intervention was effective in improving sleep quality in HTN participants. Conclusions: The differences in moderate-to-vigorous PA and SB may be useful in defining the health profile of a population. The supervised aerobic exercise program was effective in increasing PA, reducing SB, and improving sleep quality in overweight/obese adults with HTN. Accelerometer-measured and self-reported data were not comparable, but complementary.

Keywords: physical inactivity; questionnaire; objective measure; sleep; supervised exercise

1. Introduction

There is clear and unanimous evidence on the benefits of regular physical activity (PA) for several health conditions [1,2], but also on the deleterious effects associated with sedentary behavior (SB; i.e., any waking behavior characterized by an energy expenditure ≤ 1.5 metabolic equivalents, while in a sitting, reclining, or lying posture) and physical inactivity (i.e., when an individual does not meet the PA recommendations) [3].

Historically, intervention efforts to counter PA have focused on moderate-to-vigorous PA (MVPA) [4]. However, updated international PA and SB guidelines for adults are promoting not only 150–300 min per week of MVPA and strengthening exercises, but also to reduce and interrupt prolonged SB with episodes of light-intensity PA (LPA) [5–7].

In 2012, physical inactivity was characterized as a global pandemic [8], given that SB is associated with a higher risk of mortality. Over the past few years, attention has been directed toward an alternative approach consisting of frequent breaks in sedentary time to reduce SB and increase LPA. Light-intensity PA has been shown to be relevant for those who are not regularly physically active, and higher LPA relative to SB provides additional benefits to those meeting PA guidelines [3,9,10]. However, it seems that leisure-time MVPA may not be protective for those who spend large amounts of time in SB [11]. The basic premise is that sitting too much is not the same as lack of exercise and, as such, has its own unique metabolic consequences, due to the identification of unique mechanisms that are distinct from the biological bases of exercising [12]. After the pioneering work of Dr. Jerry Morris in the 1950s [13], numerous studies have shown that bouts of sitting time and lack of muscular movement (i.e., SB) are strongly associated with obesity, abnormal glucose metabolism, diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer [2,11,14]. This association is independent of MVPA [15,16] and SB is also an independent determinant of chronic disease and all-cause mortality [17]. This observation emphasizes the beneficial effects of breaks in sedentary time, even when the same total amount of MVPA is performed [18], suggesting that SB carries a unique and independent risk to health that may not be reduced simply by becoming more physically active [2].

There are multiple ways of analyzing PA levels and SB, but the high variability among different methods makes comparisons problematic. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) measures time spent sitting and PA at different intensities with demonstrated validity and reliability [16], and an acceptable validity against accelerometers [19]. Accelerometers are indeed another reliable and objective method to measure daily PA with no reporting bias. However, some authors have recently highlighted the inability of some accelerometers to capture non-step based or water-based PA (e.g., cycling or swimming), resulting in an underestimation of the amount of PA performed [20]. Besides, the lack of agreement about where the device must be placed complicates the interpretation and comparison of results between studies [21].

Accelerometers are also a validated and practical way of capturing and analyzing sleep quality parameters [22] due to their minimal influence on natural sleep [23]. There is clear evidence to suggest that inadequate or poor sleep patterns have adverse effects on cardiovascular, endocrine and immune function, body composition, and risk of mortality [24–26]. It has also been demonstrated that inadequate sleep duration and poor sleep quality are associated with restricted PA, and their association is bidirectional [27]. Previous studies have shown that poor sleepers are less likely to meet PA guidelines and that better sleep quality predicted higher levels of PA [27]. Results generally suggest that increasing PA levels will improve sleep and SB [28], although some studies found little or no effect in reducing total SB time [29,30]. It is also unclear how variables such as exercise type, duration, and intensity affect SB and sleep quality.

This study aimed to analyze the interactions between aerobic exercise training, PA, SB, and sleep quality in overweight/obese adults with primary hypertension (HTN). The specific purposes of the present study were: (1) to analyze, by objective (accelerometry) and subjective (IPAQ questionnaire) methodologies, the PA and SB in healthy adults (HEALTHY group) and individuals suffering from HTN and overweight/obesity (HTN group); (2) to assess the effects of a 16-week aerobic exercise

intervention on PA, SB, and sleep quality in a HTN population with overweight/obesity; and (3) to assess the relationship between objectively measured and subjectively reported PA and SB.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

The EXERDIET-HTA study is a multi-arm parallel, randomized, single-blind, controlled, experimental trial comparing the effects of different 16-week aerobic exercise programs (performed 2 days/week) in overweight/obese participants with HTN (www.clinicaltrials.gov, number NCT02283047). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of the Basque Country (UPV/EHU, CEISH/279/2014) and clinical investigation unit of Araba University Hospital (2015–030). Medical staff were blinded to the participant randomization process. The design, selection criteria, and procedures for the EXERDIET-HTA study have been detailed previously [31].

2.2. Participants

Two hundred and eighteen non-Hispanic white participants ($n = 138$ men (63.3%) and $n = 80$ women (36.7%)) with a diagnosis of HTN according to European guidelines [32] or who were taking pharmacological treatment for HTN and who were overweight or obese (body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m²) with a sedentary and physically inactive lifestyle (according to IPAQ and below the “Global Recommendations on Physical Activity for Health” set by the World Health Organization) [33] took part in the study. All participants provided written informed consent before any data collection. A sample of healthy individuals (HEALTHY, $n = 30$) was also recruited from the community (approved by the Ethics Committee of the University of the Basque Country, UPV/EHU, M10/2018/229) and excluded if they had any chronic medical illness, were taking any daily prescription medications, had current medical symptoms, had abnormal findings on physical examination (including blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mmHg, or overweight BMI ≥ 25 kg/m²), or had abnormal results on a cardiac screening test (resting and exercise electrocardiogram).

2.3. Measurements

The measurements for the study were performed before the 16-week exercise intervention period (T0) in both HEALTHY and HTN samples, and after the intervention period (T1) only in the HTN group.

In order to assess the PA and SB, participants completed the short-form IPAQ [34], and wore a triaxial accelerometer (ActiGraph GT3X+, Pensacola, FL, USA) on their non-dominant wrist with a Velcro strap for eight consecutive days at all times, except during water-based activities. Each participant was given oral instructions on how to wear the accelerometer and how to complete the diary log. On the eighth day after the accelerometers were distributed, both accelerometers and diaries were collected. Accelerometer data were downloaded, cleaned, and analyzed using the manufacturer’s software (Actilife 6 desktop). For the analysis of SB, the cut-off point was <1853 counts per minute [35]. We measured the total PA (TPA), with the cut-off point >1853 counts per minute, because wrist intensity cut-points for adults using ActiGraph accelerometers were not validated. For SB analysis, sleep data were not included and were analyzed separately.

Sleep measures were analyzed using a validated software algorithm based on the Cole–Kripke scoring method [36] and calculated from the raw accelerometer data for each unit at 60-s epoch length. The following sleep variables were obtained from accelerometer data: bedtime (total time spent in bed); total sleep time (TST, min of sleep between sleep onset and wake time); and sleep efficiency (the ratio between TST and total time spent in bed $\times 100$), of which values below 85% are usually considered clinically significant [37].

All participants answered the STOP-Bang Questionnaire for the screening of obstructive sleep apnea (OSA). This tool consists of eight dichotomous (yes/no) items (snoring, tiredness, observed apnea, BP medication, BMI, age, neck circumference, and sex). The total score ranges from 0 to 8.

Individuals can be classified for OSA risk based on their respective scores (i.e., low risk < 2, moderate range 3–4, and high risk > 5–8). Neck circumference was measured in the midway of the neck, between the mid-cervical spine and mid-anterior neck, with the participants standing upright [38].

2.4. Intervention

After baseline measurements at T0, HTN participants were randomly allocated to one of the intervention subgroups stratified by sex, systolic BP, BMI, and age using a time-blocked computerized randomization program. The four intervention groups were: attention control group (AC) and three supervised exercise groups (high-volume and moderate-intensity continuous training, high-volume and high-intensity interval training, and low-volume and high-intensity interval training). A preliminary analysis of the data used in this research showed that there were no differences in the target variables among the three supervised exercise groups. Therefore, for the purposes of this study, all three supervised exercise groups were pooled together in a single group called exercise training (ExT). Comparative analyses were performed between the two HTN subgroups (AC vs. ExT). All participants followed a hypocaloric DASH diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [39]. Habitual food consumption and nutrient intake were evaluated using three questionnaires: Dietary History, Food Frequency Questionnaire, and 24 h Recall Questionnaire. Every two weeks, participants were weighed and received encouragement and advice alongside nutritional counselling in order to aid compliance. Moreover, all participants were given PA advice to meet the global PA recommendations.

The ExT subgroup trained two non-consecutive days per week under the supervision of exercise specialists. All sessions started and finished with BP monitoring, and training intensity was dictated by individual heart rate responses (Polar Electro, Kempele, Finland) and the rate of perceived exertion (RPE, Borg's 6–20-point scale). Each session lasted for approximately one hour and included a 5–10-min warm-up and a 10-min cool-down. The main part of each training session consisted of a range of aerobic exercises: one day of the week on a treadmill (BH Fitness, Vitoria-Gasteiz, Basque Country) and the second day on a stationary bike (BH Fitness, Vitoria-Gasteiz, Basque Country). The intensity of the exercise was individually tailored by adjusting the speed and/or the incline of the treadmill, and the power output and/or the pedaling cadence on the exercise bike. Additional information on the supervised exercise training protocols can be found elsewhere [31].

2.5. Statistical Analysis

Descriptive statistics were calculated for all variables and presented as mean \pm standard deviation (SD). Comparisons between the HEALTHY and HTN groups were performed with independent *t*-tests. Analysis of variance was used to determine if there were significant differences at baseline (T0) between the three groups of supervised exercise.

A related two-sample *t*-test was used to assess the effects of the intervention (T0 vs. T1) within each HTN subgroup (AC and ExT). Analysis of covariance was used to examine the delta (Δ) score for each HTN subgroup and an independent two-sample *t*-test was performed to determine the differences between groups at T1.

Pearson correlation coefficients were used to assess the relationship between objectively measured and subjectively reported sedentary time and TPA. Weighted histograms were used to present the distribution of the mean difference between measured and reported SB (calculated as measured estimate – reported estimate) in the entire HTN sample before the intervention and the ExT subgroup after the intervention.

Data were analyzed according to the intention-to-treat principle. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All statistical analyses were performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 24.0.

3. Results

Previous reports for the EXERDIET-HTA study have already presented the baseline body composition, BP, cardiorespiratory fitness, biochemical profile, and medication intake data of the HEALTHY and HTN groups [40], as well as changes in these variables elicited by the intervention in the HTN group [41–43].

At baseline, HTN participants showed significantly lower levels of vigorous ($p = 0.012$) and moderate ($p < 0.001$) PA through IPAQ and of TPA ($p = 0.042$) measured by accelerometer compared with HEALTHY participants (Table 1, Figure 1). No differences ($p > 0.05$) between HEALTHY and HTN participants were found in SB irrespective of the method used. However, the weighted histograms showed that mean difference (accelerometer-measured minus self-reported) in SB time ranged between -22 and 188 min in 37% of HTN individuals (Figure 2). In addition, HEALTHY participants showed better sleep quality than HTN participants due to better sleep efficiency ($p < 0.001$) and longer sleep time ($p = 0.017$). Moreover, HTN individuals showed moderate risk for OSA, higher STOP-Bang Questionnaire scores (3.7 ± 1.3 vs. 0.6 ± 1.0 , $p < 0.001$), and neck circumference (39.3 ± 3.9 vs. 33.6 ± 3.0 cm, $p < 0.001$) than HEALTHY individuals. No baseline differences were found in any variable between HTN subgroups.

Table 1. Physical activity and sleep parameters of the study sample at baseline.

