

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Δείκτες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης κατά την οξεία έντονη άσκηση σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση*§

Ε. Γαβριηλάκη
Ε. Γκαλιαγκούση
Ν. Παπαδόπουλος
Α. Τριανταφύλλου
Π. Ανυφαντή
Κ. Πετίδης
Μ. Δούμας
Χ. Ζαμπούλης
Σ. Δούμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση συμμετέχει στην πρόκληση οξέων καρδιακών συμβαμάτων μετά οξεία έντονη άσκηση.

Σκοπός: Σκοπός είναι να διερευνηθεί ο βαθμός της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης κατά την οξεία άσκηση σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση χωρίς θεραπεία (ΥΧΘ) και υγιείς νορμοτασικούς εθελοντές (ΝΤ) και η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στο φαινόμενο αυτό.

Υλικό και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 15 ΝΤ και 30 διαδοχικοί ΥΧΘ, 17 από τους οποίους επανεξετάστηκαν μετά από 3-μηνη μονοθεραπεία με ανταγωνιστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ). Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης. Οι δείκτες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης, συσσωματώματα αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων (ΜΡΑ) και αιμοπεταλιακή Ρ-σελεκτίνη, προσδιορίστηκαν με κυτταρομετρία ροής προ της άσκησης, στη μέγιστη άσκηση και 10, 30 και 90 λεπτά αργότερα.

Αποτελέσματα: Μέγιστη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση παρατηρήθηκε στα 10 λεπτά μετά την άσκηση και στις δύο ομάδες. Στους ΥΧΘ τα επίπεδα των ΜΡΑ παρέμειναν αυξημένα ως και 30 λεπτά μετά την άσκηση. Έναντι των ΝΤ αυξημένα επίπεδα ΜΡΑ παρατηρήθηκαν στους ΥΧΘ στη μέγιστη άσκηση και 10, 30 λεπτά αργότερα. Αύξηση των επιπέδων των ΜΡΑ στους ασθενείς μετά θεραπεία παρατηρήθηκε μόνο 10 λεπτά μετά την άσκηση. Τα επίπεδα των ΜΡΑ και της Ρ-σελεκτίνης στους ασθενείς μετά θεραπεία ήταν παρόμοια με αυτά των ΝΤ.

Συμπεράσματα: Η οξεία έντονη άσκηση προκαλεί σημαντικά αυξημένη και παρατεταμένη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση στους ΥΧΘ έναντι των ΝΤ. Μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκε σημαντική ελάττω-

**Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,
Θεσσαλονίκη**

* Το πρωτόκολλο αυτό έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία.

§ Η εργασία βραβεύτηκε στο 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης, που έγινε στη Θεσσαλονίκη 7-9 Μαρτίου 2013.

ση του βαθμού και της διάρκειας αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διαλευκάνουν αν το φαινόμενο αυτό εξαρτάται αποκλειστικά από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ή σε αυτό συμβάλλουν οι πλειοτροπικές δράσεις των ανταγωνιστών του ΣΡΑ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο καθώς ευθύνεται για περίπου 7 εκατομμύρια θανάτους ετησίως¹. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων, κυρίως έμφραγμα μυοκαρδίου και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η εμφάνιση των οποίων σχετίζεται απευθείας με τα αυξανόμενα επίπεδα αρτηριακής πίεσης^{2,3}. Μια πλειάδα παραγόντων συμβάλλουν στην αυξημένη τάση για θρομβωτικά επεισόδια που παρατηρείται στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Συνοπτικά οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την κλινικά ανιχνεύσιμη αθροσκληρωση, την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αλλά και διαταραχές στο μηχανισμό πήξης και ινωδολυσης και αυξημένη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση.

Τα αιμοπετάλια όταν ενεργοποιούνται σχηματίζουν συγκολλήματα μεταξύ των, αλλά και με τα λευκοκύτταρα του αίματος, κυρίως με τα μονοκύτταρα και λιγότερο με τα πολυμορφοπύρρηνα^{4,5} (ετεροτυπική συγκόλληση αιμοπεταλίων). Απαραίτητη για τη δημιουργία των συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων - μονοκυττάρων (Monocyte - platelet aggregates / MPA) είναι η έκφραση στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων της P-σελεκτίνης⁶, η οποία είναι αποθηκευμένη στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και απελευθερώνεται κατόπιν ενεργοποίησής τους⁷. Μέσα σε λίγα μόλις λεπτά από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων η P-σελεκτίνη μετατοπίζεται και εκφράζεται στην εξωτερική πλευρά της κυτταρικής τους επιφάνειας⁶. Καθώς δεν ανιχνεύεται στην επιφάνεια αιμοπεταλίων που δεν είναι ενεργοποιημένα, η P-σελεκτίνη θεωρείται ένας από τους πιο αξιόπιστους δείκτες αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης⁸. Υποδοχέας της P-σελεκτίνης είναι ο P-selectin-Ligand-1 (PSLG-1), ο οποίος εκφράζεται μόνιμα στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων και ιδιαίτερα των μονοκυττάρων του αίματος⁹⁻¹¹. Ο PSLG-1 μέσω της σύνδεσης του με την P-

