



## \* Οι Πρωτεϊνικοί Βιοδείκτες και η δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα σε νορμοτασικά και υπερτασικά άτομα

**A. Νεονάκη<sup>1</sup>**

**B. Κασή<sup>2</sup>**

**Δ. Περρέα<sup>1</sup>**


**Λ. Αλεξόπουλος<sup>3</sup>**

**Κ. Τσιούφης<sup>2</sup>**

**Δ. Τούσουλης<sup>2</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και της αρτηριακής υπέρτασης, με την τελευταία να αποτελεί μείζονα και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ο κλινικός ιατρός χρησιμοποιεί συχνά ως εργαλείο για την προσέγγιση του ασθενούς με υποψία ή γνωστή ΣΝ το τεστ κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα, ένα φθινό και αναίμακτο εργαλείο αξιολόγησης των νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών. Η προγνωστική του αξία στην ανάδειξη του μελλοντικού κινδύνου για υπέρταση σε νορμοτασικά άτομα και για καρδιαγγειακά συμβλήματα σε νορμοτασικά και υπερτασικά άτομα είναι σημαντική. Για τον λόγο αυτόν παράμετροι όπως ο ολικός χρόνος άσκησης, ο ρυθμός αποκατάστασης της καρδιακής συχνότητας, η ινότροπη απάντηση στην άσκηση, το QRS score, το Duke score καθώς και οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης έχουν μελετηθεί εκτενώς. Η ευαισθησία και η ειδικότητά του είναι όμως μικρή. Τα τελευταία χρόνια η ανάγκη για εύρεση νέων παραγόντων κινδύνου για ΣΝ έχει οδηγήσει στην ανάδυση μεγάλου αριθμού βιοδεικτών. Ανάμεσα σε αυτούς η CRP αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο βιοδείκτη, και η μέτρηση των επιπέδων της συστήνεται πλέον από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή της δοκιμασίας κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα και των πρωτεϊνικών βιοδεικτών ως εργαλείο για τη προσέγγιση των νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών με γνωστή ή υποψία ΣΝ. Η συνδυασμένη τους χρήση θα μπορούσε να αποτελέσει πεδίο έρευνας ώστε να διαπιστωθεί αν με τον τρόπο αυτόν αυξάνεται η ευαισθησία και η ειδικότητα της δοκιμασίας κοπώσεως.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Δοκιμασία κοπώσεως, βιοδείκτες, στεφανιαία νόσος, αρτηριακή υπέρταση, οξειδωτικό στρες

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί αρχικό συμβάν που λαμβάνει χώρα κατά την πορεία της δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας<sup>1</sup>. Αν και η παθοφυσιολογία της είναι πολυπαραγοντική, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή αναγνωρίζονται ως οι πιο κοινοί μηχανισμοί πρόκλησης αγγειακής βλάβης<sup>2</sup>.

Το οξειδωτικό στρες είναι η απάντηση του ορ-

γανισμού στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η γενετική προδιάθεση των ατόμων. Μία απάντηση που οδηγεί στη δημιουργία δραστικών ριζών οξυγόνου, οι οποίες στη συνέχεια σηματοδοτούν την έναρξη πολλών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα στην αθηρογένεση, όπως η έκφραση μορίων προσκόλλησης, η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup> Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερευνας «Ν.Σ. Χρηστέας», Αθήνα. <sup>2</sup>Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών «Ιπποκράτειο» ΓΝΑ, Αθήνα. <sup>3</sup>Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Σχολή Μηχανολόγων Μηχανικών, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Αντωνία Νεονάκη, MD, Ιατρός, Επιστημονική συνεργάτης του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερευνας «Ν.Σ. Χρηστέας», Αγ. Θωμά 15B, Γουδή, Αθήνα, Ελλάδα • Τηλ: +30 6982561850 • E-mail: antoneonaki@gmail.com

των αγγείων, η μετανάστευση κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, η απόπτωση του ενδοθηλίου, η οξειδωση των λιποπρωτεϊνών, η ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας καθώς και αγγειοκινητικές διαταραχές<sup>3</sup>.

Όπως έχει περιγραφεί στο παρελθόν<sup>4</sup>, η ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσιακού συστήματος οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών κυττοκινών (ιντερφερόνης- $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ], ιντερλευκίνης-1 [IL-1] και του παράγοντα νέκρωσης όγκων [TNF]), που επάγουν την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Η τελευταία οδηγεί στην παραγωγή τεράστιων ποσοτήτων πρωτεϊνών οξειας φάσης όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το αμυλοειδές A (SAA) και το ινωδογόνο. Καθένας από τους παράγοντες αυτούς επιτελεί ξεχωριστό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, πράγμα που καθιστά τη μέτρηση των επιπέδων τους χρήσιμο εργαλείο στην προσέγγιση του ασθενούς με υποψία στεφανιαίας νόσου (ΣΝ).

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της ΣΝ<sup>5,6</sup>. Η παθοφυσιολογία της εμπλέκει πλήθος μονοπατιών και διαδικασιών. Από τους πλέον σημαντικούς αιτιολογικούς παράγοντες είναι το οξειδωτικό στρες, το οποίο οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αναδιαμόρφωση των μικρών και μεγάλων αγγείων και φλεγμονή με τις διαδικασίες που περιγράφηκαν παραπάνω<sup>7</sup>. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, το 2010 οι υπερτασικοί αποτελούσαν το 31,1% του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού, ενώ την τελευταία δεκαετία το ποσοστό θανάτων που οφείλονται σε ΑΥ αυξήθηκε κατά 10,5%<sup>8</sup>.

Παραδοσιακά η προσέγγιση του ασθενούς με υποψία ΣΝ βασίζεται σε δύο βασικούς άξονες, την αρχική αξιολόγηση του κινδύνου του ασθενούς για καρδιαγγειακή νόσο<sup>9</sup> και την πραγματοποίηση επεμβατικών και μη δοκιμασιών για τη διάγνωση της νόσου. Το τεστ κοπώσεως αποτελεί ένα χαμηλού κόστους εργαλείο αξιολόγησης με μικρή όμως ευαισθησία και ειδικότητα με αποτέλεσμα η διάγνωση της ΣΝ να βασίζεται συχνά σε πιο επεμβατικές και κοστοβόρες μεθόδους.

Τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί το ενδιαφέρον των ερευνητών στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών με κλινικά σημαντική σημασία στην ανάδειξη

του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση του τεστ κοπώσεως ως εργαλείο για τη διάγνωση, παρακολούθηση, εκτίμηση της πρόγνωσης και καταλληλότητας της θεραπείας των ασθενών με υποψία ή γνωστή ΣΝ, δίνοντας ιδιαίτερη βαρύτητα στην προσέγγιση του υπερτασικού ασθενούς, καθώς και η ανασκόπηση του ρόλου φλεγμονωδών βιοδεικτών και βιοδεικτών οξειδωτικού στρες στη διάγνωση και πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου.

## ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) συστήνεται να βρίσκεται σε επίπεδα χαμηλότερα των 140 mmHg, ενώ η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) σε επίπεδα μικρότερα των 90 mmHg σε υπερτασικούς ασθενείς με υποψία ΣΝ. Τελευταία δεδομένα δείχνουν πως ιδανικές είναι οι τιμές ΣΑΠ μεταξύ 130-139 mmHg και ΔΑΠ μεταξύ 80-85 mmHg<sup>9</sup>.

## ΑΡΧΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

Πρώτο βήμα στην προσέγγιση του ασθενούς με καρδιαγγειακή νόσο αποτελεί ο υπολογισμός του κινδύνου για νόσο<sup>10</sup>. Οι ασθενείς χωρίζονται στις κατηγορίες χαμηλού (<15%), ενδιάμεσου (15-85%) και υψηλού (>85%) κινδύνου ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τους χαρακτήρες του θωρακικού άλγους (τυπική στηθάγχη, άτυπη στηθάγχη, μη στηθαγχικό άλγος) (Πίνακας 1).

Το μη στηθαγχικό άλγος αξιολογείται με την πραγματοποίηση περαιτέρω εξετάσεων για τον αποκλεισμό άλγους γαστρεντερικής, πνευμονολογικής ή μυοσκελετικής αιτιολογίας.

## ΤΟ ΤΕΣΤ ΚΟΠΩΣΕΩΣ ΩΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Το τεστ κοπώσεως αποτελεί ένα αναίμακτο, χαμηλού κόστους εργαλείο αξιολόγησης ασθενών με υποψία ΣΝ, καθώς και εκτίμησης της πρόγνωσης και της καταλληλότητας της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών με γνωστή ΣΝ<sup>11</sup>. Συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια εφαρμογής καθορισμένων πρωτοκόλλων άσκησης σε κυλιόμενο τάπητα<sup>12</sup>.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της

**Πίνακας 1.** Διαστρωμάτωση κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Τα λευκά κελιά αντιστοιχούν σε ασθενείς με κίνδυνο για νόσο <15%, τα ανοιχτά γκρι σε ασθενείς με κίνδυνο 15-65%, τα μεσαία γκρι σε κίνδυνο 65-85% και τα σκούρα γκρι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου >85%.

Ηλικία	Τυπική Στηθάγχη		Άτυπη Στηθάγχη		Μη στηθαγχικό άλγος	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
30-39	5	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Ως τυπική στηθάγχη ορίζεται το άλγος που πληροί τα εξής κριτήρια:

1) Οπισθοστερνική δυσφορία χαρακτηριστικής ποιότητας και διάρκειας.

2) Εντείνεται με την άσκηση ή το συναισθηματικό στρες.

3) Υφίεται με ξεκούραση ή/και με νιτρούδη σε λίγα λεπτά.

Ως άτυπη στηθάγχη ορίζεται το άλγος που πληροί δύο από τα ανωτέρω κριτήρια, ενώ το μη στηθαγχικό άλγος πληροί ένα ή και κανένα από τα κριτήρια.

Αμερικανικής εταιρείας<sup>13</sup> το τεστ κοπώσεως ενδείκνυται:

- Για τη διάγνωση ΣΝ σε ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου με στηθαγχικές ενοχλήσεις.
- Για την αξιολόγηση του κινδύνου και την εκτίμηση της πρόγνωσης της νόσου σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο που παρουσιάζονται με πρόσφατη αλλαγή της κλινικής τους εικόνας.
- Για επαναληπτικό έλεγχο (follow up) κάθε δύο έτη σε ασθενείς με γνωστή ΣΝ, εάν δεν υπάρξει αλλαγή στην κλινική τους εικόνα.
- Σε ασθενείς με υποψία στεφανιαίας μικροαγγειακής νόσου για να αξιολογήσουμε την ύπαρξη κινητικών διαταραχών των καρδιακών τοιχωμάτων λαμβάνοντας υπόψη τα στηθαγχικά ενοχλήματα και τις ST διαταραχές του ασθενούς.
- Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου για ΣΝ για την αξιολόγηση του κινδύνου για νόσο, καθώς και την ικανότητα για άσκηση.

Η αρτηριακή υπέρταση, αν και δεν αποτελεί αιτία παραπομπής για δοκιμασία κοπώσεως, συναντάται συχνά στα άτομα που υποβάλλονται στο τεστ.

### Πρωτόκολλο κατά Bruce

Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο άσκησης είναι το πρωτόκολλο κατά Bruce. Τροποποιήσεις αυτού εφαρμόζονται για να εξυπηρετήσουν εξεταζόμενους με μειωμένη ικανότητα για άσκηση και μεγαλύτερη ηλικία (Εικόνα 1). Το

πρωτόκολλο αυτό απαιτεί μηχανική βάρδιση του ατόμου σε κυλιόμενο τάπητα με συνεχώς αυξανόμενο φορτίο έργου. Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα κάθε ατόμου προκύπτει από την αφαίρεση της ηλικίας του από τον αριθμό 220, και το τεστ πρέπει να ολοκληρώνεται αν επιτευχθεί η συχνότητα αυτή κατά τη διάρκεια της άσκησης<sup>12,14-16</sup>.

Protocol	Miles per hour	Grade (%)	Metabolic equivalents
<b>Standard Bruce protocol (3 minutes per stage)</b>			
Stage 1	1.7	10	4
Stage 2	2.5	12	7
Stage 3	3.4	14	10
Stage 4	4.2	16	13
Stage 5	5.0	18	16
Stage 6	5.5	20	NA
Stage 7	6.0	22	NA
<b>Modified Bruce protocol (3 minutes per stage)</b>			
Stage 1	1.7	0	2
Stage 2	1.7	5	3
Stage 3	1.7	10	4
Stage 4	2.5	12	7
Stage 5	3.4	14	10
Stage 6	4.2	16	13
Stage 7	5.0	18	16
Stage 8	5.5	20	NA
Stage 9	6.0	22	NA

**Εικόνα 1.** Συνήθη Πρωτόκολλα άσκησης σε κυλιόμενο τάπητα.

Η δοκιμασία ξεκινάει με τη μέτρηση των ζωτικών σημείων του εξεταζόμενου και την πραγματοποίηση ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) στην κατάσταση ηρεμίας. Το τεστ πρέπει να αναβάλλεται αν η ΣΑΠ ηρεμίας είναι άνω των 200 mmHg και η ΔΑΠ άνω των 115 mmHg. Στη συνέχεια ακολουθούν έξι στάδια βάρδιας σε κυλιόμενο τάπητα αυξανόμενης κλίσης και ταχύτητας, καθένα από τα οποία διαρκεί 3 λεπτά. Ο εξεταζόμενος παρακολουθείται για πιθανή εμφάνιση θωρακικού άλγους, δύσπνοιας ή υπερβολικής κούρασης. Συνεχής ΗΚΓ καταγραφή 12 απαγωγών πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια του τεστ, ενώ στο τέλος κάθε σταδίου ακολουθεί η μέτρηση της ΑΠ. Η εξέταση ολοκληρώνεται με την παρακολούθηση του ρυθμού αποκατάστασης της καρδιακής συχνότητας. Στο στάδιο αποκατάστασης η ΑΠ μετριέται και στο 2ο, 4ο και 6ο λεπτό<sup>12,14-16</sup>.