	HEALTHY (n = 30)	HTN (n = 218)	p-Value HEALTHY vs. HTN	HTN SUBGROUPS		
				AC (n = 56)	ExT (n = 162)	p-Value AC vs. ExT
IPAQ						
VPA (min/week)	37 ± 52	10 ± 56	0.012 *	10 ± 40	10 ± 85	0.947
MPA (min/week)	364 ± 301	55 ± 125	<0.001 *	71 ± 129	50 ± 123	0.273
Walking (min/week)	223 ± 246	232 ± 249	0.846	238 ± 283	230 ± 237	0.838
Sitting (min/week)	2863 ± 1116	2908 ± 1387	0.865	3159 ± 1594	2821 ± 1301	0.120
ACCELEROMETER						
<i>Physical activity</i>						
Sedentary time (min/day)	494 ± 84	519 ± 125	0.295	508 ± 136	525 ± 124	0.438
Sedentary (%)	51.5 ± 8.5	54.6 ± 10.4	0.091	52.7 ± 9.5	51.1 ± 10.3	0.569
TPA (min/day)	478 ± 90	435 ± 108	0.042 *	460 ± 107	424 ± 109	0.056
TPA (%)	48.5 ± 8.5	45.4 ± 10.4	0.078	47.3 ± 9.5	48.9 ± 10.3	0.571
<i>Sleep</i>						
Efficiency (%)	91.7 ± 3.2	84.1 ± 7.0	<0.001 *	85.0 ± 5.7	83.5 ± 7.5	0.216
Bedtime (min/day)	442 ± 43	452 ± 63	0.287	445 ± 62	455 ± 64	0.372
TST (min/day)	405 ± 44	382 ± 70	0.017 *	380 ± 65	382 ± 73	0.865
STOP-Bang score	0.6 ± 1.0	3.7 ± 1.3	<0.001 *	3.9 ± 1.1	3.6 ± 1.5	0.171
Neck circumference (cm)	33.6 ± 3.0	39.3 ± 3.9	<0.001 *	39.5 ± 3.6	39.2 ± 4.1	0.841

Values are mean ± SD. HEALTHY, healthy group; HTN, primary hypertension group; AC, attention control subgroup; ExT, exercise training subgroup; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire—short form; VPA, vigorous physical activity; MPA, moderate physical activity; TPA, total physical activity; efficiency (%), total sleep time divided by total bedtime multiplied by 100; TST, total sleep time; STOP-Bang score, points obtained in the STOP-Bang Questionnaire. * $p < 0.05$.

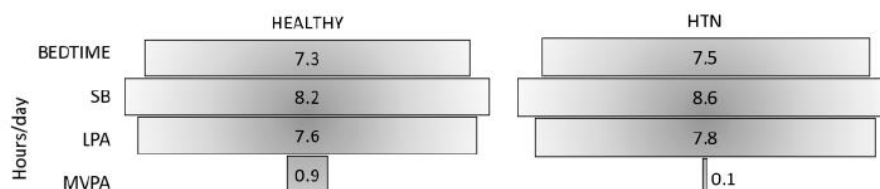


Figure 1. Accelerometer-measured and self-reported data for bedtime, sedentary behavior (SB), light-intensity physical activity (LPA), and moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) in the healthy (HEALTHY) and primary hypertension (HTN) groups at baseline.

After the intervention period (T1), PA levels did not increase ($p > 0.05$) and SB did not decrease ($p > 0.05$) with accelerometry measurements neither in AC nor in ExT subgroup (Table 2).

On the other hand, IPAQ data indicated that the ExT subgroup significantly increased its level of vigorous PA ($\Delta = 51$ min/week, 95% confidence interval (CI) = 68, 34 min/week) and moderate PA ($\Delta = 117$ min/week, 95% CI = 157, 77 min/week), and decreased sitting time ($\Delta = -381$ min/week, 95% CI = 94.2, -667 min/week). However, no significant differences between the subgroups (AC vs. ExT) were found. The mean difference (accelerometer-measured minus self-reported) in SB ranged between 46 and 256 min in 32.9% of ExT participants (Figure 2).

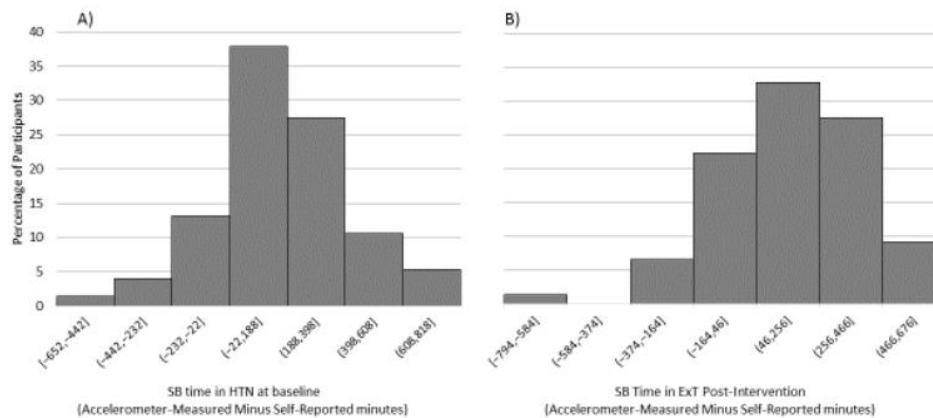


Figure 2. Distribution of the time difference between accelerometer-measured and self-reported sedentary behavior (SB) in (A) the primary hypertension (HTN) sample at baseline and (B) the exercise training subgroup (ExT) at post-intervention.

Table 2. Physical activity levels before (T0) and after (T1) 16 weeks of exercise intervention in the HTN subgroups.

	AC (n = 37)	P_{T0-T1}	ExT (n = 109)	P_{T0-T1}	p-Value AC vs. ExT
<i>Physical activity</i>					
ACCELEROMETER					
Sedentary time (min/day)					
T0	498 ± 105		544 ± 125		
T1	504 ± 98	0.788	519 ± 110	0.215	0.374
Sedentary time (%)					
T0	52.7 ± 10.4		55.8 ± 8.9		
T1	54.3 ± 10.0	0.496	54.2 ± 9.7	0.276	0.250
TPA (min/day)					
T0	459 ± 110		435 ± 92		
T1	434 ± 94	0.265	445 ± 99	0.448	0.172
TPA (%)					
T0	47.3 ± 10.4		44.2 ± 8.9		
T1	45.7 ± 10.0	0.496	45.8 ± 9.7	0.276	0.250
IPAQ					
VPA (min/week)					
T0	11 ± 43		11 ± 88		
T1	40 ± 101	0.080	62 ± 94	<0.001 *	0.221
MPA (min/week)					
T0	76 ± 135		47 ± 124		
T1	150 ± 204	0.056	163 ± 200	<0.001 *	0.308
Walking (min/week)					
T0	257 ± 292		237 ± 240		
T1	337 ± 397	0.286	288 ± 279	0.098	0.679
Sitting (min/week)					
T0	3200 ± 1566		2818 ± 1302		
T1	2636 ± 1146	0.060	1437 ± 1336	0.010 *	0.546

TPA, total physical activity; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire—short form; VPA, vigorous physical activity; MPA, moderate physical activity; HTN, primary hypertension group; AC, attention control subgroup; ExT, exercise training subgroup. * $p < 0.05$.

The sleep analysis showed (Table 3) that after the intervention both subgroups increased sleep efficiency (AC, $\Delta = 2.8\%$, 95% CI = 4.9, 8.2%; ExT, $\Delta = 4.4\%$, 95% CI = 5.7, 3.1%) and TST (AC, $\Delta = 18$ min/day, 95% CI = 32, 4 min/day; ExT, $\Delta = 26$ min/day, 95% CI = 37, 14 min/day) in the whole week, and also in the five weekdays: sleep efficiency (AC, $\Delta = 3.6\%$, 95% CI = 5.6, 1.5%; ExT, $\Delta = 4.5\%$, 95% CI = 5.8, 3.2%) and TST (AC, $\Delta = 23$ min/day, 95% CI = 39, 7 min/day; ExT, $\Delta = 29$ min/day, 95% CI = 42, 16 min/day). However, only the ExT subgroup increased its bedtime values ($\Delta = 13$ min/day, 95% CI = 25, 1 min/day). During the weekend, only the ExT subgroup had improved sleep efficiency ($\Delta = 4.4\%$, 95% CI = 6.0, 2.8%). No statistical differences were apparent in the STOP-Bang Questionnaire scores after the intervention, but both subgroups decreased the total score, with a significant reduction in neck circumference (AC, $\Delta = -1.1$ cm, 95% CI = $-0.2, -1.9$ cm; ExT, $\Delta = -0.8$ cm, 95% CI = $-0.4, -1.2$ cm).

Table 3. Sleep quality analysis before (T0) and after (T1) 16 weeks of exercise intervention in the HTN subgroups.

	AC (n = 37)	P_{T0-T1}	ExT (n = 109)	P_{T0-T1}	p-Value AC vs. ExT
<i>Sleep</i>					
<i>Complete week (7 days)</i>					
Efficiency (%)					
T0	84.8 ± 5.7		83.0 ± 8.0		
T1	87.6 ± 6.7	0.007 *	87.5 ± 4.9	<0.001 *	0.218
Bedtime (min/day)					
T0	441 ± 59		452 ± 60		
T1	449 ± 49	0.287	461 ± 62	0.128	0.978
TST (min/day)					
T0	375 ± 62		378 ± 70		
T1	393 ± 55	0.013 *	403 ± 60	<0.001 *	0.403
<i>Weekdays (5 days)</i>					
Efficiency (%)					
T0	84.3 ± 6.0		82.9 ± 7.9		
T1	87.9 ± 6.7	0.001 *	87.3 ± 4.8	<0.001 *	0.481
Bedtime (min/day)					
T0	431 ± 61		441 ± 64		
T1	442 ± 52	0.245	454 ± 72	0.041 *	0.897
TST (min/day)					
T0	365 ± 63		367 ± 72		
T1	388 ± 55	0.005 *	396 ± 67	<0.001 *	0.633
<i>Weekend (2 days)</i>					
Efficiency (%)					
T0	85.5 ± 6.4		83.3 ± 9.0		
T1	87.4 ± 7.4	0.160	87.8 ± 6.7	<0.001 *	0.123
Bedtime (min/day)					
T0	469 ± 75		478 ± 83		
T1	462 ± 75	0.556	475 ± 75	0.722	0.818
TST (min)					
T0	402 ± 77		401 ± 70		
T1	404 ± 73	0.874	417 ± 78	0.076	0.318
STOP-Bang score					
T0	3.7 ± 1.1		3.7 ± 1.5		
T1	3.2 ± 1.2	0.170	3.5 ± 1.2	0.280	0.140
Neck circumference (cm)					
T0	39.3 ± 3.6		39.4 ± 4.0		
T1	38.2 ± 3.0	0.015	38.6 ± 3.8	<0.001 *	0.536

Efficiency (%), total sleep time divided by total bedtime multiplied by 100; TST, total sleep time; STOP-Bang score, points obtained in the STOP-Bang Questionnaire; HTN, primary hypertension group; AC, attention control subgroup; ExT, exercise training subgroup. * $p < 0.05$.

Pearson's correlations between the accelerometer-measured variables and IPAQ were not significant neither for TPA (T0, $r = 0.117$, $P = 0.117$; T1, $r = -0.106$, $P = 0.258$; mean difference

between pre- and post-values, $r = -0.067$, $P = 0.502$) nor for SB (T0, $r = 0.132$, $P = 0.076$; T1, $r = -0.189$, $P = 0.054$; $r = 0.049$, $P = 0.624$).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this was the first study that analyzed the beneficial effect of an aerobic exercise program with nutritional intervention on SB, PA, and sleep variables in an overweight–obese population with HTN. The main findings of this study were: (1) the HEALTHY group showed more PA time and better sleep quality than HTN participants, with higher volume of MVPA, but no difference in SB time; (2) HTN individuals' PA and SB times objectively measured by accelerometry were unchanged after the 16-week intervention, but increased MVPA and decreased SB times were observed through IPAQ in the ExT subgroup. IPAQ questionnaire and accelerometer results were thus not comparable; and (3) the intervention was effective in improving sleep quality in the HTN sample as a whole.

4.1. Baseline Results in HEALTHY and HTN

Under the premise that “too much sitting” is distinct from “too little exercise” [12], we could consider HEALTHY individuals of this study as sedentary (8.2 h/day in SB) but physically active (i.e., meeting current PA recommendations), while HTN participants were both sedentary (8.6 h/day in SB) and physically inactive. Arguably we are living in a sedentary society, regardless of meeting the current PA recommendations or not. Further, it seems clear that the risks associated with SB could be higher among people who are not regularly physically active [3], but also that a high level of MVPA might attenuate the adverse consequences of SB, as demonstrated by a harmonized meta-analysis of data from over 1 million men and women [44]. In the present study, the significant difference in MVPA level at baseline between HEALTHY (401 min/week or 0.9 h/day) and HTN (65 min/week or 0.1 h/day) individuals, and similar SB and LPA levels (Table 1, Figure 1) might be reflected in the initial unhealthy status of HTN [45]. Such findings highlight the close relation between physical inactivity and cardiovascular disease, and conversely the cardioprotective effect of regular MVPA secondary to high cardiorespiratory fitness [3]. Furthermore, the lack of differences in walking time (estimated by IPAQ, Table 1) and the percentage of TPA volume (measured by accelerometry, Table 1) between HEALTHY and HTN participants do not support the health-enhancing role of LPA showed by previous studies in older adults [9]. Therefore, LPA may not be sufficient to reduce cardiovascular risk factors in sedentary and physically inactive adults [17].