σελεκτίνη μεσολαβεί στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων, μαζί με τα λευκοκύτταρα, στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, ιδιαίτερα σε περιοχές με αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Η P-σελεκτίνη εξαφανίζεται γρήγορα από την αιμοπεταλιακή επιφάνεια, τα αιμοπετάλια όμως συνεχίζουν και κυκλοφορούν ενεργοποιημένα σε συγκολλήματα κυρίως με τα μονοκύτταρα⁸. Για αυτόν το λόγο τα MPA θεωρούνται ο πλέον ευαίσθητος και ακριβής δείκτης αιμοπεταλιακής διέγερσης¹².

Πρόσφατα, οι Γκαλιαγκούση και συν. κατέγραψαν αυξημένα επίπεδα MPA σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, με ή χωρίς αντιυπερτασική θεραπεία. Τα επίπεδα τους αυξάνονται παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης¹³. Εντούτοις, δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση της οξείας αύξησης της αρτηριακής πίεσης στο σχηματισμό των MPA, όπως επίσης αν και κατά πόσο η επάνοδος της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικές τιμές επαναφέρει τα επίπεδα τους εντός φυσιολογικών ορίων, τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς. Επίσης, δεν είναι γνωστό αν η άσκηση ρυθμίζει με κάποιο τρόπο την ετεροτυπική συγκόλληση των αιμοπεταλίων και συνεπώς τη θρομβωτική τάση τόσο σε υγιείς όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς, μέσω παθοφυσιολογικών μηχανισμών πέρα από τη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης.

Σκοπός είναι να διερευνηθεί ο βαθμός της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης κατά την οξεία άσκηση σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση χωρίς θεραπεία (ΥΧΘ) και υγιείς νορμοτασικούς εθελοντές (NT) και η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στο φαινόμενο αυτό.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση (ΑΠ ιατρείου >140/90 mmHg και μέσος όρος ΑΠ ημέρας >135/85 mmHg), σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αρτηριακής Υπέρτασης guidelines¹⁴. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, 3 φορές με μεσοδιαστήματα 1 λεπτού μεταξύ των μετρήσεων, έγινε με τη χρήση αυτόματων συσκευών Omron (705IT), με τους ασθενείς σε καθιστή θέση για 15 λεπτά. Ακόμη, τοποθετήθηκε συσκευή 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (Spacelabs 90207), σύμφωνα με προκαθορισμένο πρωτόκολλο. Πιο συγκεκριμένα, η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης γινόταν κάθε 15 λεπτά κατά τη

διάρκεια μιας τυπικής ημερήσιας δραστηριότητας και κάθε 30 λεπτά κατά τις βραδινές ώρες. Αξιόπιστη για τη μελέτη θεωρήθηκε κάθε καταγραφή με ποσοστό έγκυρων μετρήσεων $\geq 70\%$. Λήφθηκε λεπτομερές ιστορικό και έγινε πλήρης φυσική εξέταση. Ασθενείς με δευτεροπαθείς μορφές υπέρτασης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι συμμετέχοντες δεν παρουσίασαν συμπτώματα ή σημεία καρδιαγγειακής νόσου (εκτός από την ΑΥ στους ΥΧΘ) ή άλλου συνοδού νοσήματος, ούτε βρίσκονταν υπό τακτική θεραπευτική αγωγή.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν με ειδικό πληροφοριακό σημείωμα και αποδέχθηκαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη με ενυπόγραφο έντυπο συμμετοχής. Οι συμμετέχοντες προσέρχονταν για τη μελέτη πρωινή ώρα (09:00), νήστεις, χωρίς να έχουν καταναλώσει καφέ ή άλλο ρόφημα που να περιέχει καφεΐνη και χωρίς να έχουν καπνίσει για τουλάχιστον 8 ώρες πριν από τη μελέτη.

Το αθηροσκληρωτικό φορτίο των συμμετεχόντων εκτιμήθηκε με τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (CIMT). Η μέτρηση του CIMT έγινε με τη χρήση υπερήχων (prosound a7, Aloka) με κεφαλή υψηλής συχνότητας (7-12 mHz), 1 cm από το διχασμό της κοινής καρωτίδας αρτηρίας, στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα της δεξιάς και αριστερής κοινής καρωτίδας. Ο μέσος όρος του CIMT των δύο τοιχωμάτων χρησιμοποιήθηκε για κάθε αρτηρία (δεξιά και αριστερή κοινή καρωτίδα).

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως, σύμφωνα με το πρωτόκολλο Bruce¹⁵. Αιτίες διακοπής της δοκιμασίας κοπώσεως ορίστηκαν: η επίτευξη του στόχου (85% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας ανάλογα με την ηλικία και το φύλο), η εμφάνιση σημαντικής αρρυθμίας, υπότασης, ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών ή στηθάγχης, ή επιθυμία του ασθενούς να διακοπεί η δοκιμασία κοπώσεως.