Η εξέταση συνήθως διαρκεί 6 έως 12 λεπτά ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ατόμου και την ικανότητά του για άσκηση.

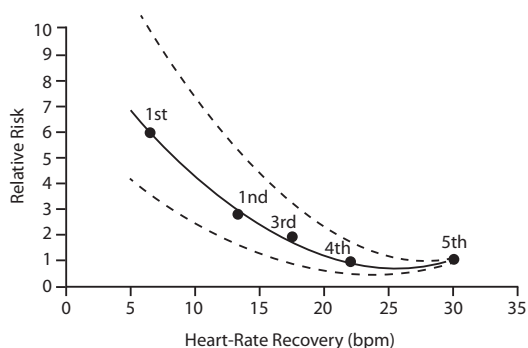
Οι εξεταζόμενοι οφείλουν να μην έχουν γευματίσει 3 ώρες προ της δοκιμασίας κοπώσεως, να φορούν άνετα ρούχα και υποδήματα και να διακόπουν κατόπιν ιατρικής συμβουλής τη θεραπευτική αγωγή που θα μπορούσε να επηρεάσει το αποτέλεσμα της δοκιμασίας. Πριν την έναρξη του τεστ ο γιατρός οφείλει να περιγράψει τα στάδιά του, καθώς και να ενημερωθεί για την παρούσα κατάσταση του εξεταζόμενου και το ιστορικό του, ώστε να αποκλείσει τυχόν αντενδείξεις για την πραγματοποίηση της δοκιμασίας<sup>12,14-16</sup>.

### **Προγνωστική αξία του τεστ κοπώσεως**

Ο ολικός χρόνος άσκησης εκφράζει τη λειτουργική ικανότητα του ατόμου και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας σε όλες τις ηλικίες. Ένα μεταβολικό ισοδύναμο (METS) ισούται με 3,5 ml O<sub>2</sub>/min/kg και αποτελεί μονάδα μέτρησης των ενεργειακών αναγκών του ατόμου. Ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες με θετικά τεστ κοπώσεως, μεγαλύτερη πιθανότητα για ΣΝ έχουν εκείνοι που το τεστ τους διεκόπη νωρίτερα λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων ή ΗΚΓ ευρημάτων<sup>17,18</sup>. Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση είναι σοβαρός προγνωστικός δείκτης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων τόσο σε νορμοτασικά, όσο και σε υπερτασικά άτομα. Πλήθος μελετών αναδεικνύει πως ο ρυθμός αποκατάστασης της καρδιακής συχνότη-

τας, η ινότροπη απάντηση στην άσκηση και το σκορ άσκησης κατά Duke αποτελούν δείκτες θνητότητας και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία του τεστ κοπώσεως<sup>18-25</sup>. Η ινότροπη απάντηση στην άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα θα πρέπει να εξετάζεται ως ξεχωριστός δείκτης, ανεξάρτητα από τις μεταβολές του ST διαστήματος. Η χρονότροπη ανεπάρκεια αποτελεί δυσμενή προγνωστικό δείκτη και υποδηλώνει λειτουργικές διαταραχές του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>21</sup>, ενώ σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>22,24,25</sup>. Έρευνα των Georgoulas και των συνεργατών του ανέδειξε πως ο ρυθμός αποκατάστασης της καρδιακής συχνότητας ένα λεπτό μετά την επίτευξη του 85% της προβλεπόμενης ως μείστης αποτελεί σημαντικό δείκτη μυοκαρδιακής ισχαιμίας<sup>26</sup>. Ο Cole και η ομάδα του μελέτησε το δείκτη αυτόν σε 2.428 άντρες που υποβλήθηκαν σε τεστ κοπώσεως. Ρυθμός μείωσης σφύξεων στο 1ο λεπτό του σταδίου αποκατάστασης της καρδιακής συχνότητας μικρότερος ή ίσος του 12, μικρότερος ή ίσος του 18 και μικρότερος ή ίσος του 22 για την όρθια, ύπτια και καθιστή θέση αντίστοιχα, ορίστηκε ως παθολογικός. Συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι ο ρυθμός αποκατάστασης της καρδιακής συχνότητας αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας ανεξάρτητα από το φορτίο έργου, την παρουσία ή απουσία ελλειμμάτων πλήρωσης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και τις μεταβολές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της άσκησης (Εικόνα 2)<sup>27</sup>. Το Duke Treadmill Score, δείκτης που συνδυάζει το χρόνο άσκησης, τη μέγιστη απόκλιση του διαστήματος ST και την προκαλούμενη από την άσκηση στηθάγχη, παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την αξιολόγηση και πρόγνωση των ασθενών με υποψία ΣΝ<sup>28,29</sup>. Το QRS score ή δείκτης των Αθηνών βασίζεται στις επαγόμενες από την άσκηση μεταβολές των κυμάτων Q, R, S στην aVF και V5 απαγωγή για την αξιολόγηση του κινδύνου των ασθενών για πολυαγγειακή ΣΝ<sup>30</sup>. Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος του τεστ κοπώσεως στην πρόβλεψη ατόμων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση υπέρτασης. Σύμφωνα με τη μελέτη Framingham, που συμπεριλάμβανε 1.026 και 1.286 νορμοτασικούς άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, η υπέρμετρη αύξηση της ΔΑΠ κατά την άσκηση σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελλοντικής υπέρτασης. Ταυτόχρονα η αυξημένη ΣΑΠ μετά το πέρας του





**Εικόνα 2.** Σχετικός κίνδυνος βετούς θνητότητας σε σχέση με το ρυθμό αποκατάστασης της καρδιακής συχνότητας ένα λεπτό μετά το πέρας της δοκιμασίας κοπώσεως.

τεστ σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης στους άνδρες<sup>31</sup>. Σε μία μελέτη των Berman et al. η προγνωστική αξία του θετικού τεστ κοπώσεως υπολογίστηκε σε 78% για την ύπαρξη ΣΝ, ενώ η προγνωστική αξία του αρνητικού τεστ για την απουσία νόσου σε 60%. Τα ποσοστά αυτά μπορούν να αυξηθούν σημαντικά με την πολυπαράγοντική προσέγγιση του απόμου<sup>32</sup>.

