

Accuratezza diagnostica del test al cicloergometro: superiorità dell'indicizzazione del sottoslivellamento del tratto ST per la riserva cronotropa nell'identificare una coronaropatia emodinamicamente significativa

Vittorio Palmieri¹, Salvatore Pezzullo², Emma Arezzi², Cesare Russo², Stefania Martino², Claudia D'Andrea³, Salvatore Cassese³, Aldo Celentano¹

¹U.O.C. di Cardiologia-UTIC, Ospedale dei Pellegrini, ASL 1, Napoli, ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli, ³Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Key words:
Angina pectoris;
Coronary angiography;
Diagnosis;
Electrocardiography;
Stress testing.

Background. Diagnostic reliability of indexations of peak exercise ST-segment depression (Δ ST) for heart rate reserve (HRi) or chronotropic reserve (CR) to identify significant coronary artery disease (CAD) by bicycle exercise testing has not been evaluated previously.

Methods. Upright bicycle exercise testing (25 W increment every 3 min) was performed in consecutive patients in primary prevention with at least one of the following criteria: history of exercise-induced chest discomfort and cardiovascular risk factors; overt peripheral arterial disease; type 2 diabetes associated with two or more additional cardiovascular risk factors. Coronary angiography was performed to define significant CAD (stenosis $\geq 70\%$ of the main coronary arteries or of their major branches, or isolated left main stenosis $\geq 50\%$, or two or more stenoses 50-69%). Duke angina index was used to grade exercise-induced chest pain; Δ ST, ST/HRi and ST/CR were calculated at peak exercise; three different criteria for the definition of inducible myocardial ischemia were tested versus significant CAD: peak Δ ST $\geq 100 \mu$ V, ST/HRi $> 1.69 \mu$ V/b/min or ST/CR $> 1.76 \mu$ V/%.

Results. Of the study sample (n = 46), 40% had typical angina; during stress test 80% showed Δ ST $\geq 100 \mu$ V; 76% had ST/HRi $> 1.69 \mu$ V/b/min; 62% had ST/CR $> 1.76 \mu$ V/%. Diagnostic accuracy of Δ ST $\geq 100 \mu$ V, of ST/HRi $> 1.69 \mu$ V/b/min, and of ST/CR $> 1.76 \mu$ V/% were 78%, 72%, and 89% respectively (p < 0.001 for the difference in diagnostic performance). ST/CR $> 1.76 \mu$ V/% showed the highest diagnostic accuracy both in patients with submaximal exercise (96%) and in women (92%). Similarly, ST/CR $> 1.76 \mu$ V/% was associated with the highest diagnostic accuracy both in patients with maximal exercise (78%) and in men (88%). Analyses of the ROC curve revealed that ST/CR was associated with the greatest area under the curve, and a population-specific cut-off of 1.77 μ V/% was associated with a sensitivity of 88% and a specificity of 90%.

Conclusions. Our pilot study suggests that in patients undergoing bicycle stress testing for differential diagnosis or screening of significant CAD, and with moderate-to-high pre-test probability, the use of ST/CR $> 1.76 \mu$ V/% may provide elevated sensitivity and specificity, and the best diagnostic accuracy, which was consistent in patients with submaximal exercise test and in women.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (9): 627-636)

© 2008 AIM Publishing Srl

Fondo per il Dottorato di Ricerca "XVI Ciclo - Patologia e clinica delle malattie cronico-degenerative cardiovascolari, reumatiche e della nutrizione" 2000-2004, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli.

Ricevuto il 16 luglio 2007; nuova stesura il 10 ottobre 2007; accettato il 15 ottobre 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Vittorio Palmieri

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi "Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
E-mail:
vpalmier@med.cornell.edu

Introduzione

Nella pratica clinica standard, il test da sforzo con valutazione elettrocardiografica rappresenta lo strumento più frequentemente utilizzato per la diagnosi differenziale e lo screening della coronaropatia (CAD) emodinamicamente significativa¹. Tuttavia, il criterio elettrocardiografico standard per la definizione di CAD, e cioè un sottoslivellamento del tratto ST orizzontale o discendente (Δ ST) al picco dell'esercizio di entità $\geq 100 \mu$ V, ha un'accuratezza diagnostica re-

lativamente subottimale, specialmente nei pazienti in cui esiste un *bias* di riferimento per definizione (probabilità pre-test medio-alta), nelle donne e nei pazienti che effettuano test ergometrici non massimali¹⁻³. Negli ultimi 30 anni è stato sviluppato e affinato un nuovo approccio che, basandosi sull'aggiustamento delle anomalie del tratto ST indotte dallo sforzo per la riserva di frequenza cardiaca (FC) utilizzata al picco dell'esercizio (FCi), si è dimostrato in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica del test ergometrico al treadmill⁴⁻¹⁵. Tale nuovo approc-

cio, tuttavia, è stato validato utilizzando il test da sforzo al treadmill⁴⁻¹⁵, per il quale sono riportate una sensibilità e una specificità maggiori rispetto al test da sforzo al cicloergometro nella diagnosi di CAD anche adoperando il criterio tradizionale (per esempio, $\Delta ST \geq 100 \mu V$)¹⁶. D'altro canto, il test da sforzo al cicloergometro è uno strumento ampiamente utilizzato. Pertanto, il nostro studio pilota ha avuto lo scopo di verificare in un ambito clinico l'accuratezza diagnostica del test da sforzo al cicloergometro nell'identificazione di CAD adoperando l'indicizzazione del ΔST per la riserva di FC (FCi) e per la riserva cronotropa (RC) precedentemente valutati in popolazione, in pazienti con probabilità pre-test di CAD moderata o alta per criteri clinici o anamnesi, nei sottogruppi di coloro che effettuavano un test ergometrico sottomassimale e nelle donne.