Πριν την έναρξη της δοκιμασίας κοπώσεως γινόταν εισαγωγή φλεβοκαθετήρα (18G) και έγχυση ισότονου διαλύματος NaCl 0,9% με βραδύ ρυθμό (1 ml/min). Για να αποφευχθεί η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων λόγω της αιμοληψίας, σε κάθε αιμοληψία απορρίπτονταν τα πρώτα 5 ml φλεβικού αίματος και λαμβάνονταν ακολούθως 2 ml με δεύτερη σύριγγα προς διενέργεια των εργαστηριακών εξετάσεων. Όλες οι αιμοληψίες γίνονταν με τον ασθενή σε ύπτια θέση. Το πρώτο δείγμα λαμβανόταν προ της δοκιμασίας κοπώσεως, τουλάχιστον 45 λεπτά μετά την εισαγωγή του φλεβο-

καθετήρα (baseline), το δεύτερο αμέσως μετά την επίτευξη μέγιστης κόπωσης (max) και ακολούθως λαμβάνονταν τρία δείγματα 10, 30 και 90 λεπτά μετά την επίτευξη μέγιστης κόπωσης (10R, 30R και 90R αντίστοιχα).

Σε κάθε χρονικό σημείο το λαμβανόμενο δείγμα μετά από κατάλληλη επεξεργασία¹⁶ αναλύονταν με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής για τον προσδιορισμό των δεικτών αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης (P-selectin, MPA).

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences 16 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Τα αποτελέσματα για τις ποσοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση. Για την εκτίμηση των διαφορών μεταξύ μέσων τιμών των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Student t test ή Mann Whitney. Οι συντελεστές συσχέτισης υπολογίστηκαν με τις δοκιμασίες Pearson ή Spearman ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έγινε με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης κατά στάδια (stepwise linear regression).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A) Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση που δεν ελάμβαναν θεραπεία (ΥΧΘ, ΑΠ: $142.2 \pm 9.4 / 91.9 \pm 7.8$ mmHg) και 15 υγιείς νορμοτασικοί εθελοντές (NT, ΑΠ: $119.4 \pm 11.8 / 75.0 \pm 8.2$ mmHg). Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τα γενικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων. Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τα ευρήματα του βιοχημικού ελέγχου ρουτίνας σε ΥΧΘ και NT. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), τα επίπεδα των λιπιδίων, της γλυκόζης και της νεφρικής λειτουργίας.

Επιπλέον, το IMT δε βρέθηκε αυξημένο στους ΥΧΘ σε σχέση με τους NT (0.62 ± 0.15 mm έναντι 0.51 ± 0.10 mm και 0.59 ± 0.12 mm έναντι 0.47 ± 0.09 mm για την αριστερά και τη δεξιά κοινή καρωτίδα αντίστοιχα). Επομένως, οι ασθενείς που μελετήθηκαν δεν είχαν αυξημένο αθηροσκληρωτικό φορτίο σε σχέση με τους υγιείς σε επίπεδο τουλάχιστον κλινικά ανιχνεύσιμης αθηροσκληρώσεως.

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά των ΥΧΘ και ΝΤ.

	ΥΧΘ	ΝΤ	p
Φύλο (άνδρες/θήλειες)	30 (23 / 7)	15 (11 / 4)	NS
Ηλικία (έτη)	42.7 ± 6.2	42.1 ± 3.7	NS
Συστολική ΑΠ (mmHg)	142.2 ± 9.4	119.4 ± 11.8	***
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	91.9 ± 7.8	75.0 ± 8.2	***
Πίεση παλμού (mmHg)	79.2 ± 7.1	68.6 ± 4.9	NS
24-h συστολική ΑΠ (mmHg)	135.6 ± 10.9	110.6 ± 8.1	***
24-h διαστολική ΑΠ (mmHg)	85.4 ± 8.2	73.4 ± 5.7	***
Συστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	142.1 ± 10.9	121.0 ± 7.8	***
Διαστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	90.0 ± 7.7	77.7 ± 5.6	***
Dipping	13.8 ± 6.2	10.5 ± 4.2	NS
Κάπνισμα (%)	43.3%	42.8%	NS
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27.1 ± 3.7	25.3 ± 2.6	NS
Περιφέρεια μέσης (cm)	98.1 ± 13.3	85.8 ± 6.3	NS

*** p<0.001, NS: μη σημαντική διαφορά

Πίνακας 2. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ΥΧΘ και ΝΤ.