The subjective and objective benefits of regular MVPA on sleep are well-known [29], as is the strong association between short sleep duration, poor sleep quality, and cardiometabolic risk factors such as HTN and overweight/obesity [25,26]. Results of the present study seemed to confirm the aforementioned association. Although both groups spent similar time in bed (7.4–7.5 h/day, Table 1, Figure 1), the HTN group showed poorer sleep quality than the HEALTHY group due to significantly shorter sleep time per day (HEALTHY = 6.7 h vs. HTN = 6.4 h) and worse sleep efficiency (HEALTHY = 92% vs. HTN = 84%). Indeed, HTN participants did not reach 85% sleep efficiency, which is considered to be healthy [26,37,46]. The absence of MVPA and bad sleep quality, along with a moderate risk for OSA as shown by the STOP-Bang Questionnaire, could be the key factors explaining the unhealthy status of HTN participants, presenting with physical, clinical, and physiological differences compared with HEALTHY participants [40,42]. In this sense, our results were consistent with previous studies reporting that a high level of exercise was associated with reduced odds of moderate-severe OSA, which in turn was associated with increased all-cause mortality [38,47].

4.2. Intervention Effects in HTN Subgroups

Although the use of objective methods to assess PA and SB presents several advantages over questionnaires [48], some studies have pointed to the inability of accelerometers to capture water and non-step based PA, likely resulting in an underestimation of overall PA [20]. A recent investigation has even concluded that it is not possible nowadays to ascertain the prevalence of meeting the PA

guidelines based on accelerometer data [21,49]. In this respect, no differences were found in the present study when PA and SB were compared before and after the 16-week intervention (T0 vs. T1) in either of the HTN subgroups. However, self-reported data from IPAQ indicated significant increases in MVPA and decreases in SB in the ExT subgroup. These results suggested that: (1) TPA may be underestimated and SB overestimated by accelerometry. This was due to non-step activities not being recorded (in this study, the participants exercised once a week on the bike and once a week on the treadmill) and wrist intensity cut-points for adults using ActiGraph accelerometers not being validated nor established [35,48]; (2) the weak correlations between accelerometer-measured and self-reported TPA and SB data in this study, both before and after the intervention, suggested that these methods are not to be used interchangeably, especially when non-step based PA is performed. Similarly, data from the weighted histograms (Figure 2) presented a high disagreement between measured and reported SB, with more than 200 min/day mismatch in every difference range of HTN participants at baseline, and a similar mismatch in the ExT subgroup after the intervention. These results were in agreement with previous studies analyzing the reliability and validity of IPAQ compared to accelerometer cut-off points in the quantification of SB and PA in older adults [50]. However, rather than simply comparing measured and estimated methods, the most effective strategy may be to benefit from the complementary information of both methods, as previously suggested [51].

After the intervention, the ExT subgroup markedly reduced the sitting time ($\Delta = -49.0\%$, from 6.7 to 3.4 h/day, $p = 0.01$) and increased MVPA, according to self-reported data (Table 2). These results, along with previously published analyses on the same sample showing improvements from unhealthy to healthy physical, clinical, and physiological profile [40–42]), further support the use of self-reported data from IPAQ questionnaire in parallel to accelerometer-measured data. Further, the benefits of increased PA and decreased SB were also observed after analyzing sleep quality, confirming that longer sleepers generally have better metabolic profiles [52]. Indeed, sleep efficiency improved (AC, $\Delta = 2.8\%$; ExT, $\Delta = 4.4\%$) and total sleep time increased (AC, $\Delta = 17.9$ min/day; ExT, $\Delta = 37.3$ min/day) in both subgroups after the intervention. Nevertheless, total sleep time and bedtime were higher only during weekdays in both subgroups, whereas on weekend days only ExT increased sleep efficiency ($\Delta = 4.4\%$). As expected, our results were in agreement with most studies showing that for healthier people, Sunday was the day with the highest levels of SB and sleep time, and lowest levels of MVPA, whereas frail individuals were consistently inactive every day of the week [20,53].

The current study showed evidence for the benefits of PA on reducing SB and improving PA levels and sleep quality, but some limitations should also be considered. Firstly, although the sample size was sufficient for the present study, it would not be comparable to that of larger epidemiological studies, and future studies should expand the sample size. Secondly, the AC subgroup's daily PA could not be controlled, which could jeopardize the validity of the analyses in this group. Thirdly, the sample size imbalance among AC and ExT subgroups, which could have slightly distorted the results. As a strength, due to the lack of validated PA intensity cut-points for wrist-worn accelerometers, the combination of both objective and subjective methodologies to determine the intensities of daily activities made the present results more complete.

5. Conclusions

The present study showed that the differences in MVPA and SB may be useful in defining the health profile of a population. Further, a 16-week supervised aerobic exercise program was effective in increasing self-reported PA, reducing SB, and improving sleep quality in overweight/obese adults with HTN. Accelerometer-measured and self-reported data were not comparable, but they were complementary. The findings of this study highlight the need for a regular, scheduled, and supervised PA program to promote healthier habits in adults with HTN and overweight/obesity.

Author Contributions: Conceptualization, A.M.A.-B., S.M.-M.; methodology, A.M.A.-B., P.L., S.M.-M.; data registration, A.M.A.-B., P.C., I.G.-A.; analysis, A.M.A.-B.; writing-original draft preparation, A.M.A.-B., P.L.,

S.M.-M.; writing-review and editing, A.M.A.-B., I.M., P.L., P.C., I.G.-A., S.M.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: A.M.A.-B., P.C. and I.G.-A. were supported by the Basque Government with predoctoral grants. This study was supported by the University of the Basque Country (EHU14/08, PPGA18/15).

Acknowledgments: Our special thanks to Javier Pérez-Asenjo and G. Rodrigo Aispuru, the medical doctors performing the medical assessments in this project. Thanks to the Department of Physical Education and Sport; and to the Faculty of Education and Sport (Physical Activity and Sport Sciences Section) of the University of the Basque Country (UPV/EHU) for believing in our project and providing the materials and facilities to carry it out. Also, thanks to Exercycle S.L. (BH Fitness Company) for the machines donated to conduct the exercise intervention. Last but not least to all the participants for their willfulness which made this project possible, and all undergraduate and postgraduate students who collaborated in this project (2011–2018 academic years).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Ekblom-Bak, E.; Hellenius, M.L.; Ekblom, B. Are we facing a new paradigm of inactivity physiology? *Br. J. Sports Med.* **2010**, *44*, 834–835. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Marshall, S.J.; Ramirez, E. Reducing sedentary behavior: A new paradigm in physical activity promotion. *Am. J. Lifestyle Med.* **2011**, *5*, 518–530. [[CrossRef](#)]
- Lavie, C.J.; Ozemek, C.; Carbone, S.; Katzmarzyk, P.T.; Blair, S.N. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ. Res.* **2019**, *124*, 799–815. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pratt, M.; Varela, A.R.; Salvo, D.; Kohl, H.W., III; Ding, D. Attacking the pandemic of physical inactivity: What is holding us back? *Br. J. Sports Med.* **2019**, *54*, 760–762. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Singh, R.; Pattisapu, A.; Emery, M.S. US physical activity guidelines: Current state, impact and future directions. *Trends Cardiovasc. Med.* **2019**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Colberg, S.R.; Sigal, R.J.; Yardley, J.E.; Riddell, M.C.; Dunstan, D.W.; Dempsey, P.C.; Horton, E.S.; Castorino, K.; Tate, D.F. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the american diabetes association. *Diabetes Care* **2016**, *39*, 2065–2079. [[CrossRef](#)]
- Australian Government, Department of Health. *Australia's Physical Activity and Sedentary Behaviour Guidelines for Adults*; Dep Heal Website; Australian Government: Canberra, Australia, 2014.
- Kohl, H.W., III; Craig, C.L.; Lambert, E.V.; Inoue, S.; Alkandari, J.R.; Leetongin, G.; Kahlmeier, S. Lancet physical activity series working group the pandemic of physical inactivity: Global action for public health. *Lancet* **2012**, *380*, 294–305. [[CrossRef](#)]
- Mañas, A.; del Pozo-Cruz, B.; Rodríguez-Gómez, I.; Leal-Martín, J.; Losa-Reyna, J.; Rodríguez-Mañas, L.; García-García, F.J.; Ara, I. Dose-response association between physical activity and sedentary time categories on ageing biomarkers. *BMC Geriatr.* **2019**, *19*, 270. [[CrossRef](#)]
- Loprinzi, P.D.; Lee, H.; Cardinal, B.J. Evidence to support including lifestyle light-intensity recommendations in physical activity guidelines for older adults. *Am. J. Health Promot.* **2015**, *29*, 277–284. [[CrossRef](#)]
- Owen, N. Sedentary behavior: Understanding and influencing adults' prolonged sitting time. *Prev. Med.* **2012**, *55*, 535–539. [[CrossRef](#)]
- Hamilton, M.T.; Healy, G.N.; Dunstan, D.W.; Zderic, T.W.; Owen, N. Too little exercise and too much sitting: Inactivity Physiology and the need for new recommendations on sedentary behavior. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* **2008**, *2*, 292–298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Morris, J.N.; Heady, J.; Raffle, P.; Roberts, C.; Parks, J. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* **1953**, *262*, 1111–1120. [[CrossRef](#)]
- Raynor, H.A.; Bond, D.S.; Freedson, P.S.; Sisson, S.B. Sedentary behaviors, weight, and health and disease risks. *J. Obes.* **2012**, *2012*, 852743. [[CrossRef](#)]
- Stamatakis, E.; Davis, M.; Stathi, A.; Hamer, M. Associations between multiple indicators of objectively-measured and self-reported sedentary behaviour and cardiometabolic risk in older adults. *Prev. Med.* **2012**, *54*, 82–87. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bauman, A.; Ainsworth, B.E.; Sallis, J.F.; Hagstromer, M.; Craig, C.L.; Bull, F.C.; Pratt, M.; Venugopal, K.; Chau, J.; Sjostrom, M. The descriptive epidemiology of sitting: A 20-country comparison using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Am. J. Prev. Med.* **2011**, *41*, 228–235. [[CrossRef](#)]

17. Yates, T.; Henson, J.; Edwardson, C.; Dunstan, D.; Bodicoat, D.H.; Khunti, K.; Davies, M.J. Objectively measured sedentary time and associations with insulin sensitivity: Importance of reallocating sedentary time to physical activity. *Prev. Med.* **2015**, *76*, 79–83. [[CrossRef](#)]
18. Carson, V.; Wong, S.L.; Winkler, E.; Healy, G.N.; Colley, R.C.; Tremblay, M.S. Patterns of sedentary time and cardiometabolic risk among Canadian adults. *Prev. Med.* **2014**, *65*, 23–27. [[CrossRef](#)]
19. Healy, G.N.; Clark, B.K.; Winkler, E.A.; Gardiner, P.A.; Brown, W.J.; Matthews, C.E. Measurement of adults' sedentary time in population-based studies. *Am. J. Prev. Med.* **2011**, *41*, 216–227. [[CrossRef](#)]
20. Blodgett, J.; Theou, O.; Kirkland, S.; Andreou, P.; Rockwood, K. The association between sedentary behaviour, moderate-vigorous physical activity and frailty in NHANES cohorts. *Maturitas* **2015**, *80*, 187–191. [[CrossRef](#)]
21. Migueles, J.H.; Cadenas-Sanchez, C.; Tudor-Locke, C.; Lof, M.; Esteban-Cornejo, I.; Molina-Garcia, P.; Mora-Gonzalez, J.; Rodriguez-Ayllon, M.; Garcia-Marmol, E.; Ekelund, U.; et al. Comparability of published cut-points for the assessment of physical activity: Implications for data harmonization. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2019**, *29*, 566–574. [[CrossRef](#)]
22. Full, K.M.; Kerr, J.; Grandner, M.A.; Malhotra, A.; Moran, K.; Godoble, S.; Natarajan, L.; Soler, X. Validation of a physical activity accelerometer device worn on the hip and wrist against polysomnography. *Sleep Health* **2018**, *4*, 209–216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Zinkhan, M.; Kantelhardt, J.W. Sleep assessment in large cohort studies with high-resolution accelerometers. *Sleep Med. Clin.* **2016**, *11*, 469–488. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Cappuccio, F.P.; D'Elia, L.; Strazzullo, P.; Miller, M.A. Sleep duration and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* **2010**, *33*, 585–592. [[CrossRef](#)]
25. Cappuccio, F.P.; Miller, M.A. Sleep and cardio-metabolic disease. *Curr. Cardiol. Rep.* **2017**, *19*, 110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Martinez-Aguirre-Betolaza, A.; Maldonado-Martin, S.; Corres, P.; Gorostegi-Anduaga, I.; Aispuru, G.R.; Mujika, I. Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension: Data from the EXERDIET-HTA study. *Sleep Breath* **2019**, *23*, 1265–1273. [[CrossRef](#)]
27. Stefan, L.; Vrgoc, G.; Rupcic, T.; Sporis, G.; Sekulic, D. Sleep Duration and Sleep Quality Are Associated with Physical Activity in Elderly People Living in Nursing Homes. *Int J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 2512. [[CrossRef](#)]
28. Mead, M.P.; Baron, K.; Sorby, M.; Irish, L.A. Daily associations between sleep and physical activity. *Int. J. Behav. Med.* **2019**, *26*, 562–568. [[CrossRef](#)]
29. Kredlow, M.A.; Capozzoli, M.C.; Hearon, B.A.; Calkins, A.W.; Otto, M.W. The effects of physical activity on sleep: A meta-analytic review. *J. Behav. Med.* **2015**, *38*, 427–449. [[CrossRef](#)]
30. Lewthwaite, H.; Effing, T.W.; Olds, T.; Williams, M.T. Physical activity, sedentary behaviour and sleep in COPD guidelines: A systematic review. *Chron. Respir. Dis.* **2017**, *14*, 231–244. [[CrossRef](#)]
31. Maldonado-Martín, S.; Gorostegi-Anduaga, I.; Aispuru, G.; Illera-Villas, M.; Jurio-Iriarte, B. Effects of different aerobic exercise programs with nutritional intervention in primary hypertensive and overweight/obese adults: EXERDIET-HTA controlled trial. *J. Clin. Trials* **2016**, *6*. [[CrossRef](#)]
32. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Rosei, E.A.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiol. Pol.* **2019**, *77*, 71–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010; Volume 60.
34. Craig, C.L.; Marshall, A.L.; Sjostrom, M.; Bauman, A.E.; Booth, M.L.; Ainsworth, B.E.; Pratt, M.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sallis, J.F.; et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2003**, *35*, 1381–1395. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Koster, A.; Shiroma, E.J.; Caserotti, P.; Matthews, C.E.; Chen, K.Y.; Glynn, N.W.; Harris, T.B. Comparison of sedentary estimates between activPAL and Hip- and Wrist-Worn ActiGraph. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2016**, *48*, 1514–1522. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Cole, R.J.; Kripke, D.F.; Gruen, W.; Mullaney, D.J.; Gillin, J.C. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep* **1992**, *15*, 461–469. [[CrossRef](#)]