Materiali e metodi

Caratteristiche del campione in studio

Abbiamo reclutato pazienti consecutivi, in regime ambulatoriale, in grado di svolgere un test da sforzo al cicloergometro (il tasso di inabilità all'esercizio nel nostro laboratorio in 5 anni è <1%), senza chiara evidenza di cardiopatia ischemica conclamata (nessun precedente ricovero per sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio o per procedure di rivascolarizzazione; assenza di onde Q patologiche o blocco di branca sinistro all'ECG a riposo; assenza di terapia con farmaci antischemici), di pregressi eventi cerebrovascolari, riferiti alla nostra attenzione per diagnosi differenziale di dolore toracico da sforzo o per screening di CAD in base alle seguenti condizioni cliniche: anamnesi positiva per dolore toracico da sforzo in paziente con fattori di rischio cardiovascolare tradizionali; e/o arteriopatia periferica manifesta (cioè aterosclerosi carotidea); e/o diabete mellito di tipo 2 associato a due o più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi (tra ipertensione, abitudine al fumo di sigaretta, ipercolesterolemia, storia familiare di CAD precoce). I criteri di esclusione pre-test includevano: sottoslivellamento del tratto ST ≥ 1 mm all'ECG standard a riposo; preeccitazione ventricolare; ritmo cardiaco non sinusale; pressione arteriosa (PA) pre-esercizio >200/120 mmHg; trattamento con digitale; insufficienza cardiaca congestizia manifesta, blocco di branca destra o sinistra. Nessun paziente assumeva nitrati o equivalenti, calcioantagonisti, beta o alfabloccanti al momento dell'esecuzione del test ergometrico; nel caso, tali farmaci venivano sospesi almeno 72 h prima dell'esercizio; nei pazienti con ipertensione arteriosa o diabete mellito era permesso l'utilizzo di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o di antagonisti recettoriali dell'angiotensina II o di diuretici. Il protocollo dello studio è stato approvato da un comitato etico istituzionale indipendente, e rispetta i principi della Dichiarazione di Helsinki del 1975. Tutti i pazienti sono stati adeguatamente informati e hanno

dato per iscritto il proprio consenso a partecipare allo studio.

La valutazione clinica includeva la misurazione della PA in clinostatismo e dei parametri antropometrici standard ottenuti seguendo procedure standardizzate^{17,18}. L'ipertensione è stata definita da una PA sistolica ≥ 140 mmHg oppure da una PA diastolica ≥ 90 mmHg oppure dall'utilizzo di farmaci antipertensivi. L'obesità è stata definita da un indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m². La presenza di diabete, ipercolesterolemia e l'abitudine al fumo di sigaretta è stata definita su base anamnestica e attraverso la revisione di eventuale documentazione clinica, incluse le prescrizioni di specifici farmaci. Il presente studio è basato su un campione pilota di 46 pazienti, dei quali il 70% ha mostrato di avere CAD significativa (n = 32) definita in base ai criteri riportati di seguito.

Test da sforzo

Il test da sforzo è stato eseguito da due medici utilizzando un cicloergometro con freno elettromeccanico, seguendo un protocollo standard con incrementi di 25 W ogni 3 min fino alla massima capacità volontaria all'esercizio¹⁹; altrimenti, le ragioni per l'interruzione dell'esercizio includevano: espressa richiesta del partecipante, comparsa di severo dolore toracico, ipotensione (definita come una caduta di 40 mmHg della PA sistolica durante l'esercizio), PA sistolica ≥ 250 mmHg durante l'esercizio, $\Delta ST \geq 3$ mm, tachicardie sopraventricolari o ventricolari non sostenute. La FC e la PA sono state misurate a riposo in clino e ortostatismo, al termine di ciascuno stadio dell'esercizio, al picco dell'esercizio e durante la fase di recupero.

La FC massima teorica (in b/min) è stata definita in base all'età come $220 - \text{età}$; la FCi è stata calcolata come FC al picco dell'esercizio in ortostatismo - FC pre-esercizio in ortostatismo; la RC al picco è stata calcolata come $100 \times (\text{FC al picco dell'esercizio in ortostatismo} - \text{FC pre-esercizio in ortostatismo}) / (220 - \text{età} - \text{FC pre-esercizio in ortostatismo})$. In accordo con le procedure raccomandate²⁰, il ΔST discendente od orizzontale è stato misurato elettronicamente (Formula, Esaote Biomedica, Firenze, 1997) a 60 ms dal punto J; un eventuale sottoslivellamento del tratto ST basale è stato sottratto dal ΔST di picco. Per gli aggiustamenti di ΔST per FCi e RC, il ΔST massimale è stato calcolato come ST di picco - ST di base (se sottoslivellato) indipendentemente dalla pendenza del tratto ST, ed è stato espresso in μV ; quando il tratto ST basale si presentava ≥ 0 , esso veniva considerato come pari a 0 nel calcolo del ΔST ¹¹. Tre criteri elettrocardiografici sono stati paragonati per l'identificazione dell'ischemia miocardica inducibile: il criterio tradizionale $\Delta ST \geq 100 \mu V$; l' $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ e l' $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ come definiti precedentemente¹². I pazienti che mostravano un soprasslivellamento del tratto ST durante il test da sforzo non sono stati analizzati all'interno di questo lavoro. L'angina da sforzo è stata classificata in accordo con i criteri di Duke²¹.

Coronarografia

Tutti i partecipanti inclusi nello studio hanno fornito il loro consenso per iscritto a sottoporsi alla coronarografia, che è stata praticata entro 3 settimane dalla data del test da sforzo. Una CAD significativa è stata definita dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri: una stenosi $\geq 70\%$ che coinvolgeva la discendente anteriore sinistra oppure un ramo diagonale maggiore oppure la circonflessa o un ramo marginale maggiore o ancora la coronaria destra; una stenosi isolata del tronco comune $\geq 50\%$; due o più stenosi tra il 50 e il 69%, in assenza dei precedenti criteri. Per questo studio, i soggetti con coronarografia normale e quelli con un'ostruzione coronarica non emodinamicamente significativa sono stati considerati insieme in un unico gruppo di controllo.