Στους υπέρτασικούς ασθενείς η δοκιμασία κοπώσεως φαίνεται να είναι περιορισμένης προγνωστικής σημασίας για τη διάγνωση της ΣΝ. Ενώ το αρνητικό τεστ εμφανίζει άριστη αρνητική προγνωστική αξία, παρόμοια μάλιστα με αυτή στα νορμοτασικά άτομα<sup>33</sup>, το θετικό τεστ αδυνατεί να κατηγοριοποιήσει τους υπέρτασικούς ασθενείς με βάση τον καρδιαγγειακό τους κίνδυνο<sup>34</sup>. Αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 180/90 mmHg, κατά τη διάρκεια του σταδίου 2 του κατά Bruce πρωτοκόλλου, σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε νορμοτασικά από ό,τι σε υπέρτασικά άτομα<sup>35</sup>. Και στις δύο κατηγορίες παρατηρείται αυξημένη ολική θνητότητα και επίπτωση σε καρδιαγγειακά συμβάματα ανεξαρτήτως της ηλικίας των απόμων<sup>36</sup>. Τέλος, αύξηση της ΑΠ άνω των 190 mmHg σε υπέρτασικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως έχει συσχετιστεί με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας<sup>37</sup>.

### Ειδικότητα κι ευαισθησία του τεστ κοπώσεως

Η ευαισθησία και ειδικότητα του τεστ κοπώσεως υπολογίζεται σε 68% και 77% αντίστοιχα, ορίζοντας ως θετικές τις δοκιμασίες κοπώσεως με κατάσπαση του διαστήματος ST >1 mm<sup>10</sup>. Στόχος των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικανικής Καρδιο-

λογικής Εταιρείας αποτελεί η μείωση του αριθμού των χωρίς ΣΝ ασθενών που οδηγούνται σε επεμβατικές μεθόδους διάγνωσης<sup>38,39</sup>, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος των επιπλοκών<sup>40</sup> που σχετίζονται με αυτές και να αυξηθεί η σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας<sup>41</sup>, καθώς οι μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης χαρακτηρίζονται από το χαμηλό τους κόστος.

### ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας ως βιοδείκτης χαρακτηρίζεται μια εργαστηριακή παράμετρος που προσδιορίζεται με τρόπο αντικειμενικό κι αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών και παθολογικών βιολογικών διεργασιών ή απόκρισης σε θεραπευτική παρέμβαση<sup>42</sup>. Πλήθος ερευνών έχει αναδείξει τη σχέση των φλεγμονωδών βιοδεικτών, βιοδεικτών που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες καθώς και αυτών που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ<sup>43-47</sup>.

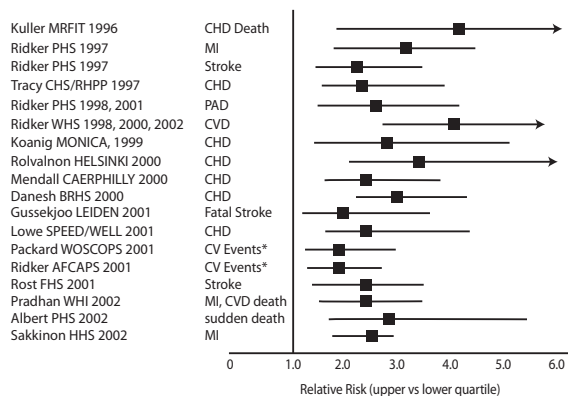
### Φλεγμονώδεις βιοδείκτες

#### CRP

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο φλεγμονώδη βιοδείκτη. Είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσης που, πέρα από την αύξηση των επιπέδων της σε λοίμωξη, τραύμα ή φλεγμονώδη διεργασία<sup>48</sup>, έχει σχετιστεί με τη διαδικασία της αθηρογένεσης<sup>44,49</sup>. Παράγεται από το ήπαρ ως απάντηση στην έκκριση ιντερλευκίνης-6 (IL-6), και τα επίπεδά της παραμένουν σταθερά ακόμα και χωρίς επιπλέον ερεθίσματα.

Πλήθος δημοσιευμένων προοπτικών επιδημιολογικών μελετών, που έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, έχει αναδείξει πως και μία μόνο μέτρηση των επιπέδων της CRP είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης μελλοντικών αγγειακών επεισοδίων (Εικόνα 3)<sup>50</sup>. Πολλές έρευνες εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της CRP και του καρδιαγγειακού κινδύνου, με τα επίπεδά της να είναι χρήσιμα στην εκτίμηση του βραχυπρόθεσμου και μακροπρόθεσμου κινδύνου ύστερα από καρδιαγγειακά επεισόδια<sup>44</sup>.

Στη μελέτη για την υγεία των γυναικών (Women's Health Study) που διεξήχθη σε 28.263 μετεμμηνοπαυσιακές υγιείς γυναίκες διαπιστώθηκε μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων παρα-



**Εικόνα 3.** Προοπτικές μελέτες που συσχετίζουν τα επίπεδα της CRP με τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου καρδιαγγειακού επεισοδίου<sup>51,82-94</sup>.

(CHD [coronary heart disease], καρδιαγγειακή νόσος· MI [myocardial infarction], έμφραγμα του μυοκαρδίου· PAD [pulmonary artery disease], πνευμονική αρτηριακή νόσος· CVD [cardiovascular disease], καρδιαγγειακή νόσος· MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial· PHS, Physicians' Health Study· CHS, Cardiovascular Health Study· RHPP, Rural Health Promotion Project· WHS, Women's Health Study· MONICA, MONItoring trends and determinants In CArdiovascular disease· HELSINKI, Helsinki Heart Study· CAERPHILLY, Caerphilly Heart Study· BRHS, British Regional Heart Study· LEIDEN, Leiden Heart Study· SPEEDWELL, Speedwell Heart Study· WOSCOPS, West of Scotland Coronary Prevention Study· AFCAPS, Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study· FHS, Framingham Heart Study· WHI, Women's Health Initiative· and HHS, Honolulu Heart Study).

γόντων κινδύνου. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα στην Physician's Health Study σε 14.916 υγιείς άνδρες, όπου ο σχετικός κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου στα άτομα του υψηλότερου τεταρτημορίου ήταν 2,9 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τα άτομα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο<sup>51</sup>.

Ο Morrow με την ομάδα του, στη μελέτη του για τη θρομβόλυση με ενοξαπαρίνη ύστερα από έμφραγμα του μυοκαρδίου (TIMI 11<sup>A</sup> substudy), απέδειξε πως οι ασθενείς με υψηλότερες τιμές CRP ύστερα από επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q, εμφανίζουν αυξημένη θνητότητα τις 14 πρώτες μέρες, ακόμα και με αρνητικές τιμές τροπονίνης<sup>52</sup>.