37. Schutte-Rodin, S.; Broch, L.; Buysse, D.; Dorsey, C.; Sateia, M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J. Clin. Sleep Med.* **2008**, *4*, 487–504. [[CrossRef](#)]
38. Chung, F.; Abdullah, H.R.; Liao, P. STOP-Bang questionnaire: A practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* **2016**, *149*, 631–638. [[CrossRef](#)]
39. Blumenthal, J.A.; Babyak, M.A.; Hinderliter, A.; Watkins, L.L.; Craighead, L.; Lin, P.; Caccia, C.; Johnson, J.; Waugh, R.; Sherwood, A. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: The ENCORE study. *Arch. Intern. Med.* **2010**, *170*, 126–135. [[CrossRef](#)]
40. Martínez-Aguirre-Betolaza, A.; Mujika, I.; Fryer, S.M.; Corres, P.; Gorostegi-Anduaga, I.; Arratibel-Imaz, I.; Pérez-Asenjo, J.; Maldonado-Martin, S. Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: Data from EXERDIET-HTA randomized trial. *J. Hum. Hypertens.* **2020**. [[CrossRef](#)]
41. Gorostegi-Anduaga, I.; Corres, P.; Martínez-Aguirre-Betolaza, A.; Pérez-Asenjo, J.; Aispuru, G.R.; Fryer, S.M.; Maldonado-Martin, S. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2018**, *25*, 343–353. [[CrossRef](#)]
42. Corres, P.; Fryer, S.M.; Aguirre-Betolaza, A.M.; Gorostegi-Anduaga, I.; Arratibel-Imaz, I.; Pérez-Asenjo, J.; Francisco-Terrerros, S.; Saracho, R.; Maldonado-Martin, S. A metabolically healthy profile is a transient stage when exercise and diet are not supervised: Long-term effects in the EXERDIET-HTA Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 2830. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Corres, P.; Martínez-Aguirre-Betolaza, A.; Fryer, S.M.; Gorostegi-Anduaga, I.; Arratibel-Imaz, I.; Aispuru, G.R.; Maldonado-Martin, S. Long-term effects in the EXERDIET-HTA study: Supervised exercise training vs. physical activity advice. *Res. Q. Exerc. Sport* **2020**, *91*, 209–218. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Ekelund, U.; Steene-Johannessen, J.; Brown, W.J.; Fagerland, M.W.; Owen, N.; Powell, K.E.; Bauman, A.; Lee, I.; Series, L.P.A. Lancet Sedentary Behaviour Working Group Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* **2016**, *388*, 1302–1310. [[CrossRef](#)]
45. Gorostegi-Anduaga, I.; Corres, P.; Jurio-Iriarte, B.; Martínez-Aguirre, A.; Pérez-Asenjo, J.; Aispuru, G.R.; Arenaza, L.; Romaratezabala, E.; Arratibel-Imaz, I.; Mujika, I.; et al. Clinical, physical, physiological, and dietary patterns of obese and sedentary adults with primary hypertension characterized by sex and cardiorespiratory fitness: EXERDIET-HTA study. *Clin. Exp. Hypertens.* **2018**, *40*, 141–149. [[CrossRef](#)]
46. Oudegeest-Sander, M.H.; Eijsvogels, T.H.; Verheggen, R.J.; Poelkens, F.; Hopman, M.T.; Jones, H.; Thijssen, D.H. Impact of physical fitness and daily energy expenditure on sleep efficiency in young and older humans. *Gerontology* **2013**, *59*, 8–16. [[CrossRef](#)]
47. Simpson, L.; McArdle, N.; Eastwood, P.R.; Ward, K.L.; Cooper, M.N.; Wilson, A.C.; Hillman, D.R.; Palmer, L.J.; Mukherjee, S. Physical inactivity is associated with moderate-severe obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* **2015**, *11*, 1091–1099. [[CrossRef](#)]
48. Migueles, J.H.; Cadenas-Sanchez, C.; Ekelund, U.; Delisle Nystrom, C.; Mora-Gonzalez, J.; Lof, M.; Labayen, I.; Ruiz, J.R.; Ortega, F.B. Accelerometer data collection and processing criteria to assess physical activity and other outcomes: A systematic review and practical considerations. *Sports Med.* **2017**, *47*, 1821–1845. [[CrossRef](#)]
49. Loprinzi, P.D.; Lee, H.; Cardinal, B.J.; Crespo, C.J.; Andersen, R.E.; Smit, E. The relationship of actigraph accelerometer cut-points for estimating physical activity with selected health outcomes: Results from NHANES 2003–06. *Res. Q. Exerc. Sport* **2012**, *83*, 422–430.
50. Ryan, D.J.; Wullems, J.A.; Stebbings, G.K.; Morse, C.I.; Stewart, C.E.; Onambebe-Pearson, G.L. Reliability and validity of the international physical activity questionnaire compared to calibrated accelerometer cut-off points in the quantification of sedentary behaviour and physical activity in older adults. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0195712. [[CrossRef](#)]
51. Colley, R.C.; Butler, G.; Garriguet, D.; Prince, S.A.; Roberts, K.C. Comparison of self-reported and accelerometer-measured physical activity in Canadian adults. *Health Rep.* **2018**, *29*, 3–15.

52. Potter, G.D.M.; Cade, J.E.; Hardie, L.J. Longer sleep is associated with lower BMI and favorable metabolic profiles in UK adults: Findings from the National Diet and Nutrition Survey. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0182195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Davis, R.E.; Loprinzi, P.D. Examination of accelerometer reactivity among a population sample of children, adolescents, and adults. *J. Phys. Act. Health* **2016**, *13*, 1325–1332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- 8.3. Anexo 3: MartinezAguirre-Betolaza A, Mujika I, Fryer SM, et al. Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: Data from EXERDIET-HTA randomized trial. *J Hum Hypertens*. 2020;34(10):709-718. doi:10.1038/s41371-020-0298-4.

Los indicadores de calidad de la revista del tercer artículo publicado, según Journal CitationReports (JCR) y Scientific Journal Rankings (SJR) en el año 2019 son los siguientes:

Revista		JOURNAL OF HUMAN HYPERTENSION
ISSN		0950-9240
Online ISSN		1476-5527
País		UNITED KINGDOM
Categoría		PERIPHERAL VASCULAR DISEASE
JCR	JCR	2,260
	Cuartil	3Q
SJR	SJR	0,76
	Cuartil	2Q

ISSN: international standard serial number; JCR: Journal Citation Reports; SJR: Scientific Journal Rankings.



Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: data from EXERDIET-HTA randomized trial

Aitor Martínez-Aguirre-Betolaza¹ · Iñigo Mujika^{2,3} · Simon M. Fryer⁴ · Pablo Corres¹ · Ilargi Gorostegi-Anduaga¹ · Iñaki Arratibel-Imaz¹ · Javier Pérez-Asenjo⁵ · Sara Maldonado-Martín¹

Received: 11 August 2019 / Revised: 2 December 2019 / Accepted: 31 December 2019
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2020

Abstract

The aims of the present study were to analyze the effects of 16 weeks of different aerobic exercise training (ExT) programs with diet on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in nonphysically active and overweight/obese adults ($n = 249$, 53.7 ± 8.0 years) with primary hypertension, and the possible differences among ExT programs and their effects on heart rate (HR), blood pressure (BP), and long-term BP variability (BPV). Participants were randomly assigned into an attention control (AC) group (physical activity recommendations) or one of three supervised ExT groups: high volume of moderate-intensity continuous training, high-volume and high-intensity interval training (HIIT), and low-volume-HIIT. Twenty-four hours of ambulatory BP monitoring was used to analyze systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP, HR, and BPV. A cardiopulmonary exercise test was performed to determine peak oxygen uptake (VO_{2peak}). Following intervention, resting and submaximal exercise (HR, SBP, and DBP), along with diurnal and nocturnal SBP and DBP values decreased ($P < 0.05$) in all groups with no differences between groups. When the ExT groups were combined, submaximal SBP ($P = 0.048$) and DBP ($P = 0.004$), VO_{2peak} ($P = 0.014$) and HR reserve ($P = 0.030$) were significantly improved compared with AC. Intervention did not have significant effects on BPV. In the present study better improvements in the autonomic nervous system were seen when the aerobic ExT was individually designed and supervised with *pari passu* effects irrespective of exercise intensity and volume. Low-volume-HIIT ExT combined with a healthy diet should be considered as a time efficient and safe mechanism for reducing the cardiovascular risk in hypertensive individuals.

Introduction

Primary hypertension (HTN) is associated with dysfunctional autonomic cardiovascular control (i.e., inappropriate activation of the sympathetic and reduction of the parasympathetic divisions), both at rest and in response to exercise [1]. This dysfunction is mainly due to neural factors such as an enhanced pressor reflex, decreased baroreflex sensitivity, and impaired functional sympatholysis, leading to a progressively greater decrease in blood flow to the working muscles during exercise [2]. Hence, compared with normotensive individuals, those with HTN show a significant increase in heart rate (HR), blood pressure (BP), and BP variability (BPV, i.e., the variation of BP over time) [1]. Current HTN guidelines highlight the risk associated with high BPV, since it represents an additional risk factor for cardiovascular complications [3] and is an independent predictor of the incidence of cardiovascular disease and mortality [4, 5].

✉ Sara Maldonado-Martín
sara.maldonado@ehu.eus

- ¹ Department of Physical Education and Sport. Faculty of Education and Sport-Physical Activity and Sport Sciences Section, University of the Basque Country (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz, Araba/Álava, Basque Country, Spain
- ² Department of Physiology. Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Basque Country, Spain
- ³ Exercise Science Laboratory, School of Kinesiology, Faculty of Medicine, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile
- ⁴ University of Gloucestershire, School of Sport and Exercise. Oxstalls Campus, Gloucester GL2 9HW, UK
- ⁵ Cardiology Unit. Igualatorio Médico Quirúrgico (IMQ-América), Vitoria-Gasteiz, Araba/Álava, Basque Country, Spain

The aforementioned abnormal cardiovascular response to exercise in those individuals with HTN may induce untoward events. However, a single session of aerobic exercise yields a reduced sympathetic outflow, which is associated with a sustained postexercise vasodilation in the exercising muscle, and this contributes to the fall in arterial BP; through adaptation this can lead to potential benefits to the individual [6]. Likewise, a recent study assessing the acute effects of a single bout of three different exercise modalities (i.e., moderate-intensity continuous training (MICT), high-intensity interval training (HIIT), or combined training including MICT and resistance training) found different changes on BPV favoring the combined training [7]. Regular aerobic exercise training (ExT), carefully designed and supervised by exercise specialists and a healthy diet are known to be an excellent nonpharmacological treatment against HTN-caused disturbances. As such ExT is strongly recommended by current European and American HTN guidelines [8, 9].

Whilst there is a lack of consistency between studies regarding exercise intensity and duration [10], previous it has been demonstrated that ExT induces positive changes in hemodynamic, autonomic, and cardiac adaptations in individuals with HTN [11–13]. Previously, aerobic ExT programs in individuals with HTN have included MICT and different volumes of HIIT of which all showed a significant reduction in BP with no between-group differences [14]. Nevertheless, to the best of our knowledge, there are no investigations analyzing the impact of aerobic ExT programs which differ in intensity and volume on resting, submaximal exercise, peak and recovery autonomic modulation, and long-term BPV (i.e., visit-to-visit measures spaced by months) in overweight/obese adults suffering from HTN. Given the clinical relevance of autonomic cardiovascular control, the aim of the present investigation was to study the effects of 16 weeks of different aerobic ExT programs with a hypocaloric diet on cardiac autonomic

modulation and hemodynamics in overweight/obese adults with HTN. The secondary objective was to analyze the possible differences in HR, BP, and long-term BPV variables between different ExT programs.