Analisi statistica

I dati sono espressi come medie \pm DS o percentuali. I dati demografici, antropometrici ed elettrocardiografici sono stati confrontati tra i pazienti raggruppati sulla base delle differenti definizioni elettrocardiografiche di ischemia miocardica inducibile, cioè $\Delta ST \geq 100 \mu V$ rispetto a $\Delta ST < 100 \mu V$; $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ rispetto a $ST/FCi \leq 1.69 \mu V/b/min$; e $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ rispetto a $ST/RC \leq 1.76 \mu V/\%$, utilizzando il test *t* di Student per gruppi indipendenti per le variabili continue e analisi del χ^2 corretta per le variabili proporzionali. La sensibilità e la specificità sono state calcolate rispettivamente come veri positivi/veri positivi + falsi negativi e veri negativi/veri negativi + falsi positivi. La probabilità post-test di CAD è stata determinata calcolando il valore predittivo positivo (veri positivi/veri positivi + falsi positivi); il valore predittivo negativo (veri negativi/veri negativi + falsi negativi); l'accuratezza diagnostica (veri positivi + veri negativi/numero totale di test).

Il livello di coerenza nella diagnosi di CAD significativa tra test da sforzo elettrocardiografico e coronarografia è stato determinato con l'utilizzo della statistica *k*, e l'interpretazione del *k* ha seguito le attuali linee

guida in merito²². La differenza tra le performance dei tre criteri è stata valutata stimando il valore di $-2 \log likelihood ratio$ derivato mediante una serie di regressioni logistiche binarie aventi come variabile dipendente la CAD e come indipendente i criteri elettrocardiografici testati singolarmente; le differenze tra i diversi $-2 \log likelihood ratio$ ottenuti sono state valutate secondo la distribuzione del χ^2 con 2 gradi di libertà ($n-1$). I cut-off popolazione-specifici nel nostro studio per ciascun parametro elettrocardiografico per la diagnosi di ischemia miocardica inducibile sono stati individuati mediante analisi di discriminazione (curve ROC), raffigurando la variazione di sensibilità sull'asse *y* in funzione della variazione di 1-specificità. Un valore di *p* a due code < 0.05 è stato utilizzato per definire la significatività statistica.

Risultati

Caratteristiche cliniche dei pazienti raggruppati secondo le differenti definizioni elettrocardiografiche di ischemia miocardica inducibile

Dei 46 pazienti che costituivano il campione attuale, il 70% ($n = 32$) ha mostrato CAD all'angiografia coronarica effettuata dopo il test ergometrico. I pazienti con CAD avevano valori di picco ΔST (156 ± 64 vs $99 \pm 55 \mu V$), di ST/FCi (2.91 ± 1.31 vs $1.51 \pm 0.81 \mu V/b/min$) e di ST/RC (2.53 ± 1.23 vs $1.27 \pm 0.65 \mu V/\%$) significativamente più alti di coloro che non avevano CAD (tutte le $p < 0.01$); per contro, l'età media, la distribuzione di sesso e fattori di rischio cardiovascolare, la PA, la FC e il doppio prodotto all'acme dell'esercizio non erano significativamente differenti tra pazienti con CAD e quelli senza CAD (dati non mostrati, tutte le $p > 0.1$).

I pazienti con $\Delta ST \geq 100 \mu V$ avevano età media, sesso, IMC e prevalenza dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare comparabili a quelli con $\Delta ST < 100 \mu V$ (Tabella 1). La prevalenza di CAD era significativa-

Tabella 1. Caratteristiche demografiche della popolazione studiata raggrupata secondo le diverse definizioni elettrocardiografiche di ischemia miocardica inducibile.

	$\Delta ST \geq 100 \mu V$			$ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$			$ST/RC > 1.76 \mu V/\%$		
	Sì (n=36)	No (n=10)	p	Sì (n=35)	No (n=11)	p	Sì (n=29)	No (n=17)	p
Età (anni)	58 \pm 10	55 \pm 9	NS	59 \pm 9.7	54 \pm 9	NS	57 \pm 10	59 \pm 9	NS
Sesso maschile	78	60	NS	74	73	NS	79	65	NS
IMC (kg/m ²)	26.7 \pm 3.4	27.0 \pm 2.3	NS	27.0 \pm 3.5	26.0 \pm 1.9	NS	27.0 \pm 3.6	26.5 \pm 2.3	NS
Obesità	14	20	NS	20	0	-	21	6	NS
Iperensione	72	70	NS	74	64	NS	76	65	NS
Diabete	37	33	NS	39	27	NS	46	20	NS
Ipercolesterolemia	69	67	NS	70	64	NS	69	68	NS
Fumo di sigaretta	44	22	NS	44	27	NS	39	40	NS
CAD	81	30	<0.005	77	46	NS	97	24	<0.001

I dati sono espressi come medie \pm DS o percentuali. CAD = coronaropatia; IMC = indice di massa corporea.

mente maggiore nei pazienti con $\Delta ST \geq 100 \mu V$ rispetto a quelli con $\Delta ST < 100 \mu V$.

I pazienti con $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ presentavano età media, sesso, IMC e prevalenza dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare comparabili a quelli con $ST/FCi \leq 1.69 \mu V/b/min$.

La prevalenza di CAD tendeva ad essere maggiore nei pazienti con $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ rispetto a quelli con $ST/FCi \leq 1.69 \mu V/b/min$ senza raggiungere la significatività statistica. I pazienti con $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ presentavano età media, sesso, IMC e prevalenza dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare comparabili a quelli con $ST/RC \leq 1.76 \mu V/\%$. La prevalenza di CAD risultò sensibilmente maggiore nei pazienti con $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ rispetto a quelli con $ST/RC \leq 1.76 \mu V/\%$. La performance dell' $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ nel predire la CAD era significativamente superiore rispetto al $\Delta ST \geq 100 \mu V$ assoluto e rispetto all' $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ (entrambe le $p < 0.05$).

Dati ergometrici dei pazienti raggruppati secondo le differenti definizioni elettrocardiografiche di ischemia miocardica inducibile

I parametri ergometrici non risultavano significativamente differenti tra i pazienti stratificati in base al $\Delta ST \geq 100$ vs $< 100 \mu V$ (Tabella 2); la proporzione di pazienti che riferivano angore al picco dell'esercizio non differiva tra i gruppi (42 vs 33%, $p = NS$).