Μια μετα-ανάλυση που αξιολόγησε τον κίνδυνο υποτροπής και θανάτου έπειτα από οξεία στεφανιαία σύνδρομα κατέληξε στο ότι η αύξηση των επιπέδων της CRP τις 72 πρώτες ώρες από το επεισόδιο αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για τη μακροπρόθεσμη εξέλιξη της πορείας του ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα ασθενείς με επί-

πεδα CRP >3,1 mg/L ύστερα από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο εμφανίζουν 1,4 έως 2,18 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών σε σχέση με τους ασθενείς με CRP ≤3,0 mg/L<sup>53</sup>.

Σημαντικός είναι και ο ρόλος της στην εκτίμηση της πρόγνωσης του ασθενούς ύστερα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με τα επίπεδά της να σχετίζονται με το μέγεθος του εμφράγματος<sup>44,54</sup>.

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία προτείνει στις κατευθυντήριες οδηγίες της τη μέτρηση των επιπέδων της CRP με μεθόδους υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) για την αξιολόγηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ασυνήθη ή μέτριο κίνδυνο για ΣΝ<sup>54</sup>. Επίπεδα hsCRP <1 mg/L είναι τα επιθυμητά και σχετίζονται με μικρού βαθμού συστηματική φλεγμονή και μικρό κίνδυνο αθηρωμάτωσης. Επίπεδα μεταξύ 1 και 3 mg/L υποδηλώνουν μέτριο κίνδυνο, ενώ πάνω από 3 mg/L υποδεικνύουν ασθενείς υψηλού κινδύνου. Επίπεδα πάνω από 10 mg/L συνήθως συναντώνται σε φλεγμονώδεις διεργασίες ή οξεία φάση ασθενειών, γι' αυτό και συσπίνεται η επανάληψή τους δύο ή τρεις εβδομάδες αργότερα.

### Ινωδογόνο

Το ινωδογόνο, μία πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται από το ήπαρ, ασκεί σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση μέσω της σύνδεσής του με τις ιντεγκρίνες των αιμοπεταλίων, ενώ παράλληλα διατηρεί φλεγμονώδεις λειτουργίες μέσω της αλληλεπίδρασής του με άλλα κύτταρα<sup>55</sup>. Η μελέτη Framingham παρακολούθησε για 12 έτη 1.315 ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο κατά την έναρξη της μελέτης. Από αυτούς 165 άνδρες και 147 γυναίκες εμφάνισαν νόσο. Η μελέτη ανέδειξε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ινωδογόνου και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στους άνδρες και οριακή συσχέτιση στις γυναίκες. Ο κίνδυνος αυτός φάνηκε σε τιμές ινωδογόνου μεταξύ 1,3 και 7 g/L<sup>56</sup>.

Το ινωδογόνο αποτελείται από δύο ζεύγη τριών πολυπεπτιδικών αλυσίδων, την Αα, Ββ και γ αλυσίδα. Ένα τμήμα του περιέχει μία διαφορετική αλυσίδα τη γ', η οποία εμφανίζεται ως ετεροδιμερές με την γΑ αλυσίδα ως γΑ/γ'<sup>57</sup>. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη έδειξε πως η γ' αλυσίδα σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας

και θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάματα, υποδεικνύοντας πως το ινωδογόνο αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο<sup>58</sup>. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνουν τη μέτρηση των επιπέδων ινωδογόνου σε ασθενείς ασυνήθιστου ή μέτριου κινδύνου.

### Κυττοκίνες

Στην κατηγορία των κυττοκινών ανήκει ένας μεγάλος αριθμός πρωτεϊνών που αποτελούν ρυθμιστές της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή στη λοίμωξη, το τραύμα και τη φλεγμονή. Διαφορετικές κυττοκίνες επιτελούν διαφορετικές δράσεις στην πορεία της φλεγμονώδους διαδικασίας<sup>59</sup>. Ανάμεσά τους οι κυριότερες είναι οι ιντερλευκίνες-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α), και η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 (MCP-1)<sup>59</sup>.

Η IL-6 είναι μία προφλεγμονώδης κυττοκίνη που επάγει την έκκριση άλλων κυττοκινών καθώς και παραγόντων οξειδίας φάσης. Τα επίπεδά της έχουν συσχετιστεί τόσο με την ύπαρξη ΣΝ, όσο και με τη σοβαρότητα αυτής<sup>60</sup>, ενώ πολυμορφισμοί του γονιδίου της έχουν μελετηθεί και συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>61</sup>. Στη μελέτη FRSC-II, όπου δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από 3.489 ασθενείς με ασταθή ΣΝ, φάνηκε πως υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση της εξάμηνης και δωδεκάμηνης θνησιμότητας σε επίπεδα IL-6 >5 ng/L<sup>62</sup>.

Ανάλογα αποτελέσματα συναντάμε σε μελέτες που διερεύνησαν τα επίπεδα του TNF και τον κίνδυνο για ΣΝ, τη σοβαρότητα της νόσου ή τη θνησιμότητα από αυτή. Φάνηκε, λοιπόν, πως τα επίπεδά του σχετίζονται όχι μόνο με την ύπαρξη αθηροσκλήρωσης αλλά και με το βαθμό της αγγειακής στένωσης<sup>60</sup>. Παράλληλα ο συνδυασμός των IL-6 και TNF-α αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ηλικιωμένους<sup>63</sup>.

### ST2

Ο ST2 ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων της IL-1 και οδηγεί στην ενεργοποίηση των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων τύπου 2 και στην παραγωγή κυττοκινών<sup>64</sup>. Ο Dieplinger και οι συνεργάτες του παρακολούθησαν 1.345 ασθενείς με ΣΝ για 9,8 έτη μετρώντας τα επίπεδα βιοδεικτών, μεταξύ των οποίων και του ST2. Η μελέτη αυτή ανέδειξε τον ST2 σε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μακροχρόνιας θνητότη-

τας<sup>65</sup>. Η μελέτη Dallas σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου οδήγησε σε ανάλογα συμπεράσματα<sup>66</sup>.