Γλυκόζη (mg/dl)	90.2 ± 14.8	88.9 ± 12.3	NS
eGFR (ml/min)	105.8 ± 20.8	112.1 ± 26.3	NS
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	196.0 ± 43.3	204.5 ± 41.5	NS
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	126.1 ± 36.5	129.0 ± 36.8	NS
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	46.1 ± 9.9	48.6 ± 7.7	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	113.5 ± 55.8	115.1 ± 47.2	NS

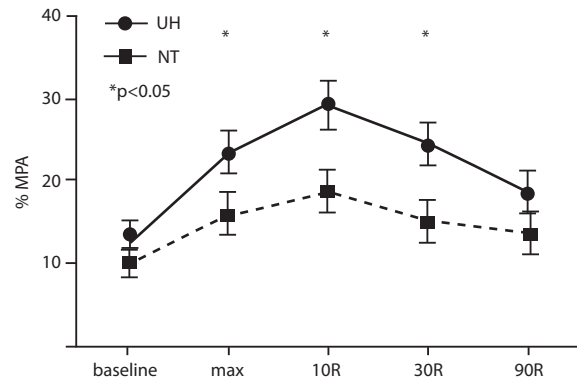
*** p<0.001, NS: μη σημαντική διαφορά

B) Αρχική δοκιμασία κοπώσεως

Όλοι οι συμμετέχοντες της μελέτης ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία κοπώσεως με επίτευξη της μέγιστης καρδιακής συχνότητας. Μεταξύ ΥΧΘ και ΝΤ δε παρατηρήθηκε διαφορά στα μέγιστα μεταβολικά ισοδύναμα (Metabolic Equivalents / METs 9.68 ± 1.82 στους ΥΧΘ έναντι 10.2 ± 1.67 στους ΝΤ), γεγονός που υποδεικνύει την επίτευξη οξείας έντονης άσκησης και στις δύο ομάδες.

Σημαντική αύξηση της συστολικής ΑΠ βρέθηκε κατά τη μέγιστη άσκηση και στις δύο ομάδες, ενώ σημαντικές διαφορές της διαστολικής ΑΠ δεν παρατηρήθηκαν. Μετά την άσκηση (10 και 30 λεπτά) η συστολική ΑΠ επανήλθε σε επίπεδα παρόμοια με τα αρχικά και στις δύο ομάδες. Σε κάθε χρονικό σημείο οι ΥΧΘ εμφάνισαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΑΠ σε σχέση με τους ΝΤ.

Μέγιστη αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση παρατηρήθηκε 10 λεπτά μετά την άσκηση και στις δύο ομάδες. Στους ΥΧΘ, τα επίπεδα των MPA αυξή-



Γράφημα 1. Κυκλοφορούντα επίπεδα MPA σε ΥΧΘ έναντι ΝΤ κατά την οξεία έντονη άσκηση. *p<0.05

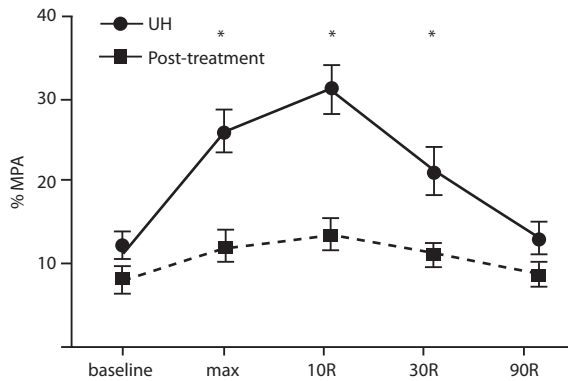
θηκαν σημαντικά κατά τη μέγιστη άσκηση και παρέμειναν αυξημένα στα 10 και 30 λεπτά μετά την άσκηση, παρά την επάνοδο της συστολικής ΑΠ στα αρχικά επίπεδα. Αντίθετα, οι ΝΤ εμφάνισαν σημαντική αύξηση των επιπέδων MPA μόνο στα 10 λεπτά μετά την άσκηση. Μεταξύ των δύο ομάδων, σημαντικά αυξημένα επίπεδα MPA βρέθηκαν στον ΥΧΘ σε σχέση με τους ΝΤ τόσο κατά τη μέγιστη άσκηση όσο και 10 και 30 λεπτά αργότερα (Γράφημα 1).

Όσον αφορά στα επίπεδα της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων, παρατηρήθηκε σημαντική αύξησή τους κατά την άσκηση και στις δύο ομάδες.

Γ) Επανεκτίμηση μετά τη θεραπεία

Συνολικά 17 ασθενείς έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή ως μονοθεραπεία με ανταγωνιστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) και επανεκτιμήθηκαν μετά από τρεις μήνες θεραπείας. Συγκεκριμένα, δέκα ασθενείς έλαβαν ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και επτά ασθενείς έλαβαν αναστολέα της ρενίνης (αλιскиζένη). Στους ασθενείς επετεύχθη ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ (ΑΠ ιατρείου: 123.7 ± 9.8 / 82.7 ± 11.3 mmHg, ΑΠ 24ωρου: 125.7 ± 6.5 / 78.7 ± 8.2 mmHg, ΑΠ ημέρας: 129.8 ± 7.4 / 83.7 ± 6.7 mmHg, dipping 11.3 ± 7.8 %).