Raggruppando, invece, il campione in base all' ST/FCi , la PA sistolica basale risultava significativamente maggiore nei pazienti con $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ rispetto a quelli con $ST/FCi \leq 1.69 \mu V/b/min$; al picco del-

l'esercizio, la PA diastolica basale, le PA sistolica e diastolica al picco dell'esercizio, la potenza massima raggiunta, il prodotto pressione-frequenza e la percentuale della FC massima teorica predetta in funzione dell'età non differivano tra pazienti con $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ vs quelli con $ST/FCi \leq 1.69 \mu V/b/min$; la durata dell'esercizio, la FC di picco e la RC risultarono significativamente inferiori in pazienti con $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ rispetto a coloro che avevano $ST/FCi \leq 1.69 \mu V/b/min$. La quota di pazienti che riferiva dolore toracico al picco dello sforzo tendeva ad essere maggiore tra quelli con $ST/FCi > \mu V/b/min$ rispetto a coloro con $ST/FCi \leq 1.69 \mu V/b/min$ (44 vs 27%, $p = NS$).

Stratificando, infine, il campione in base all' ST/RC , la PA basale e quella al picco dell'esercizio, la FC basale, la durata dell'esercizio, la potenza massima raggiunta e il prodotto pressione-frequenza al picco non differivano tra pazienti con $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ vs coloro con $ST/RC \leq 1.76 \mu V/\%$; al contrario, la FC al picco dell'esercizio, la percentuale della FC massima teorica predetta dall'età raggiunta al picco dell'esercizio e la RC erano significativamente inferiori nei pazienti con $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ rispetto a quelli con $ST/RC \leq 1.76 \mu V/\%$. La quota di pazienti che riferiva dolore toracico al picco dello sforzo tendeva ad essere maggiore tra quelli con $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ rispetto a quelli con $ST/RC \leq 1.76 \mu V/\%$ (46 vs 29%, $p = NS$).

Risultati elettrocardiografici del test ergometrico e probabilità post-test di coronaropatia

L'analisi di discriminazione della CAD ha mostrato massima efficienza del rapporto ST/RC (area sotto la

Tabella 2. Parametri ergometrici raggruppati secondo le diverse definizioni elettrocardiografiche di ischemia miocardica inducibile.

	$\Delta ST \geq 100 \mu V$			$ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$			$ST/RC > 1.76 \mu V/\%$		
	Sì (n=36)	No (n=10)	p	Sì (n=35)	No (n=11)	p	Sì (n=29)	No (n=17)	p
PA sistolica basale (mmHg)	137 ± 19	125 ± 20	NS	139 ± 19	123 ± 15	0.017	139 ± 20	128 ± 16	NS
PA diastolica basale (mmHg)	78 ± 11	82 ± 10	NS	79 ± 11	80 ± 7	NS	78 ± 11	81 ± 9	NS
Durata dell'esercizio (s)	485 ± 174	547 ± 279	NS	462 ± 171	607 ± 240	0.033	474 ± 182	536 ± 220	NS
Potenza al picco dell'esercizio (W)	106 ± 26	100 ± 33	NS	102 ± 28	114 ± 23	NS	103 ± 30	109 ± 22	NS
PA sistolica al picco (mmHg)	195 ± 26	183 ± 20	NS	195 ± 27	185 ± 21	NS	193 ± 28	190 ± 21	NS
PA diastolica al picco (mmHg)	98 ± 13	98 ± 15	NS	96 ± 14	102 ± 11	NS	98 ± 14	98 ± 13	NS
FC al picco dell'esercizio (b/min)	136 ± 15	132 ± 19	NS	132 ± 14	144 ± 17	0.030	131 ± 15	141 ± 15	0.047
Doppio prodotto (mmHg × b/min)	26.4 ± 4.5	24.2 ± 5.3	NS	25.7 ± 4.8	26.6 ± 4.7	NS	25.4 ± 5.0	26.7 ± 4.2	NS
FC target raggiunta (%)	84 ± 10	80 ± 10	NS	82 ± 9	86 ± 10	NS	80 ± 9	87 ± 9	0.021
RC (%)	70 ± 18	62 ± 17	NS	66 ± 17	77 ± 17	0.069	64 ± 17	77 ± 16	0.014

I dati sono espressi come medie ± DS o percentuali. ΔST = sottoslivellamento orizzontale o discendente del tratto ST; FC = frequenza cardiaca; FCi = indicizzazione del ΔST per la riserva di FC al picco dell'esercizio; PA = pressione arteriosa; RC = riserva cronotropa.

curva = 0.90, intervallo di confidenza 95% 0.80-0.995, $p < 0.001$), seguito dall' ST/HRi (area sotto la curva = 0.84, intervallo di confidenza 95% 0.72-0.96, $p < 0.001$), e dal Δ ST (area sotto la curva = 0.78, intervallo di confidenza 95% 0.62-0.93, $p < 0.001$) (Figura 1).

In termini di affidabilità diagnostica dei cut-off predefiniti (Tabella 3), nel nostro campione, sia il Δ ST $\geq 100 \mu\text{V}$ che l' ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ e l' ST/FCi $> 1.69 \mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$ mostravano sensibilità abbastanza elevate; tuttavia, la specificità del Δ ST $\geq 100 \mu\text{V}$ risultava alquanto subottimale. Per contro, l' ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ si dimostrò il parametro con la massima specificità.

Pertanto, l' ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ aveva la massima accuratezza diagnostica, seguito dal Δ ST $\geq 100 \mu\text{V}$. Al crescere dell' ST/RC la sensibilità tendeva a deteriorare mentre la specificità raggiungeva il 100% per valori di ST/RC $2.5 \mu\text{V}/\%$. Una combinazione di ST/FCi $> 1.69 \mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$ e ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ per l' identificazione di una CAD significativa non raggiungeva una performance migliore rispetto a ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ da solo (dati non mostrati). Allo stesso modo, una combinazione di ST/FCi $> 1.69 \mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$ o ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$

non migliorava la performance diagnostica rispetto a ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ da solo (dati non mostrati).