Methods

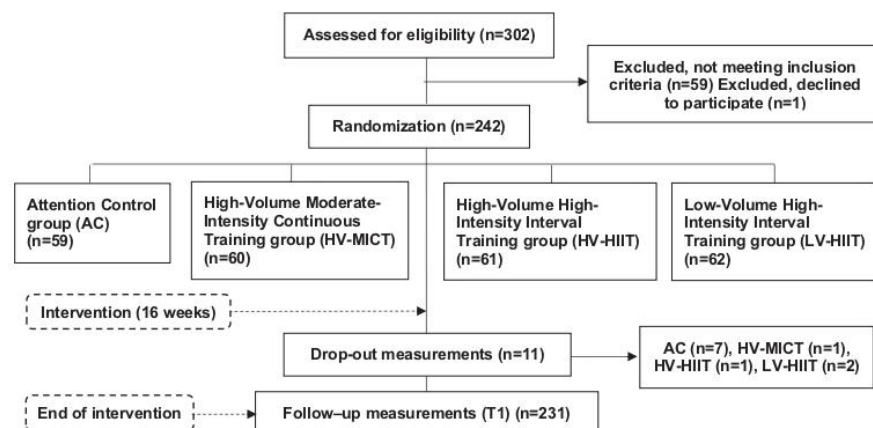
Study design

The EXERDIET-HTA study is a multi-arm parallel, randomized, single-blind controlled experimental trial comparing the effects of different 16-week aerobic ExT programs (performed 2 days/week), in overweight/obese participants with HTN (www.clinicaltrials.gov, number NCT02283047). The study protocol was approved by the ethics committees of the University of the Basque Country (CEISH UPV/EHU, 279/2014, 229/2018) and clinical investigation of Araba University Hospital (2015-030). Medical staff were blinded to the participant randomization process. The design, selection criteria, and procedures for the EXERDIET-HTA study have been detailed previously [15].

Participants

Non-Hispanic white EXERDIET-HTA participants ($n = 249$, 158 men [63.5%] and 91 women [36.5%]) took part in the present study. All participants provided written informed consent before any data collection. Figure 1 presents a flow diagram of the study process for this sample. On the other hand, a HEALTHY sample ($n = 30$) was recruited from the community and excluded if they had any chronic medical illness, were taking any daily prescription medications, had current medical symptoms, had abnormal findings on physical examination (including $BP \geq 140/90$ mmHg, or overweight ≥ 25 kg/m²), or had abnormal results on screening test (rest and exercise electrocardiogram).

Fig. 1 Flow chart of the study.



Measurements

The measurements for the current study were taken pre (T0) and post a 16-week intervention period (T1). The HEALTHY sample only performed baseline measurements with no intervention procedures.

Blood pressure

Participants wore an ambulatory blood pressure monitor (ABPM) over a 24-h period using an oscillometric ABPM 6100 (Welch Allyn, New York City, NY, USA) device to evaluate BP in line with the European guidelines [5]. Values of ABPM are shown as the mean of global (24 h), day and night hours for systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP). BP variability, expressed as coefficient of variation (CV), was calculated by the standard deviation (SD) of the BP values over a defined period of the 24 h and by the day and night hour period, respectively [13, 16]. Resting HR was assessed as the mean global of the 24 h measurements.

Cardiorespiratory fitness (CRF)

A cardiopulmonary exercise test was used to determine peak oxygen uptake (VO_{2peak}) and ventilatory thresholds (VT). The cardiopulmonary exercise test was performed on an electronically braked Lode Excalibur Sport cycle ergometer (Groningen, The Netherlands). The test protocol started at 40 W for HTN individuals and at 70 W for the HEALTHY group (~70 rpm), with gradual increments of 10 W being applied every minute until volitional exhaustion occurred. Continuous electrocardiogram monitoring was conducted throughout each test. Expired gas was analyzed using a commercially available metabolic cart (Ergo CardMedi-soft S.S, Belgium; Ref. USM001 V1.0). Achievement of VO_{2peak} criteria has previously been defined [17]. Submaximal BP and HR were obtained at the fourth minute of the test and peak values were taken from the peak at maximal effort. Ventilatory thresholds (VT1 and VT2) were assessed using standardized methods using the ventilatory equivalents [17]. After completion of the test, participants remained seated on the bike for 5 min of recovery to assess electrocardiogram, HR and BP. HR variables during the recovery period were calculated from the cardiopulmonary exercise test as follows: heart rate reserve (HRR), difference between HR_{peak} during exercise and preexercise HR_{rest} ; HR_{rec1} , HR at 1 min recovery; and HR_{rec} , difference between HR_{peak} and HR_{rec1} . BP recovery variables (SBP and DBP) were obtained at 3 min of the recovery period. Based on VT1 and VT2, the three exercise intensity domains (i.e., R1, light to moderate, $HR < VT1$; R2, moderate to high, HR between VT1 and VT2; R3, high to severe $HR > VT2$ to HR_{peak}) were determined [17].

Medication

In the EXERDIET-HTA sample, prescribed medications were recorded and classified into the following groups: beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers, diuretics, and other antihypertensive drugs. Medical staff controlled and prescribed all necessary changes to medication before intervention. Pharmacological treatment was not changed during the intervention.

Intervention

All participants from the EXERDIET-HTA sample underwent a hypocaloric and controlled sodium diet (3–6 g/d) [14]. Following baseline data collection, participants were randomly allocated to one of the four intervention groups: the attention control (AC) group (only received general physical activity recommendations in one face-to-face session, with no supervised exercise), or the three supervised ExT groups: high-volume (HV) MICT, HV-HIIT, or low-volume (LV) HIIT. Each group was stratified by sex, SBP, body mass index (BMI), and age [14, 15].

The three ExT groups trained two nonconsecutive days per week under the supervision of exercise specialists. All sessions started and finished with BP monitoring, and training intensity was dictated by individual HR responses (Polar Electro, Kempele, Finland) and the rate of perceived exertion (Borg's 6–20 point scale). Each session included a 5–10-min warm-up and a 10-min cool-down. The core part of each training session consisted of a range of aerobic exercises, i.e., 1 day of the week on the treadmill, and the second one on the bike (BH Fitness equipment, Vitoria-Gasteiz, Spain). The HV-MICT group performed 45 min aerobic exercise (i.e., continuous steady training at R2), the HV- and LV-HIIT groups performed 45 and 20 min, respectively. The intensity in HIIT groups was individually tailored to each participant's HR at moderate (R2) or vigorous (R3) intensities, adjusting the speed and/or incline of the treadmill or the power and speed on the exercise bike. Supervised ExT protocols have previously been explained in detail [14, 15].

As participants were overweight/obese the combined used of stationary exercise bike and treadmill was used to avoid the osteoarticular impact of two weekly treadmill sessions.

Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated for all variables. Comparison between HEALTHY vs. HTN groups was conducted using the Student *t* test for independent samples. Analysis of variance was used to determine if there

were significant preintervention between-group differences. The comparison of frequencies in categorical variables among groups was performed using the chi-square test. A two sample paired *t* test was used to determine whether there was a significant difference in the recorded data between T0 and T1 within each group. Analysis of covariance was used to examine the delta (Δ) score for each group (AC, HV-MICT, HV-HIIT, and LV-HIIT), adjusting for age, sex, body mass, and the initial value of each of the dependent variables. Helmert contrasts were performed to analyze the difference between the three ExT groups pooled together and the AC group. Bonferroni correction was used to determine the significance when a significant main effect was found. The required sample size was determined for the primary outcome variable (SBP). It was identified that adequate power (0.80) to evaluate differences in our design consisting of four experimental groups would be achieved with 164 people (41 each group, $\alpha = 0.05$, effect size $f = 0.27$) based on the pilot study with an SD of 9 mmHg. Data were analyzed according to the intention-to-treat principle. Statistical significance was set at $P < 0.05$. All statistical analyses were performed with SPSS version 24.0.

Results

The characteristics of the HTN population and HEALTHY group are presented in Table 1. At baseline, mean BMI in all HTN groups was above 30 kg/m², which is considered obesity, and waist circumference was >100 cm, which is considered a cardiovascular risk factor [18]. No significant between-group differences were found in any variable for the groups with HTN.

Comparing the entire HTN sample with the HEALTHY group, significant differences were found in all baseline variables ($P < 0.001$). BMI, waist circumference, rest BP, and HR_{rest} values were significantly higher in the HTN group compared with the HEALTHY group. However, HR_{peak} and VO_{2peak} were significantly lower (Table 1).

Regarding pharmacological therapy, 87.1% of HTN participants were taking regular medication. The percentage of participants who took one, two, three, four or more medications was 38.7%, 29%, 13.7%, and 5.6%, respectively. Regarding medication type, 7.3% of participants took beta-blockers, 37.7% ACEIs, 41.7% ARBs, 13.8% calcium channel blockers, 38.5% diuretics, and 4.6% other antihypertensive drugs. With respect to other concomitant diseases, 6.1% had diabetes mellitus and 10.6% were smokers. No significant differences were found among HTN groups for any baseline variable.

Following the 16-week intervention period, resting and submaximal HR, SBP and DBP decreased ($P < 0.05$) in all

groups (Table 2), except AC group's submaximal SBP. Furthermore, peak DBP decreased in the HV-HIIT group ($\Delta = -9.9%$, $P < 0.001$) only. CRF expressed as VO_{2peak} (mL kg⁻¹ min⁻¹) increased in all ExT groups (HV-MICT $\Delta = 10.5%$, $P = 0.025$; HV-HIIT $\Delta = 23.8%$, $P < 0.001$, and LV-HIIT $\Delta = 17.6%$; $P = 0.005$). In addition, HV-MICT and LV-HIIT showed an increase in HRR ($\Delta = 13.5%$, $P = 0.004$ and $\Delta = 7.7%$, $P = 0.017$, respectively), and only LV-HIIT group decreased SBP after 3 min of recovery ($\Delta = -4.4%$, $P = 0.001$). On the other hand, DPB at 3 min of recovery was reduced in all ExT groups (HV-MICT $\Delta = -5.8%$, $P = 0.013$; HV-HIIT $\Delta = -10.8%$ and LV-HIIT $\Delta = -5.2%$, $P < 0.001$) after the intervention period. Only LV-HIIT group showed an increased number of beats between HR_{peak} and the HR_{rec1} ($\Delta = 13.1%$, $P = 0.015$). Following Bonferroni correction, there were no significant between-group differences in any resting variable. However, AC showed a smaller reduction compared with HV-HIIT group in submaximal DBP ($P = 0.017$) mean difference 8.319, 95% confidence interval (CI) 0.968–15.671 mmHg; VO_{2peak} ($P = 0.049$) mean difference -4.564, 95% (CI) -9.126–0.002 mL kg⁻¹ min⁻¹; and DBP_{rec3} ($P = 0.041$) mean difference 6.498, 95% (CI) 0.166–12.830 mmHg. Furthermore, there were significant differences between all ExT groups as a whole and AC group in submaximal SBP ($P = 0.048$), DBP ($P = 0.004$), VO_{2peak} ($P = 0.014$), and HRR ($P = 0.030$).

After the 16-week intervention, diurnal and nocturnal SBP and DBP significantly ($P < 0.05$) decreased in all groups (Table 3), with no between-group differences. However, the intervention did not have significant effects on any of the BPV variables (i.e., CV of BP). Taking into account all ExT groups together, a significant decrease was found in daytime DBP's CV ($\Delta = -4.4%$, $P = 0.023$).

Discussion

To our knowledge, this is the first intervention investigating the effects of different volume (HV vs. LV) and intensity (MICT vs. HIIT) aerobic ExT programs on hemodynamics and cardiac autonomic modulation in hypertensive and overweight/obese individuals. The present investigation confirms that a dual treatment with aerobic ExT and diet is helpful to reduce resting and submaximal HR, together with global, day and night BP values. Further, ExT groups showed a greater improvement in CRF, HRR, and submaximal BP compared with the AC group. Nevertheless, 16 weeks of aerobic ExT and diet intervention did not reduce BPV. Importantly, the lack of post intervention difference between-ExT groups in most of the studied variables suggested that the most effective method was ExT using the LV-HIIT protocol.

Table 1 Baseline characteristics for each group of participants.