Κατά τη διάρκεια της επαναληπτικής δοκιμασίας κοπώσεως, η συστολική ΑΠ αυξήθηκε σημαντικά στη μέγιστη άσκηση έναντι των αρχικών επιπέδων, ενώ η διαστολική ΑΠ δεν εμφάνισε σημαντικές διακυμάνσεις. Σε σύγκριση με την πρώτη δοκιμασία κοπώσεως προ της θεραπείας, τα επίπεδα της ΑΠ ήταν σημαντικά ελαττωμένα σε όλα τα χρονικά σημεία.



Γράφημα 2. Κυκλοφορούντα επίπεδα MPA προ και μετά αγωγής κατά την οξεία έντονη άσκηση. * $p < 0.05$

Σε σχέση με τους δείκτες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, σημαντική αύξηση των MPA βρέθηκε μόνο στα 10 λεπτά μετά την άσκηση. Σε σύγκριση με τα επίπεδα προ της θεραπείας, σημαντικά ελαττωμένα ήταν τα επίπεδα των MPA στη μέγιστη άσκηση όσο και 10 και 30 λεπτά αργότερα (Γράφημα 2). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η παρατήρηση πως τα επίπεδα των MPA μετά την άσκηση ήταν παρόμοια με αυτά των NT.

Τα επίπεδα της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων αυξήθηκαν σημαντικά μετά την άσκηση και στους ασθενείς μετά θεραπεία στη μέγιστη άσκηση και 10 και 30 λεπτά αργότερα. Ωστόσο, τα επίπεδα αυτά είναι σημαντικά ελαττωμένα σε σύγκριση με τα επίπεδα προ της θεραπείας και χωρίς σημαντική διαφορά σε σχέση με αυτά των NT.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συμπερασματικά, η οξεία έντονη άσκηση έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε νεαρούς, νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση και χωρίς κλινικά ανιχνεύσιμη αθηροσκλήρωση, αλλά και σε υγιείς εθελοντές. Οι ΥΧΘ εμφανίζουν παρατεταμένη και σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων των MPA. Επιπλέον, μετά από 3-μηνη αγωγή με ανταγωνιστές του ΣΡΑ τα επίπεδα των MPA μετά την άσκηση ήταν παρόμοια με αυτά των NT, υποδεικνύοντας πως η αυξημένη αρτηριακή πίεση δραματίζει σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο αυτό.

Η οξεία έντονη άσκηση έχει πιθανά επιβλαβείς συνέπειες στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω ποικίλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του συμπαθητικού

νευρικού συστήματος (ΣΝΣ)¹⁷, διαταραχές της πήξης και της ινωδολύσης¹⁸ και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Ειδικότερα, η οξεία άσκηση αποτελεί γνωστό παράγοντα πρόκλησης αυξημένης δραστηριότητας ΣΝΣ που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών¹⁹⁻²⁶, που έχουν καταγραφεί και σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση χωρίς θεραπεία^{27,28}. Τα επίπεδα της αδρεναλίνης και της νοραδρεναλίνης επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα στο τέλος της περιόδου αποκατάστασης (10 λεπτά μετά τη μέγιστη άσκηση)^{21,29}. Ακόμη, αρκετές μελέτες σε υγιείς αλλά και σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο έδειξαν πως η οξεία έντονη άσκηση προκαλεί αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα του μέσου όγκου αιμοπεταλίων (MPV)³⁰, της β-θρομβογλοβουλίνης και της θρομβοξάνης B2^{31,32}, την αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων^{33,34}, και την αυξημένη έκφραση της P-σελεκτίνης^{35,36} και των συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων^{37,38}.

Η οξεία έντονη άσκηση προκαλεί πιθανά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στους ΥΧΘ μέσω μιας σειράς παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Μελέτες έχουν δείξει πως η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης προκαλεί αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση κυρίως μέσω της έκφρασης P-σελεκτίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και της έκκρισης θρομβογλοβουλίνης³⁹, λόγω της αυξημένης διατημηματικής τάσης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Ακόμη, η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ και η επακόλουθη αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών οδηγούν πιθανά σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων^{40,41}, μέσω της σύνδεσης της νοραδρεναλίνης στους $\alpha 2$ αδρενεργικούς υποδοχείς των αιμοπεταλίων⁴². Επιπλέον, είναι γνωστό πως η δραστηριότητα του ΣΝΣ είναι αυξημένη από τα πρώιμα στάδια της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης και επιτείνεται κατά την έντονη άσκηση. Ειδικότερα, σε προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου μας σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση χωρίς θεραπεία²⁸, βρέθηκε δεκαπλάσια αύξηση των επιπέδων αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης στη μέγιστη άσκηση, με επαναφορά στα αρχικά επίπεδα στο τέλος της περιόδου αποκατάστασης (10 λεπτά μετά την άσκηση). Μετά την αντιυπερτασική αγωγή τα επίπεδα των κατεχολαμινών ακολούθησαν την ίδια καμπύλη, αλλά με σημαντικά ελαττωμένα επίπεδα σε σχέση με αυτά προ της θεραπείας. Η υπόθεση πως η έκφραση των κατεχολαμινών δραματίζει πιθανά σημαντικό ρόλο στην αιμοπεταλιακή ενεργοποίη-