Nell' ambito della popolazione studiata, il valore di Δ ST associato ad una specificità del 90% era pari a $162 \mu\text{V}$, che a sua volta si associava ad una sensibilità del 34%; per contro, il valore di Δ ST associato ad una sensibilità del 90% era pari a $95 \mu\text{V}$, che a sua volta si associava ad una specificità del 50%. Per quanto attiene all' ST/FCi, una specificità del 90% era associata ad un valore di $2.25 \mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$, che a sua volta si associava ad una sensibilità del 66%; per contro, il valore di ST/FCi associato ad una sensibilità del 90% era pari a $1.55 \mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$, che a sua volta si associava ad una specificità del 43%. Infine, una specificità del 90% era associata ad un valore di ST/RC pari a $1.77 \mu\text{V}/\%$, che si associava ad una sensibilità dell' 88%, mentre un valore di $1.52 \mu\text{V}/\%$ assicurava una sensibilità del 90%, ma una specificità del 64%.

Analisi di sottogruppo

Nell' ambito di coloro che effettuavano un test ergometrico submassimale ($n = 28$, FC di picco $< 85\%$ della FC

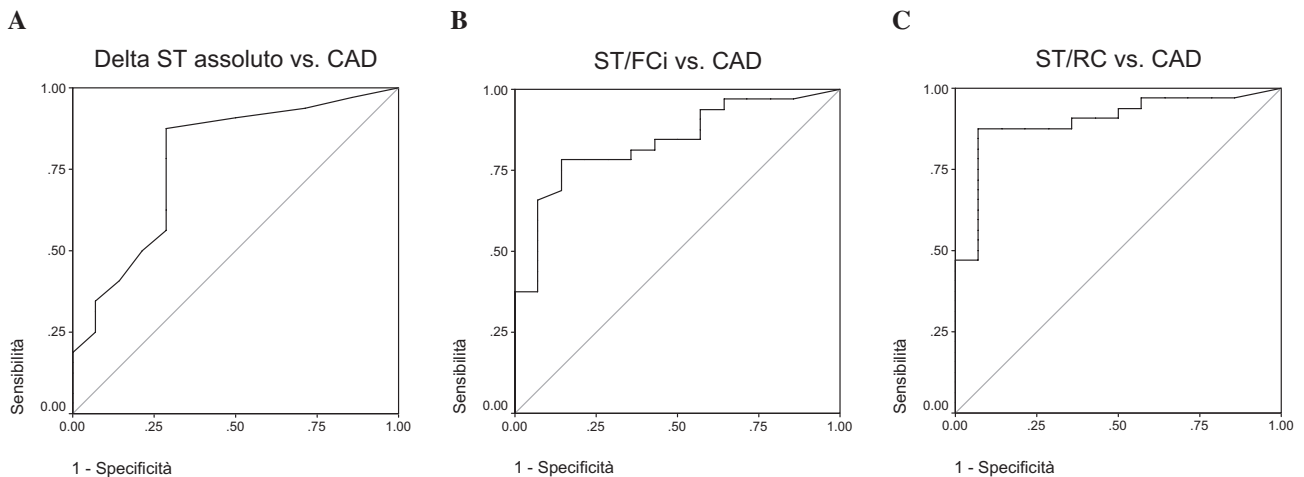


Figura 1. Curve ROC relative alla capacità del sottoslivellamento del tratto ST orizzontale o discendente (A), dell' ST/FCi (indicizzazione del Δ ST per la riserva di FC al picco dell' esercizio) (B) e dell' ST/RC (riserva cronotropa) (C) di discriminare la coronaropatia (CAD) nel campione esaminato. L' asse delle x mostra il valore di 1-specificità e pertanto i valori bassi di specificità sono riportati verso sinistra e quelli elevati verso destra. L' asse delle y riporta i valori di sensibilità. Le curve spezzate mostrano le variazioni di sensibilità per variazioni di specificità.

Tabella 3. Probabilità post-test di coronaropatia (CAD) secondo i criteri al test da sforzo elettrocardiografico.

	CAD alla coronarografia		Statistica k	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPP (%)	VPN (%)	Accuratezza (%)
	Sì	No						
Δ ST $\geq 100 \mu\text{V}$	29	7	0.44 ($p = 0.001$)	94	50	81	70	78
Δ ST $< 100 \mu\text{V}$	3	7						
ST/FCi $> 1.69 \mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$	27	8	0.29 ($p = 0.053$)	84	43	77	55	72
ST/FCi $\leq 1.69 \mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$	5	6						
ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$	28	1	0.76 ($p < 0.001$)	88	93	97	77	89
ST/RC $\leq 1.76 \mu\text{V}/\%$	4	13						

I dati sono espressi come numeri assoluti. Δ ST = sottoslivellamento orizzontale o discendente del tratto ST; FCi = indicizzazione del Δ ST per la riserva di FC al picco dell' esercizio; RC = riserva cronotropa; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.

massima teorica), l'accuratezza diagnostica del criterio ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$ era superiore agli altri criteri, raggiungendo specificità e valore predittivo positivo del 100% (Tabella 4).

Nell'ambito di coloro che effettuavano un test ergometrico massimale (n = 18, FC di picco $\geq 85\%$ della FC massima teorica), l'accuratezza diagnostica del criterio ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$ risultò superiore agli altri criteri (78%, sensibilità 63%, specificità 90%, valore predittivo positivo e negativo 83 e 75%, rispettivamente); il criterio al ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$ mostrava invece minore accuratezza diagnostica (44%, sensibilità 63%, specificità 30%, valore predittivo positivo e negativo 42 e 50%, rispettivamente); l'accuratezza diagnostica del solo $\Delta\text{ST} \geq 100 \mu\text{V}$ era del 67% (sensibilità 100%, specificità 40%, valore predittivo positivo e negativo 57 e 100%, rispettivamente).