### Βιοδείκτες που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί γνωστό αιτιολογικό παράγοντα της αθηρωματικής διαδικασίας<sup>67</sup> προάγοντας την οξείδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (OxLDL) και των φωσφολιπιδίων (OxPL) στην LDL. Αυτό συμβαίνει μέσω αντιδράσεων με δραστικές ρίζες οξυγόνου, όπως τα ανιόντα υπεροξειδίου, τις ρίζες υδροξυλίου, το υπεροξειδίο του υδρογόνου και τις ρίζες νιτρικού οξέος<sup>67</sup>. Η OxLDL θεωρείται προφλεγμονώδης παράγοντας, κι ο ρόλος της στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας είναι κομβικός, καθώς ενεργοποιεί τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος, επηρεάζει τη μεταξύ τους επικοινωνία, επάγει τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων καθώς και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων<sup>67</sup>. Τα τελευταία χρόνια είναι δυνατή η μέτρηση της OxPL μέσω του μονοκλωνικού αντισώματος E06, το οποίο μπορεί να αναγνωρίσει την αποπρωτεΐνη apoB-100, και με τον τρόπο αυτόν τις οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες που την περιέχουν (OxPL/apoB)<sup>68</sup>. Τα επίπεδα OxPL και λιποπρωτεΐνης α (Lp[a]), μία ουσία που αποτελείται από ένα μόριο LDL και τις απολιποπρωτεΐνες apoA και apoB-100, παρουσιάζουν ανεξάρτητη συσχέτιση με την ύπαρξη και το βαθμό ΣΝ<sup>69</sup>, με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου να αυξάνει όταν τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) συνδυάζονται με LDL χοληστερόλη >100 mg/dL<sup>70</sup>. Μία ομάδα μελέτης που παρακολούθησε για 8,5 έτη 1.117 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία μετρώντας τη CRP, την ιντερλευκίνη 6 (IL-6), την ολική ομοκυστεΐνη (tHcy), την πρωτεΐνη Α αμυλοειδούς (SAA) και την απολιποπρωτεΐνη Β σε δείγματα αίματος που συνέλεξε προ της αγγειογραφίας, συμπέρανε πως η απολιποπρωτεΐνη Β αποτελεί τον μοναδικό από τους μελετώμενους δείκτη ύπαρξης ΣΝ, ενώ η αύξηση των IL-6 και tHcy αναδείχθηκε σε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θανάτου από ΣΝ<sup>46</sup>.

Η μυελοϋπεροξειδάση είναι ένα λυσοσωματικό ένζυμο που βρίσκεται στα κοκκία των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων, των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. Η απελευθέρωσή της καταλύει την οξείδωση της LDL, βήμα καθοριστικό στην αθηρογένεση. Τα επίπεδά της στο αίμα φαίνεται

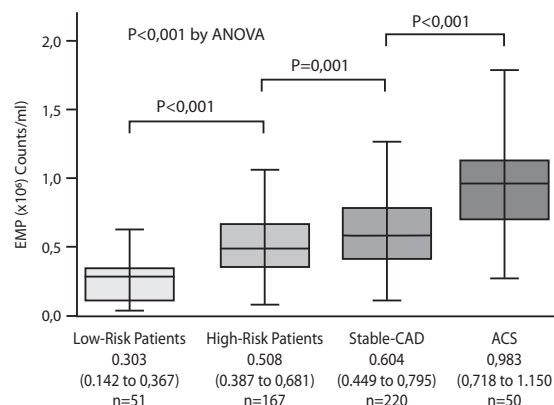


να συνδέονται με την ύπαρξη ΣΝ<sup>71</sup>, ενώ αυξάνονται σε ασθενείς με οξεία καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>72</sup>. Η Ευρωπαϊκή Προοπτική Μελέτη για τον καρκίνο και τη διατροφή (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC]-Norfolk) ανέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της μυελοϋπεροξειδάσης στο πλάσμα και του μελλοντικού κινδύνου εμφάνισης ΣΝ<sup>73</sup>.

### Βιοδείκτες που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί αρχικό συμβάν που λαμβάνει χώρα κατά την πορεία της δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας<sup>1</sup>. Τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης και οι υποδοχείς τους, οι ιντεγκρίνες, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων, των αιμοπεταλίων και των κυττάρων του ενδοθηλίου, με την προσκόλληση και μετανάστευση των πρώτων στο αγγειακό τοίχωμα να αποτελεί κομβικό στάδιο της αθηρωματικής διαδικασίας. Κατά την ενεργοποίηση των κυττάρων, μόρια προσκόλλησης, διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM-1), αγγειακό μόριο προσκόλλησης (VCAM-1) και σελεκτίνες (E/P selectins) εκφράζονται<sup>74</sup>. Σε μια προοπτική μελέτη με ασθενείς με γνωστή ΣΝ και μέσο χρόνο παρακολούθησης 2,7 έτη ο VCAM-1 αναδείχθηκε σε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μελλοντικής θνησιμότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα, με την τιμή VCAM-1 >780 ng/mL να έχει ευαισθησία μεγαλύτερη από 90% στην πρόβλεψή τους<sup>75</sup>. Μελέτες σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά επεισόδια ανέδειξαν τους ICAM-1 και P-σελεκτίνη, αλλά όχι το VCAM-1, ως βιοδείκτες με στατιστικά σημαντική σημασία στην πρόβλεψη της θνησιμότητας<sup>76,77</sup>. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται ώστε να ξεκαθαρίσει η εικόνα και να αναδειχθεί η σημασία της μέτρησής τους<sup>44</sup>.

Αν και η παθοφυσιολογία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι πολυπαραγοντική, το οξειδωτικό στρες αναγνωρίζεται ως ένας από τους πιο κοινούς μηχανισμούς πρόκλησης αγγειακής βλάβης. Τα προερχόμενα από το ενδοθήλιο μικροσωματίδια (EMP) είναι μικρά μεμβρανικά κυστίδια που παράγονται συνεπεία τραύματος, απόπτωσης ή κυτταρικής ενεργοποίησης και περιέχουν διάφορα μόρια, όπως πρωτεΐνες, mRNA και λιποπρωτεΐνες. Ο TNF- $\alpha$ , ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS), η IL-1 $\alpha$  και η CRP φαίνεται να λειτουργούν ως ερεθίσματα για την έκκρισή τους<sup>78</sup>. Πολλές έρευ-



Εικόνα 4. Επίπεδα του βιοδείκτη CD144-EMP στο πλάσμα ασθενών διαφορετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

νες έχουν αναδείξει τη σχέση τους με την καρδιαγγειακή νόσο και τη χρησιμότητά τους ως δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας<sup>79-81</sup>. Προοπτική μελέτη που συμπεριλάμβανε 519 ασθενείς έδειξε πως τα επίπεδα του βιοδείκτη CD144-EMP, μικροκυστίδιο που φέρει το αντιγόνο επιφανείας CD144, διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου για ΣΝ, ενώ στους ασθενείς υψηλού κινδύνου αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Εικόνα 4)<sup>81</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Όλο και περισσότεροι βιοδείκτες της καρδιαγγειακής νόσου αναδύονται τα τελευταία χρόνια. Πλήθος μελετών αναδεικνύει τη σχέση τους με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ καθώς και την προγνωστική αξία των επιπέδων τους. Παρ' όλα αυτά οι βιοχημικοί μηχανισμοί που καθορίζουν τις σχέσεις αυτές δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Η μέτρηση ορισμένων βιοδεικτών όπως η hsCRP και το ινωδογόνο συνιστάται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών, ενώ οι επιστήμες της πρωτεομικής, μεταβολομικής, γενωμικής και λιπιδιομικής εξελίσσονται ραγδαία με καινοτόμα αποτελέσματα.