ση μετά την άσκηση, υποστηρίζεται ακόμη και από τη μελέτη των Li και συνεργατών³⁷. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μετά την άσκηση σε υγιείς εθελοντές, όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων μικροσωματιδίων αιμοπεταλίων και συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων. Το φαινόμενο αυτό ήταν ανεξάρτητο από τη θρομβίνη, καθώς η αναστολή της θρομβίνης μέσω του αναστολέα της argatroban ή της ενοξαπαρίνης δεν απέτρεψε την εμφάνισή του. Συνεπώς, οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα πως άλλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, όπως η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ, μπορεί να εμπλέκονται στην εκδήλωση του φαινομένου.

Σε συμφωνία με την υπόθεση αυτή βρίσκεται το εύρημα της παρούσας μελέτης πως η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ήταν παρατεταμένη, παρά την άμεση πτώση της αρτηριακής πίεσης στα αρχικά επίπεδα. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στη μεγαλύτερης διάρκειας επίδραση τόσο της αυξημένης αρτηριακής πίεσης όσο και των κυκλοφορούντων επιπέδων κατεχολαμινών στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων^{43,44}.

Αξιόλογο ακόμη εύρημα της παρούσας μελέτης αποτελεί η σημαντική μείωση της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης σε ασθενείς με ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ μετά από θεραπεία με ανταγωνιστές του ΣΡΑ. Εκτός από την καθαρά αιμοδυναμική επίδραση της ελάττωσης της ΑΠ, οι ανταγωνιστές του ΣΡΑ ελαττώνουν σημαντικά την απελευθέρωση των κατεχολαμινών από το ΣΝΣ καθώς και αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των αδρενεργικών υποδοχέων^{45,46}. Επομένως, είναι πιθανό πως οι πολλαπλές δράσεις των αναστολέων του ΣΡΑ ευθύνονται για τα ευεργετικά αποτελέσματα στην αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση.

Η αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση αποτελεί ένα φαινόμενο που έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση με τη μέτρηση διαφόρων δεικτών⁴⁷. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα των MPA αποτελούν αξιόπιστο δείκτη αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης σε ερευνητικό και κλινικό επίπεδο, όπως έδειξε και πρόσφατη μελέτη από τους Burdess και συν.⁴⁸. Η μελέτη συνέκρινε την επαναληψιμότητα και τη συσχέτιση μιας πλειάδας δεικτών αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης (MPA, αιμοπεταλιακή P-σελεκτίνη, αιμοπεταλιακό CD40L, αιμοπεταλιακή προέλευσης μικροσωματίδια, μονοκυτταρικό CD40 και 11b) σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο. Τα επίπεδα των MPA αποτέλεσαν το δείκτη εκλογής σε κλινικό επίπεδο. Το εύρημα αυτό επιβεβαι-

ώνεται και στη δική μας μελέτη, καθώς τα επίπεδα των MPA αποδείχθηκαν πιο ευαίσθητος δείκτης για την ανεύρεση διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων σε σύγκριση με την P-σελεκτίνη.

Σχετικά με τους περιορισμούς της μελέτης, αξίζει να σημειωθεί πως ο πληθυσμός της μελέτης συγκροτήθηκε από σχετικά νεαρούς, νεοδιαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς θεραπεία και συνοδά νοσήματα. Επομένως, τα ευρήματα της μελέτης αφορούν στα πρώιμα στάδια της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης και θα πρέπει με προσοχή να επεκταθούν στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών. Ακόμη, περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να διερευνηθούν οι επιδράσεις άλλων ανταγωνιστών του ΣΡΑ ή άλλης κατηγορίας φαρμάκων στο φαινόμενο της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης μετά από έντονη άσκηση. Τέλος, η κυτταρομετρία ροής αποτελεί μια μέθοδο σχετικά δαπανηρή και όχι ευρέως διαθέσιμη, περιορίζοντας έτσι τη χρήση των υπό μελέτη δεικτών ως δεικτών αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη καταγράφει για πρώτη φορά παρατεταμένης διάρκειας και έντασης αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση μετά από οξεία έντονη άσκηση σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση χωρίς θεραπεία σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Το φαινόμενο αυτό μπορεί εν μέρει να ευθύνεται για τις αρνητικές επιδράσεις της οξείας έντονης άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα⁴⁹. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη υποδεικνύει πως η αντιυπερτασική αγωγή με ανταγωνιστές του ΣΡΑ αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό το φαινόμενο της αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης μετά από οξεία έντονη άσκηση. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για να διερευνηθεί πλήρως αν το γεγονός αυτό οφείλεται αποκλειστικά στην ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ ή αν εμπλέκονται σε αυτό και οι πολλαπλές δράσεις των ανταγωνιστών του ΣΡΑ.