Nel sottogruppo delle donne (n = 12), il criterio ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$ si confermava quello con accuratezza diagnostica, specificità e valore predittivo positivo più elevati (Tabella 5). Nell'ambito dei pazienti di sesso maschile (n = 34), l'accuratezza diagnostica del criterio ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$ si confermò superiore agli altri criteri (88%, sensibilità 88%, specificità 89%, valore predittivo positivo e negativo 69 e 73%, rispettivamente);

il criterio ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$ mostrava invece minore accuratezza diagnostica (74%, sensibilità 84%, specificità 56%, valore predittivo positivo e negativo 81 e 50%, rispettivamente); l'accuratezza diagnostica del solo $\Delta\text{ST} \geq 100 \mu\text{V}$ era del 79% (sensibilità 92%, specificità 44%, valore predittivo positivo e negativo 82 e 67%, rispettivamente).

Discussione

Il criterio elettrocardiografico standard per la diagnosi di sospetto di ischemia miocardica inducibile al cicloergometro è associato ad un valore predittivo positivo subottimale¹⁶ e, pertanto, il test al cicloergometro è considerato un test di screening più che un test diagnostico per la diagnosi differenziale e la valutazione della CAD. Il nostro studio pilota, effettuato su pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria con una probabilità pre-test di CAD intermedia-alta¹, ha mostrato che l'ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$ al picco dell'esercizio al cicloergometro è un predittore accurato di CAD definita angiograficamente. L'ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$ è risultato particolarmente accurato poiché sufficientemente sensibile e molto specifico, e dunque associato ad un elevato valore pre-

Tabella 4. Probabilità post-test di coronaropatia (CAD) secondo i criteri al test da sforzo elettrocardiografico in pazienti con test submassimale.

	CAD alla coronarografia		Statistica <i>k</i>	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPP (%)	VPN (%)	Accuratezza (%)
	Sì	No						
$\Delta\text{ST} \geq 100 \mu\text{V}$	21	1	0.52 (p = 0.001)	86	75	79	100	86
$\Delta\text{ST} < 100 \mu\text{V}$	3	3						
ST/FCi >1.69 $\mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$	22	1	0.60 (p = 0.001)	92	75	82	60	89
ST/FCi $\leq 1.69 \mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$	2	3						
ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$	23	0	0.87 (p <0.001)	96	100	100	80	96
ST/RC $\leq 1.76 \mu\text{V}/\%$	1	4						

I dati sono espressi come numeri assoluti. ΔST = sottoslivellamento orizzontale o discendente del tratto ST; FCi = indicizzazione del ΔST per la riserva di FC al picco dell'esercizio; RC = riserva cronotropa; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.

Tabella 5. Probabilità post-test di coronaropatia (CAD) secondo i criteri al test da sforzo elettrocardiografico in pazienti di sesso femminile.

	CAD alla coronarografia		Statistica <i>k</i>	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPP (%)	VPN (%)	Accuratezza (%)
	Sì	No						
$\Delta\text{ST} \geq 100 \mu\text{V}$	6	2	0.47 (p = 0.001)	86	60	75	75	75
$\Delta\text{ST} < 100 \mu\text{V}$	1	3						
ST/FCi >1.69 $\mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$	6	3	0.27 (p = NS)	86	40	67	50	67
ST/FCi $\leq 1.69 \mu\text{V}/\text{b}/\text{min}$	1	2						
ST/RC >1.76 $\mu\text{V}/\%$	6	0	0.83 (p <0.001)	86	100	100	83	92
ST/RC $\leq 1.76 \mu\text{V}/\%$	1	5						

I dati sono espressi come numeri assoluti. ΔST = sottoslivellamento orizzontale o discendente del tratto ST; FCi = indicizzazione del ΔST per la riserva di FC al picco dell'esercizio; RC = riserva cronotropa; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.

dittivo positivo, sia nell'intero campione che in pazienti con test ergometrico submassimale e nelle donne, due sottogruppi in cui il test al cicloergometro associato al criterio elettrocardiografico standard possono offrire affidabilità diagnostica particolarmente subottimale¹, come confermato anche nel nostro studio.

La probabilità pre-test condiziona la prevalenza di malattia nei campioni di studio e condiziona dunque la performance dei test diagnostici. Il nostro campione era costituito da pazienti con probabilità pre-test di CAD intermedia o alta, come ci si attende in un contesto clinico; pertanto, il nostro contesto clinico è virtualmente ideale per testare l'accuratezza di test diagnostici derivati in popolazioni ampie e non selezionate. Per contro, in teoria il nostro campione non è ideale per l'identificazione di cut-off diagnostici generalizzabili, non solo per le dimensioni, ma soprattutto poiché il campione è frutto di una selezione che rende improbabile la presenza di pazienti senza CAD, e dunque di soggetti in cui il test ergometrico possa mostrare veri negativi. Infatti, le curve ROC hanno mostrato che, per ottenere valori di specificità sufficientemente elevati (90%), bisognava ricorrere a valori elevati di Δ ST e all'ST/FCi, per i quali la sensibilità risultava piuttosto bassa. D'altro canto, volendo privilegiare la sensibilità del test, come conveniente in test di screening, valori bassi di Δ ST e l'ST/FCi risultavano avere una specificità eccessivamente bassa, obbligando pertanto a considerare un secondo test di conferma molto specifico in una teorica griglia diagnostica sequenziale. Tuttavia, il cut-off specifico per l'ST/RC derivato entro la nostra popolazione per la diagnosi di CAD mediante curve ROC è risultato molto simile a quello riportato in letteratura (1.77 μ V/%) associato ad una sensibilità del 90% e una specificità dell'88%. Ciò probabilmente è un'ulteriore riprova dell'affidabilità diagnostica dell'ST/RC.

Da un punto di vista clinico, a parità di sensibilità e di valore predittivo positivo, il test con il più elevato valore predittivo negativo ha l'impatto clinico maggiore nei pazienti con probabilità pre-test di CAD medio-alta, poiché in tale contesto, i risultati negativi di un test affidabile possono aiutare a ridurre il numero di test di secondo e terzo livello. Infatti, è importante ricordare che seppure le anomalie del tratto ST indotte dall'esercizio sono prognosticamente rilevanti anche quando non raggiungono la soglia per la diagnosi di una CAD significativa^{1,12,15}, in assenza di una diagnosi affidabile, alla luce degli studi COURAGE²³ e MASS II²⁴, la terapia medica dell'angina stabile può essere una valida alternativa in determinati contesti clinici e se opportunamente ottimizzata.