	HTN groups					P value intergroups HTN		
	HEALTHY (N = 30)	HTN (N = 259)	P value HEALTHY vs. HTN	AC (N = 59)	HV-MICT (N = 60)		HV-HIIT (N = 61)	LV-HIIT (N = 62)
Sex (men/women)	13/17	163/96	<0.001	33/26	38/22	40/21	41/21	0.642
Age (years)	40.5 ± 8.7	53.7 ± 8.0	<0.001	52.9 ± 8.5	54.2 ± 7.2	53.1 ± 8.6	54.4 ± 7.2	0.650
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 2.7	32.1 ± 4.2	<0.001	32.4 ± 4.6	32.1 ± 4.3	31.6 ± 3.7	32.0 ± 4.2	0.751
Waist perimeter (cm)	75.1 ± 8.0	103.1 ± 11.1	<0.001	102.9 ± 10.6	104.1 ± 12.4	101.2 ± 11.0	104.1 ± 10.6	0.449
Rest SBP (mmHg)	114.1 ± 6.7	136.5 ± 12.6	<0.001	138.5 ± 14.0	135.4 ± 11.5	134.8 ± 11.8	137.2 ± 13.3	0.353
Rest DBP (mmHg)	68.3 ± 7.2	78.2 ± 8.4	<0.001	78.2 ± 8.8	76.7 ± 8.0	78.8 ± 7.9	79.0 ± 8.2	0.392
HR _{rest} (bpm)	58.2 ± 6.9	71.2 ± 10.1	<0.001	70.4 ± 9.2	72.9 ± 10.7	70.3 ± 9.9	72.1 ± 11.1	0.396
HR _{peak} (bpm)	178.7 ± 9.7	154.5 ± 16.8	<0.001	150.2 ± 17.6	154.9 ± 16.5	156.2 ± 15.7	158.3 ± 15.7	0.052
HR _{rec} (bpm)	35.3 ± 11.1	26.8 ± 10.9	<0.001	26.0 ± 8.8	27.5 ± 11.7	27.3 ± 12.6	26.2 ± 10.6	0.814
VO _{2peak} (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	48.1 ± 9.0	22.6 ± 5.5	<0.001	22.1 ± 5.5	22.0 ± 5.2	22.7 ± 4.8	22.7 ± 5.4	0.816
Concomitant diseases								
DM (%)				3.5	6.7	4.9	8.1	0.732
Smoking (%)				4.2	9.9	18.7	9.4	0.076
Antihypertensive medication								
Medication (%)				87.9	91.7	83.6	88.7	0.594
Number antihypertensive drugs				1.6 ± 1.0	1.8 ± 1.2	1.5 ± 1.1	1.6 ± 1.1	0.492
Beta-blockers (%)				10.5	8.3	6.6	4.8	0.678
ACEI (%)				43.9	38.3	42.6	27.4	0.229
ARB (%)				45.6	43.3	29.5	50.0	0.119
Calcium channel blocker (%)				7.0	20	13.1	14.5	0.242
Diuretic (%)				36.8	43.3	41.0	35.5	0.801
Other antihypertensive drugs (%)				3.9	5.3	3.3	5.8	0.617

Values are mean ± SD, percentage (%) or number. Blood pressure (BP) values show the mean BP calculated by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. $P < 0.05$

HTN hypertension, AC attention control group, HV high volume, LV low volume, MICT moderate-intensity continuous training group, HIIT high-intensity interval training group, BMI body mass index, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HR_{rest} resting heart rate, HR_{peak} peak heart rate, HR_{rec} difference between HR_{peak} and HR after recovery's first minute, VO_{2peak} peak oxygen uptake, DM diabetes mellitus, ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB angiotensin II receptor blockers

Table 2 Heart rate and blood pressure responses before and after 16 weeks intervention.

	AC (N = 52)	HV-MICT (N = 59)	HV-HIIT (N = 60)	LV-HIIT (N = 60)	P value AC vs. ExT	P value intergroups	F value	Effect size
Rest								
HR_{rest} (bpm)								
T0	70.1 ± 9.2	72.8 ± 10.1	69.9 ± 10.3	72.3 ± 11.3				
T1	66.3 ± 8.8*	67.4 ± 9.1*	63.6 ± 8.3*	66.1 ± 10.7*	0.054	0.331	1.148	0.016
Global SBP (mmHg)								
T0	138.6 ± 13.9	135.0 ± 11.4	134.5 ± 11.9	136.9 ± 13.5				
T1	133.7 ± 14.5*	130.2 ± 10.4*	130.3 ± 11.3*	130.5 ± 11.7*	0.905	0.777	0.366	0.005
Global DBP (mmHg)								
T0	78.5 ± 8.1	76.2 ± 7.9	78.5 ± 8.0	79.1 ± 8.3				
T1	75.5 ± 8.9*	73.6 ± 7.8*	74.5 ± 7.0*	75.4 ± 7.7*	0.661	0.700	0.475	0.007
Submaximal								
HR_{submax} (bpm)								
T0	121.6 ± 16.8	126.8 ± 18.5	123.7 ± 23.0	123.2 ± 16.8				
T1	115.3 ± 15.5*	116.5 ± 17.9*	110.9 ± 13.3*	114.6 ± 16.8*	0.109	0.239	1.418	0.019
SBP (mmHg)								
T0	178.9 ± 35.8	182.8 ± 34.9	177.8 ± 23.3	173.6 ± 24.3				
T1	169.8 ± 25.3	164.7 ± 30.4*	158.5 ± 23.1*	155.0 ± 25.0*	0.048	0.395	0.997	0.014
DBP (mmHg)								
T0	96.0 ± 13.6	97.8 ± 15.2	99.6 ± 15.6	97.6 ± 14.7				
T1	92.1 ± 12.9*	90.1 ± 15.2*	87.0 ± 12.2**	88.9 ± 11.9*	0.004	0.027	3.106	0.042
Peak								
HR_{peak} (bpm)								
T0	151.5 ± 17.7	155.0 ± 16.8	155.7 ± 16.0	157.6 ± 15.7				
T1	152.5 ± 15.6	157.0 ± 16.4	157.4 ± 13.0	158.7 ± 13.0	0.748	0.978	0.067	0.001
SBP (mmHg)								
T0	218.5 ± 25.6	214.8 ± 27.9	207.3 ± 27.6	209.5 ± 26.1				
T1	216.7 ± 21.8	210.0 ± 28.0	205.9 ± 26.1	208.3 ± 23.4	0.425	0.722	0.444	0.006
DBP (mmHg)								
T0	102.1 ± 24.1	99.9 ± 15.0	100.9 ± 14.7	102.0 ± 16.6				
T1	98.6 ± 17.4	99.1 ± 14.7	95.1 ± 14.5*	99.0 ± 17.3	0.930	0.574	0.666	0.009
VO_{2peak} (mL kg⁻¹ min⁻¹)								
T0	22.3 ± 5.6	22.0 ± 5.2	22.7 ± 4.9	22.7 ± 5.3				
T1	22.8 ± 8.0	24.3 ± 8.8*	28.1 ± 9.7**	26.7 ± 11.3*	0.014	0.046	2.708	0.036
Recovery								
HRR (bpm)								
T0	80.2 ± 20.3	81.6 ± 16.8	85.8 ± 16.5	85.6 ± 17.6				
T1	79.9 ± 27.8	92.6 ± 28.2*	93.4 ± 34.1	92.2 ± 20.5*	0.030	0.274	1.304	0.017
HR_{rec1} (bpm)								
T0	125.5 ± 20.2	127.8 ± 19.4	128.6 ± 19.7	131.6 ± 17.1				
T1	126.8 ± 15.7	130.1 ± 20.6	129.2 ± 15.9	129.0 ± 15.9	0.608	0.353	1.092	0.015
HR_{rec} (bpm)								
T0	26.3 ± 8.3	27.0 ± 11.2	27.2 ± 12.7	25.9 ± 10.6				
T1	26.2 ± 17.3	26.5 ± 10.7	26.8 ± 11.7	29.3 ± 9.3*	0.698	0.350	1.099	0.014
SBP_{rec3} (mmHg)								
T0	155.4 ± 24.7	154.3 ± 20.1	147.0 ± 23.6	152.7 ± 22.4				
T1	150.5 ± 22.1	147.1 ± 28.1	141.3 ± 22.1	142.3 ± 18.7*	0.829	0.771	0.375	0.005

Table 2 (continued)

	AC (N = 52)	HV-MICT (N = 59)	HV-HIIT (N = 60)	LV-HIIT (N = 60)	P value AC vs. ExT	P value intergroups	F value	Effect size
DBP _{rec3} (mmHg)								
T0	85.7 ± 12.8	84.3 ± 10.6	88.7 ± 10.7	86.1 ± 12.7				
T1	82.6 ± 11.9	79.4 ± 12.4*	79.1 ± 10.7**	81.6 ± 10.9*	0.141	0.039	2.833	0.039

Mean ± SD

HRR heart rate reserve (peak HR-rest HR), *HR_{rec1}* heart rate after recovery's first minute, *HR_{rec}* difference between HR_{peak} and HR_{rec1}, *SBP* systolic blood pressure, *DBP* diastolic blood pressure, *VO_{2peak}* peak oxygen uptake, *AC* attention control group, *ExT* exercise training group, *HV* high volume, *LV* low volume, *MICT* moderate-intensity continuous training group, *HIIT* high-intensity interval training group

**P* value < 0.05 from T0

***P* value < 0.05 from the AC

The lower VO_{2peak} seen in HTN group compared with HEALTHY group ($22.6 \pm 5.5 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ vs. $48.1 \pm 9.0 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, Table 1) [19] at baseline may be the result of both reduced peak cardiac output, secondary to impaired resting, peak and reserve HR, or arterialvenous oxygen content difference, secondary to an impaired sympatholysis with high BP values [2, 20]. These alterations are presented as a result of sustained sympathoexcitation and reduced vagal activity, which explains the likely association of HR and HTN, facilitating further body fat gain and progression of associated co-morbidities [20, 21]. Therefore, autonomic modulation through diet (caloric restriction) and aerobic exercise is currently the recommended approach [8]. Findings from the current study support this as we report a decrease in resting (AC = -5.4%, HV-MICT = -7.4%, HV-HIIT = -9%, and LV-HIIT = -8.6%) and submaximal HR (AC = -5.2%, HV-MICT = -8.1%, HV-HIIT = -10.3%, and LV-HIIT = -7.0%). Further, it was found an average net reduction of 5 mmHg in resting SBP and 3–4 mmHg in resting DBP, with no between-group differences. Although one session of HIIT seems to promote a greater postexercise hypotension compared with isocaloric MICT [22], in the present study long-term physical activity and ExT improved cardiovascular autonomic function by shifting the balance toward vagal dominance and decreased sympathetic activity, independent of FITT principle (i.e., frequency, intensity, time, type of exercise). Thus, the diet intervention along with hypertensive medication in the study population might have induced a similar effect regardless of physical activity program (unsupervised or supervised). Hence, it could be suggested that ExT provided no additional benefit to cardiovascular health than caloric restriction in lowering HR and BP [23]. However, consistent with previous studies [12, 24], the lower submaximal SBP and DBP, and higher VO_{2peak} and HRR found in the supervised ExT groups (Table 2) highlights the additional beneficial effects of supervised ExT. Adding to that, although peak HR remained unchanged in the present study, the higher VO_{2peak} and HRR together with a lower

submaximal HR and a reduction in resting HR are independent risk factors for the reduction of coronary heart disease and cardiovascular disease morbidity and mortality [25]. Further, previous studies have shown that a higher CRF is associated with lower SBP responses during submaximal exercise in hypertensive population, leading to an important reduction in the risk of left ventricular hypertrophy [26]. Thus, a lower ambulatory and exercise BP, secondary to aerobic ExT, is driven by a reduction in systemic vascular resistance and is included as a behavioral intervention, since even the smallest reduction (1 mmHg) in SBP is associated with lower cardiovascular risk [27]. The underlying mechanisms suggested to be responsible for the aforementioned benefits of ExT have previously been explored [2], i.e., a decrease of the enhanced exercise pressor reflex, including mechano- and metaboreflex, and an improvement of the impaired functional sympatholysis, leading to a greater muscle blood flow to the active muscles during exercise and normal cardiovascular response. Therefore, although in the present study the autonomic function was nondirectly assessed, the changes observed in HR and BP could be considered the mirror of an improved autonomic function taking into account that in HTN the parasympathetic impairment is not only related to the heart or cardiovascular system, but also to all parasympathetically dependent functions [1].

An increased BPV may carry some additional risk for higher incidence and faster progression of cardiovascular disease [28]. Previous literature has suggested that BPV is highly related to 24-h mean BP (quantified as the SD of the 24-h, day and night mean values) and is found to be an independent predictor of the incidence of cardiovascular events [4]. In the present study (Table 3) all groups significantly decreased day- and nighttime SBP and DBP. However, after the intervention visit-to-visit long-term BPV (expressed as CV, Table 3) was not significantly changed which is similar to previous studies [13]. Previously, it has been observed that in individuals with an SD of daytime SBP lower than 16 mmHg, the rate of cardiovascular

Table 3 Changes of ambulatory blood pressure and blood pressure variability after 16 weeks intervention period.