Γνωρίζοντας από τη μια τη μικρή ευαισθησία και ειδικότητα του τεστ κοπώσεως και από την άλλη τις ευκαιρίες που προσφέρουν οι βιοδείκτες για τη βαθύτερη κατανόηση των βιοχημικών μονοπατιών που διέπουν την καρδιαγγειακή νόσο, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε πως στο μέλλον η συνδυασμένη χρήση τους θα μπορούσε να περιορίσει τη χρήση επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης.



Προοπτικές μελέτες θα μπορούσαν στο μέλλον να σχεδιαστούν ώστε να φανεί αν η συνδυασμένη χρήση της δοκιμασίας κοπώσεως και των βιοδεικτών θα μπορούσε να αυξήσει την ευαισθησία και ειδικότητα της πρώτης.

## SUMMARY

Neonaki A, Katsi V, Perrea D, Aleksopoulos L, Tsioufis K, Tousoulis D

### Protein biomarkers and treadmill stress testing in normotensive and hypertensive people

*Arterial Hypertension* 2019; 28: 249-260.

Oxidative stress and inflammation are interrelated factors in the etiology of coronary artery disease and hypertension, while the latter is considered as a significant and independent risk factor of cardiovascular disease. Treadmill stress test is an inexpensive, non-invasive, useful tool for the approach of normotensive and hypertensive people with known or suspected coronary artery disease. Its predictive value is of great significance providing information not only about the cardiovascular risk in normotensive and hypertensive people but also about the risk for developing new-onset hypertension in normotensive men and women. Therefore variables derived from treadmill exercise stress test such as total workload, heart rate recovery, chronotropic response to exercise, blood pressure changes, the QRS score, the Duke score have been studied extensively. Nowadays our need to establish new risk factors of coronary artery disease has led to the emergence of new biomarkers. CRP is one of the most studied molecules and according to The European Society of Cardiology (ESC) guidelines its levels may be measured as part of risk assessment. This review discusses biomarkers of coronary artery disease and exercise stress test in normotensive and hypertensive people. More research is needed in order to clarify if the combined use of exercise stress test and biomarkers of CAD will increase sensitivity and specificity of the former.

Key-words: Exercise stress test, biomarkers, coronary artery disease (CAD), hypertension, oxidative stress.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003 Oct 1; 42(7): 1149-60.
- Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem* 2007 Feb 1; 40(3): 181-7.
- Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003 Feb 6; 91(3): 7-11.
- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 21; 352(16): 1685-95.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2011 May; 57(20): 2037-114.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017 10; 317(2): 165-82.
- Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative Stress and Human Hypertension: Vascular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapies. *Can J Cardiol* 2015 May 1; 31(5): 631-41.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018 Mar 20; 137(12): e67-492.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979 Jun 14; 300(24): 1350-8.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013 Oct; 34(38): 2949-3003.
- Chou TM, Amidon TM. Evaluating coronary artery disease noninvasively--which test for whom? *West J Med* 1994 Aug; 161(2): 173-80.
- Vilcant V, Zeltser R. Treadmill Stress Testing. [Updated 2019 Mar 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499903/>
- Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013 Aug 20; 128(8): 873-934.
- Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Exercise stress testing. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine [Internet]. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. Available from: <https://www.elsevier.com/books/braunwalds-heart-disease-a-textbook-of-cardiovascular-medicine-single-volume/bonow/978-1-4377-0398-6>
- Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 1963 Oct; 32: SUPPL 742-756.
- Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise Stress Testing: Indications and Common Questions. *Am Fam Physician* 2017 Sep 1; 96(5): 293-9.
- Schneider RM, Seaworth JF, Dohrmann ML, et al. Anatomic and prognostic implications of an early positive treadmill exercise test. *Am J Cardiol* 1982 Oct 1; 50(4): 682-8.
- Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum

- treadmill stress testing. *Circulation* 1975 Feb 1; 51(2): 363-9.
19. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart Rate Recovery and Treadmill Exercise Score as Predictors of Mortality in Patients Referred for Exercise ECG. *JAMA* 2000 Sep 20; 284(11): 1392-8.
  20. Ellestad MH, Cooke BM, Greenberg PS. Stress testing: Clinical application and predictive capacity. *Prog Cardiovasc Dis* 1979 May 1; 21(6): 431-60.
  21. Chin C-F, Messenger JC, Greenberg PS, Ellestad MH. Chronotropic incompetence in exercise testing. *Clin Cardiol* 1979; 2(1): 12-8.
  22. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pellikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: Impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003 Sep 3; 42(5): 823-30.
  23. Dewey FE, Freeman JV, Engel G, et al. Novel predictor of prognosis from exercise stress testing: Heart rate variability response to the exercise treadmill test. *Am Heart J* 2007 Feb 1; 153(2): 281-8.
  24. Wiens RD, Lafla P, Marder CM, Evans RG, Harold L K. Chronotropic incompetence in clinical exercise testing. *Am J Cardiol* 1984 Jul 1; 54(1): 74-8.
  25. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired Chronotropic Response to Exercise Stress Testing as a Predictor of Mortality. *JAMA* 1999 Feb 10; 281(6): 524-9.
  26. Georgoulas P, Orfanakis A, Demakopoulos N, et al. Abnormal heart rate recovery immediately after treadmill testing: Correlation with clinical, exercise testing, and myocardial perfusion parameters. *J Nucl Cardiol* 2003 Sep 1; 10(5): 498-505.
  27. 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 Oct 28; 341(18): 1351-7.
  28. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987 Jun; 106(6): 793-800.
  29. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991 Sep 19; 325(12): 849-53.
  30. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *The Lancet* 2000 Nov 4; 356(9241): 1592-7.
  31. Singh PJ, Larson GM, Manolio T, et al. Blood Pressure Response During Treadmill Testing as a Risk Factor for New-Onset Hypertension: The Framingham Heart Study. Vol. 99. 1999. 1831 p.
  32. Berman JL, Wynne J, Cohn PF. A multivariate approach for interpreting treadmill exercise tests in coronary artery disease. *Circulation* 1978 Sep 1; 58(3): 505-12.
  33. Picano E, Pálkás A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001 Jul; 19(7): 1177.
  34. Cortigiani L, Coletta C, Bigi R, Amici E, Desideri A, Odoguardi L. Clinical, exercise electrocardiographic, and pharmacologic stress echocardiographic findings for risk stratification of hypertensive patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2003 Apr 15; 91(8): 941-5.
  35. Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, Redberg RF, Mora S. Exercise Blood Pressure and Future Cardiovascular Death in Asymptomatic Individuals. *Circulation* 2010 May 18; 121(19): 2109-16.
  36. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic significance of exercise versus resting blood pressure in hypertensive men. *Hypertension* 1991 Apr 1; 17(4): 574-8.
  37. Ren J-F, Hakki A-H, Kotler MN, Iskandrian AS. Exercise systolic blood pressure: A powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1985 May 1; 5(5): 1224-31.
  38. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002 Oct 16; 40(8): 1531-40.
  39. Marwick TH, Cho I, O'Hartaigh B, Min JK. Finding the Gatekeeper to the Cardiac Catheterization Laboratory: Coronary CT Angiography or Stress Testing? *J Am Coll Cardiol* 2015 Jun 30; 65(25): 2747-56.
  40. McCann RL, Schwartz LB, Pieper KS. Vascular complications of cardiac catheterization. *J Vasc Surg* 1991 Sep 1; 14(3): 375-81.
  41. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1999 Mar 1; 33(3): 661-9.
  42. Duvoisin G, Lopez RN, Day AS, Lemberg DA, Geary RB, Leach ST. Novel Biomarkers and the Future Potential of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 1936315.
  43. Northcott JM, Yeganeh A, Taylor CG, Zahradka P, Wigle JT. Adipokines and the cardiovascular system: mechanisms mediating health and disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2012 Aug; 90(8): 1029-59.
  44. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009 Jun 1; 53(3): 317-33.
  45. Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World J Exp Med* 2015 Nov 20; 5(4): 218-24.
  46. Lee KWJ, Hill JS, Walley KR, Frohlich JJ. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ* 2006 Feb 14; 174(4): 461-6.
  47. Upadhyay RK. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. *J Lipids* 2015; 2015: 971453.
  48. Deodhar SD. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity.