Solo una parte dei pazienti studiati ha riferito angor tipico da sforzo. Il dato non è sorprendente, in quanto una parte della popolazione studiata era sottoposta a test ergometrico per screening e non per diagnosi differenziale. Va però sottolineato che l'ischemia miocardica inducibile silente presenta implicazioni prognostiche simili alla CAD sintomatica^{14,15,25}. L'alta affidabilità dia-

gnostica dell'ST/RC è particolarmente utile in tal caso, avendo la possibilità di ridurre il numero di test di secondo o terzo livello in pazienti non sintomatici. D'altro canto, nel nostro campione, solo 4 pazienti mostravano un ST/FCi <1.2 μ V/b/min, ovvero prognosticamente favorevole¹⁵; tuttavia, per effetto dei nostri criteri di selezione, quei pazienti avevano diversi fattori di rischio e aterosclerosi carotidea non ostruttiva; uno di quei pazienti, diabetico, iperteso e dislipidemico, aveva CAD alla coronarografia nonostante un test da sforzo negativo per ischemia miocardica inducibile (confermato alla scintigrafia miocardica perfusionale). Pertanto, il risultato del test ergometrico è sempre relativo al percorso clinico-diagnostico del paziente poiché nessun test non invasivo ha valore predittivo negativo del 100% verso CAD. È anche opportuno ricordare che in un precedente lavoro sperimentale, la medicina nucleare non ha mostrato performance diagnostica significativamente migliore rispetto all'ST/FCi nella diagnosi di CAD stabile⁹ e nella predizione di morte per cause cardiovascolari o di infarto miocardico non fatale²⁶.

L'aggiustamento del sottoslivellamento del tratto ST per la variazione di FC durante test ergometrico ha una solida base fisiopatologica. Infatti, in pazienti con ostruzione coronarica fissa limitante l'apporto di ossigeno al miocardio durante esercizio fisico, l'entità del sottoslivellamento del tratto ST, quale indicatore di ischemia, sarà proporzionale al lavoro cardiaco istante per istante per ciascun grado di ostruzione coronarica. Poiché al crescere del lavoro cardiaco, la domanda di ossigeno del miocardio diventa linearmente correlata alla FC, il rapporto tra entità del sottoslivellamento del tratto ST e la variazione di FC diventano a loro volta linearmente correlate. Quindi, per una data severità di CAD, se da un lato un ridotto incremento di lavoro cardiaco può determinare una variazione di ST non significativa in valore assoluto, poiché la variazione di FC durante il test ergometrico esprime in gran parte la variazione di esigenza metabolica del miocardio, il rapporto tra variazione del tratto ST e della FCi è in grado di rendere fisiopatologicamente più accurata la correlazione tra variazione assoluta del tratto ST e il grado di ostruzione coronarica sottostante; ciò contribuisce a ridurre i falsi negativi e a spiegare la maggiore affidabilità del tratto ST indicizzato per pazienti che effettuano un test ergometrico submassimale spontaneamente, come emerge anche nel nostro studio, o per effetto di interferenza farmacologica²⁷. Per contro, poiché il rapporto tra variazione del tratto ST e variazione di FC, esprime le variazioni di esigenza metabolica del miocardio, rimane idealmente costante in condizioni di CAD fissa²⁸, le variazioni del tratto ST per effetto di ischemia subendocardica transitoria durante alto carico lavorativo possono divenire non diagnostiche quando rapportate all'incremento di FC in valore assoluto (per esempio, FCi) o relativo (per esempio, RC), riducendo il numero di falsi positivi. Questo è risultato evidente nella sottoanalisi dei pazienti con test massimale, nei

quali per ΔST , i falsi positivi erano 6 su 10 pazienti senza CAD significativa.

A differenza di quanto indicato in uno studio precedente¹², nel nostro contesto clinico un $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ non ha mostrato una buona affidabilità diagnostica. Le ragioni per una tale discrepanza non sono emerse chiaramente dalle nostre analisi. Tuttavia, bisogna rilevare alcune differenze sostanziali tra il nostro studio e il precedente¹², nel quale l' $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ è stato validato adoperando il test al treadmill in pazienti con un ampio range di probabilità pre-test di CAD¹²; noi abbiamo impiegato il test da sforzo al cicloergometro in un gruppo di pazienti con indicazione clinica all'esecuzione del test per la diagnosi differenziale o lo screening di una CAD. Tale scelta di fondo è coerente con la pratica clinica, ma può generare qualche distorsione nell'analisi statistica. Nondimeno, i nostri risultati relativi all' $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ sono in linea con la letteratura¹². Mentre è vero che, in riferimento all' ST/FCi , la dimensione campionaria attuale si associava ad un potere statistico subottimale per il rapporto di probabilità CAD/no CAD osservato e un errore α al 5%, è altrettanto vero che il basso potere statistico riscontrato è, in effetti, causato dalla bassa accuratezza diagnostica dell' $ST/FCi > 1.69 \mu V/b/min$ nel predire una CAD. Infatti, nello stesso campione, essendosi dimostrato l' $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ più accurato, esso ha consentito di rivelare con significatività statistica la differenza in prevalenze di CAD nella stratificazione per criterio elettrocardiografico. Ciò rinforza il sostanziale vantaggio dell'utilizzo di un test più accurato per la diagnosi di CAD. Tenendo conto del fatto che nel calcolo della RC, la FCi raggiunta è indicizzata per la FCi teorica massima, abbiamo osservato che i due indici (FCi e RC) hanno performance numerica differente soprattutto per valori mediamente alti di FC basale; a titolo esemplificativo riportiamo il caso di un paziente di 58 anni che mostrava un ΔST pari ad $80 \mu V$, che aveva una FC basale di $113 b/min$ e che incrementava a $149 b/min$ al picco dell'esercizio; in tale paziente, la FCi era di soli $36 b/min$, mentre la RC era del 74% e ciò comporta che in questo paziente, che non risultò avere CAD emodinamicamente significativa, l' ST/FCi era pari a $2.22 \mu V/b/min$ (dunque falso positivo) e l' ST/RC era pari a $1.08 \mu V/\%$ (vero negativo).