SUMMARY

Gavriilaki E, Gkaliagkousi E, Papadopoulos N, Triantafyllou A, Anyfanti P, Petidis K, Doumas M, Zampoulis C, Douma S. Platelet activation indices during acute high-intensity exercise in untreated patients with essential hypertension. Arterial Hypertension 2013; 22: 57-64.

Objective: The aim of this study was to estimate the degree of exercise-induced platelet activation in un-

treated hypertensive (UH) as compared to normotensive (NT) individuals, as well as to investigate whether antihypertensive treatment reduces exercise-induced platelet activation in essential hypertension (EH).

Design and method: We studied 15 NT and 30 UH individuals, 17 of which were followed-up after a 3-month period of monotherapy with RAS antagonists. All subjects underwent a treadmill exercise test. Platelet activation markers, circulating monocyte-platelet aggregates (MPA) and platelet P-selectin, were measured using flow cytometry at baseline, at maximal exercise and at 10, 30 and 90 minutes later (10R, 30R and 90R respectively).

Results: Maximal platelet activation was observed at 10 minutes post-peak exercise in both groups. In UH, MPA levels remained increased at 30 minutes post-peak exercise, despite BP fall to baseline levels. MPA levels were significantly higher in UH than NT at maximal exercise, and at 10 and 30 minutes of recovery (Figure). P-selectin expression also increased during exercise in both groups, with no significant differences between UH and NT. Post-treatment MPA levels increased significantly only at 10 minutes into recovery. Post-treatment MPA and P-selectin values at each time point were similar to those of NT individuals (Figure).

Conclusions: Acute high-intensity exercise exaggerates platelet activation in untreated patients with EH compared to NT individuals. RAS blockade with adequate BP control greatly improves exercise-induced platelet activation in EH. Further studies are needed to clarify whether this phenomenon depends purely on BP lowering or benefits also from the pleiotropic effects of RAS antagonists.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Guilbert JJ.* The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003; 16: 230.
2. *MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
3. *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
4. *Rinder HM, Bonan JL, Rinder CS, Ault KA, Smith BR.* Activated and unactivated platelet adhesion to monocytes and neutrophils. *Blood* 1991; 78: 1760-1769.
5. *Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, Mathew J, Hines R, Smith BR.* Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79: 1201-1205.
6. *Berman CL, Yeo EL, Wencel-Drake JD, Furie BC, Ginsberg MH, Furie B.* A platelet alpha granule membrane protein that is associated with the plasma membrane after activation. Characterization and subcellular localization of platelet activation-dependent granule-external membrane protein. *J Clin Invest* 1986; 78: 130-137.
7. *Stenberg PE, McEver RP, Shuman MA, Jacques YV, Bainton DF.* A platelet alpha-granule membrane protein (gmp-140) is expressed on the plasma membrane after activation. *J Cell Biol* 1985; 101: 880-886.
8. *Michelson AD, Barnard MR, Hechtman HB, et al.* In vivo tracking of platelets: Circulating degranulated platelets rapidly lose surface p-selectin but continue to circulate and function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 11877-11882.
9. *Sako D, Chang XJ, Barone KM, et al.* Expression cloning of a functional glycoprotein ligand for p-selectin. *Cell* 1993; 75: 1179-1186.
10. *Larsen E, Celi A, Gilbert GE, et al.* Padgem protein: A receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 1989; 59: 305-312.
11. *Moore KL, Stults NL, Diaz S, et al.* Identification of a specific glycoprotein ligand for p-selectin (cd62) on myeloid cells. *J Cell Biol* 1992; 118: 445-456.
12. *Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, Valeri CR, Furman MI.* Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface p-selectin: Studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1533-1537.
13. *Gkaliagkousi E, Corrigan V, Becker S, et al.* Decreased platelet nitric oxide contributes to increased circulating monocyte-platelet aggregates in hypertension. *Eur Heart J* 2009.
14. *Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al.* Reappraisal of european guidelines on hypertension management: A european society of hypertension task force document. *Blood Press* 2009; 18: 308-347.
15. *Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al.* Acc/aha guidelines for exercise testing: Executive summary. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on exercise testing). *Circulation* 1997; 96: 345-354.
16. *Gkaliagkousi E, Corrigan V, Becker S, et al.* Decreased platelet nitric oxide contributes to increased circulating monocyte-platelet aggregates in hypertension. *European heart journal* 2009; 30: 3048-3054.
17. *White WB.* Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2003; 21: S9-15.
18. *Smith JE.* Effects of strenuous exercise on haemostasis. *Br J Sports Med* 2003; 37: 433-435.
19. *Lijnen P, Fagard R, Staessen J, Amery A.* Plasma prostaglandins, renin, and catecholamines at rest and during exercise in hypertensive humans. *J Appl Physiol* 1982; 53: 891-894.
20. *Goldstein DS.* Plasma norepinephrine during stress in essential hypertension. *Hypertension* 1981; 3: 551-556.
21. *Raber W, Raffesberg W, Waldhausl W, Gasic S, Roden M.* Exercise induces excessive normetanephrine responses