- Cleve Clin J Med* 1989 Apr; 56(2): 126-30.
49. Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003 Feb 1; 91(3): 287-92.
  50. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003 Jan 28; 107(3): 363-9.
  51. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000 Mar 23; 342(12): 836-43.
  52. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998 Jun; 31(7): 1460-5.
  53. He L, Tang X, Ling W, Chen W, Chen Y. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart* 2010 Mar 1; 96(5): 339-46.
  54. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003 Jan 28; 107(3): 499-511.
  55. Weisel JW. Fibrinogen and Fibrin. In: *Advances in Protein Chemistry* [Internet]. Academic Press; 2005 [cited 2019 May 14]. p. 247-99. (Fibrous Proteins: Coiled-Coils, Collagen and Elastomers; vol. 70). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065323305700085>
  56. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 1987 Sep 4; 258(9): 1183-6.
  57. Willige SU de, Standeven KF, Philippou H, Ariëns RAS. The pleiotropic role of the fibrinogen  $\gamma'$  chain in hemostasis. *Blood* 2009 Nov 5; 114(19): 3994-4001.
  58. Appiah D, Schreiner PJ, MacLehose RF, Folsom AR. Association of Plasma  $\gamma'$  Fibrinogen With Incident Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Biol* 2015 Dec; 35(12): 2700-6.
  59. Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45(2): 27-37.
  60. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J IMAJ* 2008; 10(7): 494-8.
  61. Yang Y, Zhang F, Skrip L, et al. IL-6 gene polymorphisms and CAD risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013 Mar 1; 40(3): 2589-98.
  62. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship Between Interleukin 6 and Mortality in Patients With Unstable Coronary Artery Disease: Effects of an Early Invasive or Noninvasive Strategy. *JAMA* 2001 Nov 7; 286(17): 2107-13.
  63. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003 Nov 11; 108(19): 2317-22.
  64. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005 Nov; 23(5): 479-90.
  65. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem* 2014 Mar; 60(3): 530-40.
  66. Chen LQ, de Lemos JA, Das SR, Ayers CR, Rohatgi A. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: the Dallas Heart Study. *Clin Chem* 2013 Mar; 59(3): 536-46.
  67. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 2001 Feb 23; 104(4): 503-16.
  68. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003 Feb 5; 41(3): 360-70.
  69. Tsimikas S, Mallat Z, Talmud PJ, et al. Oxidation-Specific Biomarkers, Lipoprotein(a), and Risk of Fatal and Nonfatal Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2010 Sep 14; 56(12): 946-55.
  70. Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, et al. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2589-2596.
  71. Zhang R, Brennan M-L, Fu X, et al. Association Between Myeloperoxidase Levels and Risk of Coronary Artery Disease. *JAMA* 2001 Nov 7; 286(17): 2136-42.
  72. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm* 2008; 2008: 135625.
  73. Meuwese MC, Stroes ESG, Hazen SL, et al. Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With the Future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jul 10; 50(2): 159-65.
  74. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003 Oct 1; 170(2): 191-203.
  75. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart* 2001 Jun 1; 85(6): 623-7.
  76. Doo Y-C, Han S-J, Park W-J, et al. Associations between C-reactive protein and circulating cell adhesion molecules in patients with unstable angina undergoing coronary intervention and their clinical implication. *Clin Cardiol* 2005; 28(1): 47-51.
  77. Hillis GS, Terregino C, Taggart P, et al. Elevated soluble P-selectin levels are associated with an increased risk of early adverse events in patients with presumed myocardial ischemia. *Am Heart J* 2002 Feb 1; 143(2): 235-41.
  78. França CN, Izar MC, Amaral JB, Tegani DM, Fonseca FA. Microparticles as potential biomarkers of cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol* 2015 Feb; 104(2): 169-74.

79. Faure V, Dou L, Sabatier F, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3): 566-573.
80. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2012 May; 23(4): 222-31.
81. Nozaki T, Sugiyama S, Koga H, et al. Significance of a Multiple Biomarkers Strategy Including Endothelial Dysfunction to Improve Risk Stratification for Cardiovascular Events in Patients at High Risk for Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009 Aug 11; 54(7): 601-8.
82. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001 Apr 3; 103(13): 1813-8.
83. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997 Apr 3; 336(14): 973-9.
84. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001 Jun 28; 344(26): 1959-65.
85. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001 May 16; 285(19): 2481-5.
86. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002 Nov 14; 347(20): 1557-65.
87. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Jun; 17(6): 1121-7.
88. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999 Jan 19; 99(2): 237-42.
89. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000 Jul 22; 321(7255): 199-204.
90. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002 Aug 28; 288(8): 980-7.
91. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002 Jun 4; 105(22): 2595-9.
92. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996 Sep 15; 144(6): 537-47.
93. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000 Oct; 21(19): 1584-90.
94. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999 May; 106(5): 506-12.