	AC (N = 52)	HV-MICT (N = 59)	HV-HIIT (N = 60)	LV-HIIT (N = 60)	P value AC vs. ExT	P value intergroups	F value	Size effect
Daytime SBP (mmHg)								
T0	141.9 ± 14.0	138.0 ± 11.6	138.4 ± 12.1	140.3 ± 14.0				
T1	137.1 ± 14.4*	133.2 ± 11.0*	133.0 ± 11.2*	134.1 ± 12.0*	0.589	0.921	0.163	0.002
Daytime DBP (mmHg)								
T0	81.3 ± 8.6	78.7 ± 8.4	82.0 ± 7.9	81.8 ± 9.0				
T1	78.1 ± 9.3*	76.2 ± 8.5*	77.2 ± 7.0*	78.1 ± 8.0*	0.701	0.431	0.922	0.013
Nighttime SBP (mmHg)								
T0	127.9 ± 17.9	123.5 ± 13.6	121.8 ± 14.8	122.9 ± 15.2				
T1	121.8 ± 18.0*	118.4 ± 13.5*	118.5 ± 15.2*	116.6 ± 13.9*	0.766	0.507	0.678	0.007
Nighttime DBP (mmHg)								
T0	68.4 ± 8.8	66.6 ± 8.5	68.5 ± 7.2	67.7 ± 8.2				
T1	65.3 ± 9.3*	62.4 ± 7.2*	65.7 ± 7.1*	63.3 ± 11.2*	0.553	0.700	0.475	0.007
CV of global SBP (%)								
T0	10.4 ± 2.8	10.6 ± 2.0	10.6 ± 2.6	11.1 ± 2.6				
T1	10.8 ± 2.8	10.3 ± 2.5	10.4 ± 2.5	10.7 ± 2.1	0.098	0.450	0.884	0.012
CV of global DBP (%)								
T0	14.0 ± 3.3	14.4 ± 2.5	13.8 ± 3.0	14.3 ± 3.1				
T1	14.1 ± 3.7	14.1 ± 3.3	13.3 ± 3.1	13.6 ± 2.9	0.277	0.723	0.442	0.006
CV of daytime SBP (%)								
T0	8.8 ± 2.2	9.1 ± 1.9	8.8 ± 2.4	9.2 ± 2.5				
T1	9.0 ± 2.5	8.6 ± 2.8	9.0 ± 2.3	8.8 ± 2.0	0.283	0.317	1.182	0.016
CV of daytime DBP (%)								
T0	11.1 ± 3.4	12.1 ± 2.9	11.0 ± 3.0	11.4 ± 3.6				
T1	11.7 ± 3.4	11.4 ± 3.5	11.1 ± 3.0	10.7 ± 3.0	0.023	0.072	2.364	0.032
CV of nighttime SBP (%)								
T0	10.1 ± 3.9	10.5 ± 6.8	9.1 ± 3.6	10.1 ± 4.0				
T1	9.6 ± 3.4	10.2 ± 5.4	9.0 ± 4.0	9.9 ± 3.4	0.733	0.974	0.073	0.001
CV of nighttime DBP (%)								
T0	14.1 ± 5.6	13.1 ± 5.6	12.8 ± 5.1	13.9 ± 5.9				
T1	13.1 ± 4.5	12.9 ± 5.4	12.5 ± 4.7	13.6 ± 4.9	0.395	0.854	0.261	0.004

Mean ± SD

SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, CV coefficient of variation, AC attention control group, ExT exercise training group, HV high volume, LV low volume, MICT moderate-intensity continuous training group, HIIT high-intensity interval training group

*P value < 0.05 from T0

mortality was significantly less than in those with an SD equal to or above 16 mmHg [29]. In the current study, following the 16-week intervention, the SD was less than 16 mmHg in all ExT groups, but not in AC group's nocturnal SBP. As such, it seems likely that the current 16-week intervention decreases the development of cardiovascular risk events. Further, daytime DBP showed lower values in ExT groups compared with AC group, further suggesting positive cardiovascular benefits to all ExT groups. The exact reasons for the lack of effect of ExT on BPV remain elusive [13]. Previous reports have highlighted that the level of the 24 h BP and not BPV should remain the primary BP-related risk factor to account for in clinical practice [30].

All the aforementioned results and discussion confirm that ExT *pari passu* improves hemodynamics and autonomic responses in overweight/obese and hypertensive population, irrespective of intensity and volume. The

current study adds further evidence to the argument that LV-HIIT (twice a week) is an efficient ExT alternative for this population due to: (1) time efficiency (less time to get similar results) [14, 31], and (2) lower stress of autonomic modulation [31]. These findings are relevant for both practitioners and clinicians alike.

Study limitations

Despite the novelty of our results providing clear evidence for the benefits of aerobic exercise on hemodynamics and cardiac autonomic modulation in overweight/obese population with HTN, we should acknowledge a few limitations of our study. First, physical activity performed by participants in the AC group could not be controlled. Second, other BPV quantifying methods, such as the calculation of the "residual BPV" or the average of the absolute differences between consecutive measurements (i.e., "average

real variability”) have been proposed by other authors [3], and the comparability between results obtained in by different techniques is limited.

Summary

What is known about topic

- Hypertension is associated with an inappropriate activation of the sympathetic and reduction of the parasympathetic divisions at rest and in response to exercise.
- Regular aerobic exercise training is an excellent nonpharmacological treatment against hypertension-caused disturbances.

What this study adds

- Supervised aerobic physical activity and healthy diet may have produced a significant improvement in the autonomic nervous system functioning (reducing heart rate and blood pressure).
- Low-volume-HIIT exercise training combined with a hypocaloric diet should be considered as a time efficient and safe mechanism for reducing the cardiovascular risk in hypertensive individuals.
- The better improvements seen when the exercise training was individually designed and supervised in overweight/obese individuals with hypertension empowers the existing professional exercise recommendations.

Acknowledgements Our special thanks to G. Rodrigo Aispuru, the medical doctor who has taken part in this project with medical assessment. Also thanks to the Department of Physical Education and Sport and Faculty of Physical Education and Sport-Physical Activity and Sport Sciences Section (University of the Basque Country, UPV/EHU) for believing in our project and providing the material and facilities to carry it out. Also thanks to Exercycle S.L. (BH Fitness Company) for the machines donated to conduct the exercise intervention. Last but not least to all undergraduate and postgraduate students who collaborated in this project (2011–2017 academic years).

Funding This work was supported by the University of the Basque Country (EHU14/08, PPGA18/15) and the Government of the Basque Country supported PC, AMAB, and IGA with predoctoral grants.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher’s note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

1. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114:1804–14.
2. Mitchell JH. Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: contribution of neural factors. *Am J Physiol-Regulatory, Integr Comp Physiol*. 2017;312:R851–63.
3. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension*. 2012;60:369–77.
4. Mancia G. Short-and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*. 2012;60:512–7.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
6. Halliwill JR, Buck TM, Laceywell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol*. 2013;98:7–18.
7. Caminiti G, Mancuso A, Raposo AF, Fossati C, Selli S, Volterrani M. Different exercise modalities exert opposite acute effects on short-term blood pressure variability in male patients with hypertension. *Eur J Preventive Cardiol*. 2019;26:1028–31. 2047487318819529.
8. Cuspidi C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Treatment of hypertension: the ESH/ESC guidelines recommendations. *Pharm Res*. 2018;128:315–21.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127–248.
10. Anuniação PG, Polito MD. A review on post-exercise hypotension in hypertensive individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96:425–6.
11. Cardoso CG Jr, Gomides RS, Queiroz AC, Pinto LG, da Silveira Lobo F, Tinucci T, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics*. 2010;65:317–25.
12. Edwards KM, Wilson KL, Sadja J, Ziegler MG, Mills PJ. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure. *Acta Physiologica*. 2011;203:343–50.
13. Pagonas N, Dimeo F, Bauer F, Seibert F, Kiziler F, Zidek W, et al. The impact of aerobic exercise on blood pressure variability. *J Hum Hypertens*. 2014;28:367–71.
14. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Martinez-Aguirre-Betolaza A, Perez-Asenjo J, Aispuru GR, Fryer SM, et al. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:343–53.
15. Maldonado-Martín S, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru G, Illera-Villas M, Jurio-Iriarte B. Effects of different aerobic exercise programs with nutritional intervention in primary hypertensive and overweight/obese adults: EXERDIET-HTA controlled trial. *J Clin Trials*. 2016;6:2167–0870.1000252.
16. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:143–55.

17. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:442–67.
18. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:16–22.
19. Kaminsky LA, Imboden MT, Arena R, Myers J. Reference standards for cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing using cycle ergometry: Data From the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND) Registry. *Mayo Clin Proc.* 2017;92, 228-33.
20. Prasad VK, Hand GA, Sui X, Shrestha D, Lee DC, Lavie CJ, et al. Association of exercise heart rate response and incidence of hypertension in men. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1101–7.
21. Carnagarin R, Gregory C, Azzam O, Hillis GS, Schultz C, Watts GF, et al. The role of sympatho-inhibition in combination treatment of obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:99.
22. Pimenta FC, Montrezol FT, Dourado VZ, da Silva LFM, Borba GA, de Oliveira Vieira W, et al. High-intensity interval exercise promotes post-exercise hypotension of greater magnitude compared to moderate-intensity continuous exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119:1235–43.
23. Nicoll R, Henein M. Caloric restriction and its effect on blood pressure, heart rate variability and arterial stiffness and dilatation: a review of the evidence. *Int J Mol Sci.* 2018;19:751.
24. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin P, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med.* 2010;170:126–35.
25. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:151–60.
26. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension.* 2007;49:55–61.
27. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:135.
28. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:229–42.
29. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension.* 2008;52:1045–50.
30. Asayama K, Schutte R, Li Y, Hansen TW, Staessen JA. Blood pressure variability in risk stratification: What does it add? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014;41:1–8.
31. Castrillón CIM, Miranda RAT, Cabral-Santos C, Vanzella LM, Rodrigues B, Vanderlei LCM, et al. High-intensity intermittent exercise and autonomic modulation: effects of different volume sessions. *Int J Sports Med.* 2017;38:468–72.

8.4. Anexo 4: Publicaciones durante el periodo de la beca predoctoral

En revistas científicas internacionales

- Tous-Espelosín M, Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, Maldonado-Martín S. Impact on Health-Related Quality of Life after Different Aerobic Exercise Programs in Physically Inactive Adults with Overweight/Obesity and Primary Hypertension: Data from the EXERDIET-HTA Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9349. doi:10.3390/ijerph17249349.
- Tous-Espelosin M, de Azua SR, Iriarte-Yoller N, MartinezAguirre-Betolaza A, Sanchez PM, Corres P, Arratibel-Imaz I, Sampedro A, Peña J, Maldonado-Martín S. Clinical, physical, physiological, and cardiovascular risk patterns of adults with schizophrenia: CORTEX-SP study: Characterization of adults with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2020;113580. doi:10.1016/j.psychres.2020.113580.
- Martinez Aguirre-Betolaza A, Mujika I, Loprinzi P, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Maldonado-Martín S. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Sleep Quality in Adults with Primary Hypertension and Obesity before and after an Aerobic Exercise Program: EXERDIET-HTA Study. *Life (Basel)*. 2020;10(8):153. doi:10.3390/life10080153.
- Maldonado-Martín S, Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, Dominguez-martinez S, Saracho R, Jurio-Iriarte B, Tous-Espelosín M, Brubaker PH. Sex Differences In Leptin And Cardiometabolic Profile After Exercise Intervention In Obese And Hypertensive Adults: 1228 Board# 354 May 27 1: 30 PM-3: 00 PM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2020;52(7S), 328.
- Corres P, Fryer SM, Aguirre-Betolaza AM, Gorostegi-Anduaga I, Arratibel-Imaz I, Pérez-Asenjo J, Francisco-Terreros S, Saracho R, Maldonado-Martín S. A Metabolically Healthy Profile Is a Transient Stage When Exercise and Diet Are Not Supervised: Long-Term Effects in the EXERDIET-HTA Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2830. doi:10.3390/ijerph17082830.
- MartinezAguirre-Betolaza A, Mujika I, Fryer SM, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Arratibel-Imaz I, Pérez-Asenjo J, Maldonado-Martín S. Effects of different aerobic exercise programs on cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: data from EXERDIET-HTA randomized trial. *J Hum Hypertens*. 2020;34(10):709-718. doi:10.1038/s41371-020-0298-4.
- Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, Fryer SM, Gorostegi-Anduaga I, Arratibel-Imaz I, Aispuru GR, Maldonado-Martín S. Long-Term Effects in the EXERDIET-HTA Study: Supervised Exercise

Training vs. Physical Activity Advice. *Res Q Exerc Sport*. 2020;91(2):209-218. doi:10.1080/02701367.2019.1656794.