- in hypertensive diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 480-487.
22. *Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K, et al.* Contrasting effects of verapamil and amlodipine on cardiovascular stress responses in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 687-692.
 23. *Predel HG, Mainka W, Schillings W, et al.* Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 715-721.
 24. *Weber MA, Neutel JM, Smith DH.* Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 169-174.
 25. *Kinugawa T, Mori M, Ogino K, Endo A, et al.* Hypertensive left ventricular hypertrophy is linked to an enhanced catecholamine response to submaximal exercise. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 594-602.
 26. *Tosti-Croce C, Lucarelli C, Betto P, et al.* Plasma catecholamine responses during a personalized physical stress as a dynamic characterization of essential hypertension. *Physiol Behav* 1991; 49: 685-690.
 27. *Saitoh M, Miyakoda H, Kitamura H, et al.* Cardiovascular and sympathetic nervous response to dynamic exercise in patients with essential hypertension. *Intern Med* 1992; 31: 606-610.
 28. *Doumas MN, Douma SN, Petidis KM, Vogiatzis KV, Bassagiannis IC, Zamboulis CX.* Different effects of losartan and moxonidine on endothelial function during sympathetic activation in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 682-689.
 29. *Jindra A, Savlikova J, Bultas J.* Relationship between plasma catecholamines and the renin-aldosterone system during exercise in normal and essential hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens A* 1990; 12: 415-435.
 30. *Yilmaz MB, Saricam E, Biyikoglu SF, et al.* Mean platelet volume and exercise stress test. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 115-120.
 31. *Schernthaner G, Vukovich T, Knobl P, Hay U, Muller MM.* The effect of near-normoglycaemic control on plasma levels of coagulation factor vii and the anticoagulant proteins c and s in insulin-dependent diabetic patients. *Br J Haematol* 1989; 73: 356-359.
 32. *Petidis K, Douma S, Doumas M, Basagiannis I, Vogiatzis K, Zamboulis C.* The interaction of vasoactive substances during exercise modulates platelet aggregation in hypertension and coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8: 11.
 33. *Naesh O, Hindberg I, Trap-Jensen J, Lund JO.* Post-exercise platelet activation-aggregation and release in relation to dynamic exercise. *Clin Physiol* 1990; 10: 221-230.
 34. *Hendra TJ, Oughton J, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS.* Platelet function in uncomplicated insulin-dependent diabetic patients at rest and following exercise. *Diabet Med* 1988; 5: 469-473.
 35. *Rocker L, Gunay S, Gunga HC, et al.* Activation of blood platelets in response to maximal isometric exercise of the dominant arm. *Int J Sports Med* 2000; 21: 191-194.
 36. *Gibbs CR, Blann AD, Edmunds E, Watson RD, Lip GY.* Effects of acute exercise on hemorheological, endothelial, and platelet markers in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. *Clin Cardiol* 2001; 24: 724-729.
 37. *Li N, He S, Blomback M, Hjemdahl P.* Platelet activity, coagulation, and fibrinolysis during exercise in healthy males: Effects of thrombin inhibition by argatroban and enoxaparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 407-413.
 38. *Hilberg T, Menzel K, Glaser D, Zimmermann S, Gabriel HH.* Exercise intensity: Platelet function and platelet-leukocyte conjugate formation in untrained subjects. *Thromb Res* 2008; 122: 77-84.
 39. *Larsson PT, Schwieler JH, Wallen NH.* Platelet activation during angiotensin ii infusion in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 61-69.
 40. *Larsson PT, Wallen NH, Hjemdahl P.* Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 1994; 89: 1951-1957.
 41. *Hjemdahl P, Larsson PT, Wallen NH.* Effects of stress and beta-blockade on platelet function. *Circulation* 1991; 84: VI44-61.
 42. *Buckley C, Curtin D, Walsh T, O'Malley K.* Ageing and platelet alpha 2-adrenoceptors. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 721-722.
 43. *Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X.* Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2341-2349.
 44. *Ferreira SH, Vane JR.* Half-lives of peptides and amines in the circulation. *Nature* 1967; 215: 1237-1240.
 45. *Dendorfer A, Raasch W, Tempel K, Dominiak P.* Interactions between the renin-angiotensin system (ras) and the sympathetic system. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 Suppl 2: 24-29.
 46. *Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC.* Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1984; 2: 581-587.
 47. *Gkaliagkousi E, Passacquale G, Douma S, Zamboulis C, Ferro A.* Platelet activation in essential hypertension: Implications for antiplatelet treatment. *American journal of hypertension* 2010; 23: 229-236.
 48. *Burdess A, Michelsen AE, Brosstad F, Fox KA, Newby DE, Nimmo AF.* Platelet activation in patients with peripheral vascular disease: Reproducibility and comparability of platelet markers. *Thrombosis research* 2012; 129: 50-55.
 49. *Dahabreh II, Paulus JK.* Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1225-1233.