- MartínezAguirre-Betolaza A, Maldonado-Martín S, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru GR, Mujika I. Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension: data from the EXERDIET-HTA study. *Sleep Breath*. 2019;23(4):1265-1273. doi:10.1007/s11325-019-01813-7.
- Corres P, Maldonado-Martín S, Gorostegi-Anduaga I, Fryer SM, Jurio-Iriarte B, MartínezAguirre-Betolaza A, Arratibel-Imaz I, Francisco-Terreros S, Pérez-Asenjo J. Is cardiorespiratory fitness independently associated with the biochemical profile in overweight/obese adults with primary hypertension? The EXERDIET-HTA study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(7-8):613-620. doi:10.1080/00365513.2018.15312.
- Gorostegi-Anduaga I, Maldonado-Martín S, MartínezAguirre-Betolaza A, Corres P, Romarateabala E, Whittaker AC, Francisco-Terreros S, Pérez-Asenjo J. Effects on Cardiovascular Risk Scores and Vascular Age After Aerobic Exercise and Nutritional Intervention in Sedentary and Overweight/Obese Adults with Primary Hypertension: The EXERDIET-HTA Randomized Trial Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(4):361-368. doi:10.1007/s40292-018-0281-0.
- Jurio-Iriarte B, Brubaker PH, Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Martínez Aguirre-Betolaza A, Maldonado-Martin S. Validity of the modified shuttle walk test to assess cardiorespiratory fitness after exercise intervention in overweight/obese adults with primary hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(4):336-341. doi:10.1080/10641963.2018.1481423.
- Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartínezAguirre-Betolaza A, Pérez-Asenjo J, Aispuru RG, Fryer SM, Maldonado-Martín S. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):343-353. doi:10.1177/2047487317749956.
- Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Jurio-Iriarte B, Martínez-Aguirre A, Pérez-Asenjo J, Aispuru GR, Arenaza L, Romarateabala E, Arratibel-Imaz I, Mujika I, Francisco-Terreros S, Maldonado-Martín S. Clinical, physical, physiological, and dietary patterns of obese and sedentary adults with primary hypertension characterized by sex and cardiorespiratory fitness: EXERDIET-HTA study. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(2):141-149. doi:10.1080/10641963.2017.1346111.

Comunicaciones presentadas en congresos

- Maldonado-Martin S, Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, Domínguez-Martínez S, Saracho R, Jurio-Iriarte B, Tous-espelosín M, Brubaker PH. Sex differences in leptin and cardiometabolic profile after exercise intervention in obese and hypertensive adults. American College of Sports Medicine (ACSM). 26-30 mayo de 2020. San Francisco, EEUU.
- Tous-Espelosin M, Iriarte N, Martinezaguirre-Betolaza A, Corres P, Arratibel-Imaz I, Sanchez P, Ortiz De Zarate A, Elizagarate E, Pavon C, Hervella I, Ojeda N, Sampedro A, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Maldonado-Martin S. Cardiovascular risk and vascular age in adults with schizophrenia compared to a healthy population according to physical, physiological, biochemical parameters: data from CORTEX-SP study. ESC Preventive Cardiology. Abril de 2020, Málaga, España.
- Corres P, Martinezaguirre-Betolaza A, Gorostegi-Anduaga I, Arratibel-Imaz I, Perez-Asenjo J, Maldonado-Martin S. Supervised exercise training vs. physical activity advice in overweight/obese adults with primary hypertension: long-term effects on lipid and glycemic profile in the EXERDIET-HTA study. ESC Preventive Cardiology. 2-4 de abril de 2020. Málaga, España.
- Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Martinezaguirre-Betolaza A, Perez-Asenjo J, Jurio-Iriarte B, Maldonado-Martin S. Association between body composition, cardiorespiratory fitness and dietary patterns in overweight/obese adults with primary hypertension: data from the EXERDIET-HTA study. ESC Preventive Cardiology. 2-4 de abril de 2020. Málaga, España.
- Martinezaguirre-Betolaza A, Mujika I, Fryer SM, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Perez-Asenjo J, Maldonado-Martin S. Different aerobic exercise programs pari passu affect cardiac autonomic modulation and hemodynamics in hypertension: data from EXERDIET-HTA study. ESC Preventive Cardiology. 2-4 de abril de 2020. Málaga, España.
- Iriarte-Yoller N, Tous-Espelosin M, Hervella I, Sampedro A, Maldonado-Martín S, Pavón C, MartinezAguirre-Betolaza A, García G, Corres P, Elizagárate E, Ojeda N, Ortiz de Zárata A, Arratibel I, García-Marchena J.A, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Sánchez P. Physical, physiological and biochemical parameters of adults with schizophrenia: data from cognitive rehabilitation and training with exercise for schizophrenia study. 32nd ECNP Congress. 7-10 septiembre de 2019. Copenhague, Dinamarca.
- Pavón C, Iriarte N, Hervella I, Elizagárate E, García G, Ortiz de Zárata A, García JA, Tous-Espelosin M, Sampedro A, Maldonado-Martín S, Ojeda N, MartínezAguirre-Betolaza A, Corres C, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Sánchez P. Resultados psicopatológicos, físicos, fisiológicos y analíticos

preliminares del estudio CORTEX-SP (COgnitive Rehabilitation and Training with EXercise for SchizoPhrenia). XXII Congreso Nacional de Psiquiatría. 26-28 de septiembre de 2019. Bilbao, España.

- MatinezAguirre-Betolaza A, Maldonado-Martin S. Evaluation of the level of physical activity, sedentary lifestyle and quality of sleep and its association with cardiovascular risk factors before and after different aerobic exercise programs in overweight/obese hypertensive adults. II Jornadas Doctorales UPV/EHU. 3 de julio de 2019. Bilbao, España.
- Paterson C, Stone K, Stoner L, Credeur, D, Martinez Aguirre-Betolaza A, Festa J, Brown M, Parker J, Fryer S. Investigating the Effect of a High Fat Meal Combined with Prolonged Sitting on Executive Function: A Pilot Study. American College of Sports Medicine (ACSM). 28 mayo-1 junio de 2019. Orlando, EEUU.
- Fryer S, Stone K, Paterson C, Brown M, Martinez Aguirre-Betolaza A, Credeur D, Faulkner J, Zieff G, Kelsch E, Burnet K & Stoner L. Impact of a high fat meal combined with prolonged sitting on central and peripheral arterial stiffness: A pilot study. American College of Sports Medicine (ACSM). 28 mayo-1 junio de 2019. Orlando, EEUU.
- Tous-Espelosin M, Iriarte N, Maldonado-Martín S, Hervella I, Sampedro A, MartinezAguirre-Betolaza A, Corres P, Pavón C, García G, Elizagarate E, Peña J, Ojeda N, Ibarretxe-Bilbao N, Ortiz de Zárate A, García Marchena JA, Sánchez P. COgnitive Rehabilitation and Training with EXercise for SchizoPhrenia (CORTEX-SP): Psychopathological and physical preliminary baseline outcomes. European Congress of Psychiatry (EPA). 6-9 de abril de 2019. Varsovia, Polonia.
- Iriarte N, Tous-Espelosin M, Hervella I, Sampedro A, Maldonado-Martín S, Pavón C, MartinezAguirre-Betolaza A, García G, Corres P, Elizagarate E, Ojeda N, García-Marchena JA, Ortiz de Zárate A, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Sánchez P. COgnitive Remediation and Training with EXercise for SchizoPhrenia: CORTEX-SP study, a clinical trial. European Congress of Psychiatry (EPA). 6-9 de abril de 2019. Varsovia, Polonia.
- Maldonado-Martin S, Gorostegi-Anduaga I, MartinezAguirre-Betolaza A, Corres P, Jurio-Iriarte B, Perez-Asenjo J. Cardiovascular risk scores and vascular age after aerobic exercise and nutritional intervention in overweight/obese pre and post-menopausal women with primary hypertension: data from the EXERDIET-HTA study. EuroPrevent: European Congress on Preventive Cardiology. 11-13 de abril de 2019. Lisboa, Portugal.
- Iriarte-Yoller N, García-Alonso G, Pavón-Navajas C, Sánchez-Gómez PM, Tous-Espelosin M, Maldonado-Martín S, MartínezAguirre-Betolaza A, Corres P, Elizagárate-Zabala E. Rehabilitación

cognitiva y ejercicio físico intensivo en esquizofrenia. XXI Congreso Nacional de Psiquiatría. 18-20 de octubre de 2018. Granada, España.

- MartínezAguirre-Betolaza A, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Estevanez L, Aispuru RG, Romaratezabala E, Maldonado-Martín S. Efectos de diferentes programas de ejercicio físico aeróbico en las respuestas cronotrópicas en personas adultas con hipertensión arterial primaria y sobrepeso u obesidad: Estudio EXERDIET-HTA. Simposio EXERNET. Investigación en Ejercicio, Salud y Bienestar: "Exercise is Medicine". 19-20 de octubre de 2018. Pamplona, España.
- Gorostegi-Anduaga I, MartínezAguirre-Betolaza A, Corres P, Francisco-Terreros S, Pérez-Asenjo J, Aispuru RG, Maldonado-Martín S. Efectos del ejercicio físico aeróbico con intervención nutricional en la puntuación de riesgo cardiovascular y edad vascular, en personas con sobrepeso u obesidad e hipertensión primaria. Estudio EXERDIET-HTA. Simposio EXERNET. Investigación en Ejercicio, Salud y Bienestar: "Exercise is Medicine". 19-20 de octubre de 2018. Pamplona, España.
- Corres P, Gorostegi-Anduaga I, MartínezAguirre-Betolaza A, Maqueda-Moro A, Pérez-Asenjo J, Arratibel-Imaz I, Francisco-Terreros S, Maldonado-Martín S. Efectos de un programa de dieta y ejercicio físico aeróbico en el perfil bioquímico en personas con hipertensión primaria y sobrepeso u obesidad: Estudio EXERDIET-HTA. Simposio EXERNET. Investigación en Ejercicio, Salud y Bienestar: "Exercise is Medicine". 19-20 de octubre de 2018. Pamplona, España.
- Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartínezAguirre-Betolaza A, Pérez-Asenjo J, Aispuru RG, Fryer SM, Romaratezabala E, Maldonado-Martín S. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. EuroPrevent: European Congress on Preventive Cardiology – A lifelong endeavour. 19-21 de abril de 2018. Ljubljana, Eslovenia.
- Corres C, Gorostegi-Anduaga I, Fryer SM, Jurio-Iriarte B, MartínezAguirre-Betolaza A, Arratibel-Imaz I, Pérez-Asenjo J, Maldonado-Martín S. Is cardiorespiratory fitness independently associated with biochemical profile in overweight/obese adults with primary hypertension? EXERDIET-HTA study. EuroPrevent: European Congress on Preventive Cardiology – A lifelong endeavour. 19-21 de abril de 2018. Ljubljana, Eslovenia.
- Jurio-Iriarte B, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru GR, Corres P, Perez-Asenjo J, Martinez-Aguirre A, Brubaker PH, Maldonado-Martin S. Association between modified shuttle walk test and cardiorespiratory fitness in overweight/obese adults with primary hypertension: EXERDIET-HTA

study. EuroPrevent: European Congress on Preventive Cardiology – Innovations in preventive cardiology. 19-21 de abril de 2017. Málaga, España.

- Maldonado-Martin S, Gorostegi-Anduaga I, Aispuru GR, Corres P, Jurio-Iriarte B, Martinez-Aguirre A, Fryer SM, Mujika I, Perez-Asenjo J. Association of nocturnal blood pressure dipping with cardiorespiratory fitness and body mass index in overweight/obese adults with primary hypertension: EXERDIET-HTA study. EuroPrevent: European Congress on Preventive Cardiology – Innovations in preventive cardiology. 19-21 de abril de 2017. Málaga, España.
- Gorostegi-Anduaga I, Aispuru GR, Corres P, Perez-Asenjo J, Martinez-Aguirre A, Jurio-Iriarte B, Maldonado-Martin S. Assessment of cardiovascular risk and vascular age in overweight/obese adults with primary hypertension: EXERDIET-HTA study. EuroPrevent: European Congress on Preventive Cardiology – Innovations in preventive cardiology. 19-21 de abril de 2017. Málaga, España.
- Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Martinez-Aguirre A, Pérez-Asenjo J, Aispuru RG, Maldonado-Martín S. Asociación entre la capacidad cardiorrespiratoria y la calidad de vida antes y después de diferentes programas de ejercicio físico aeróbico con intervención nutricional en personas con sobrepeso/obesidad e hipertensión primaria: Estudio EXERDIET-HTA. Simposio EXERNET. Investigación en Ejercicio, Salud y Bienestar: “Exercise is Medicine”. 14-15 de octubre de 2016. Cádiz, España
- Martinez-Aguirre A, Corres P, Gorostegi-Anduaga I, Pérez-Asenjo J, Aispuru RG, Maldonado-Martín S. Análisis de la calidad de sueño mediante acelerometría en personas con hipertensión primaria y sobrepeso u obesidad: Estudio EXERDIET-HTA. Simposio EXERNET. Investigación en Ejercicio, Salud y Bienestar: “Exercise is Medicine”. 14-15 de octubre de 2016. Cádiz, España.