Il nostro studio ha una serie di limitazioni: 1) una numerosità campionaria relativamente piccola può essere vista come una limitazione. Tuttavia, i nostri risultati, per quanto originali, sono in linea con le attese basate sulla letteratura esistente; 2) nel nostro studio esiste un *bias* di riferimento per definizione, avendo pre-selezionato pazienti con probabilità pre-test di CAD intermedia-alta e dunque con indicazione all'angiografia coronarica o per sintomi/ECG o per alto rischio cardiovascolare. Tuttavia, tale *bias* di riferimento esiste nella pratica clinica standard. Va tuttavia precisato che in generale la performance diagnostica dei test è in-

fluenzata della probabilità pre-test della malattia, ovvero dalla prevalenza della malattia nella popolazione studiata; per quanto attiene specificamente al nostro campo d'interesse, ciò è particolarmente vero per il ΔST , e significativamente meno per l' ST indicizzato²⁹; 3) nel nostro studio, i pazienti sono stati sottoposti ad angiografia coronarica anche in assenza di evidenza diagnostica elettrocardiografica di ischemia miocardica inducibile, poiché è noto che un test negativo per $\Delta ST \geq 100 \mu V$ non ristrutturava significativamente la probabilità post-test di CAD se la probabilità pre-test è sufficientemente alta. Tuttavia, nella pratica clinica, anche alla luce dei nostri risultati, l'indicazione sistematica all'angiografia coronarica dopo un test da sforzo negativo o non diagnostico in pazienti con probabilità pre-test medio-alta può non essere vantaggiosa in termini di costo/beneficio^{1,23,24}; 4) l'applicazione di indici complessi derivati nella pratica clinica risulta sempre difficoltosa. Tuttavia, per quanto il calcolo dell' ST/RC richiede un minimo di attività computazionale, esso ha avuto un impatto piccolissimo sui tempi di routine di refertazione da parte dell'operatore (1-3 min) abituato a tali procedure a seguito di una brevissima fase di apprendimento.

In conclusione, il nostro studio pilota suggerisce che in pazienti con sospetta CAD stabile, un $ST/RC > 1.76 \mu V/\%$ al picco dell'esercizio durante test al cicloergometro possa essere un metodo affidabile per la diagnosi di CAD emodinamicamente significativa, confermatosi in particolare in coloro che effettuavano test ergometrico submassimale e in pazienti di sesso femminile. Studi clinici futuri in più ampie casistiche saranno necessari per valutare l'impatto dei nostri risultati su ampia scala.

Riassunto

Razionale. Secondo la letteratura corrente, il test al cicloergometro e il criterio del sottoslivellamento orizzontale o discendente del tratto ST (ΔST) $> 1 mm (= 100 \mu V)$ hanno bassa accuratezza diagnostica nell'identificare una coronaropatia (CAD) emodinamicamente significativa. Utilizzando il test ergometrico al treadmill in studi sperimentali è stato dimostrato che l'indicizzazione del ΔST per la riserva di frequenza cardiaca (FCi) o per la riserva cronotropa (RC) si associava ad una maggiore accuratezza diagnostica rispetto al criterio standard nell'identificare la CAD. Tuttavia, l'accuratezza diagnostica del test al cicloergometro associato alla valutazione del ΔST indicizzato non è stata valutata.

Materiali e metodi. Abbiamo eseguito un test al cicloergometro (protocollo incrementale di 25 W ogni 3 min) in pazienti consecutivi in prevenzione cardiovascolare primaria con almeno una delle seguenti caratteristiche: anamnesi per dolore toracico da sforzo e fattori di rischio cardiovascolare; oppure arteriopatia periferica manifesta; oppure diabete mellito di tipo 2 associato a due o più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi. La CAD è stata definita mediante angiografia coronarica come almeno una stenosi $\geq 70\%$ dei rami epicardici maggiori o dei loro principali rami secondari; oppure, stenosi isolata del tronco comune $\geq 50\%$; oppure due o più stenosi tra 50 e 69% in assenza dei precedenti.

Sono stati utilizzati i criteri di Duke per classificare l'angina da sforzo durante il test al cicloergometro; Δ ST, Δ ST/FCi e Δ ST/RC sono stati calcolati al picco dell'esercizio ed è stata testata la capacità di predire la CAD di tre differenti criteri definiti in letteratura: Δ ST al picco $\geq 100 \mu\text{V}$, ST/FCi $> 1.69 \mu\text{V/b/min}$ oppure ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$.

Risultati. Dall'analisi dei dati raccolti in 46 pazienti emergeva che il 40% di essi riferiva angina tipica; durante il test da sforzo l'80% mostrava un Δ ST $\geq 100 \mu\text{V}$; il 76% un ST/FCi $> 1.69 \mu\text{V/b/min}$ e il 62% un ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$. L'accuratezza diagnostica di Δ ST $\geq 100 \mu\text{V}$, di ST/FCi $> 1.69 \mu\text{V/b/min}$ e di ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ era pari a 78, 72 e 89% rispettivamente ($p < 0.001$ per la differenza). Ciò era confermato anche allo studio delle curve ROC dalle quali emergeva che l'ST/RC era il parametro elettrocardiografico più efficiente con un cut-off intrastudio pari a $1.77 \mu\text{V}/\%$, associato ad una specificità del 90% e una sensibilità dell'88%. In pazienti con test sottomassimale e nelle donne, l'ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ si confermava il più accurato (96 e 92%, rispettivamente). Similmente, l'ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ risultava il criterio diagnostico più accurato in pazienti con test massimale (78%) e nei maschi (88%).

Conclusioni. Il nostro studio pilota suggerisce che in un contesto clinico di pazienti in prevenzione primaria, ma con probabilità pre-test medio-alta di CAD, l'utilizzo dell'ST/RC $> 1.76 \mu\text{V}/\%$ al test al cicloergometro possa avere sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica significativamente elevate per la diagnosi di CAD e ciò si è confermato in pazienti di sesso femminile e in coloro che eseguono test ergometrico sottomassimale.

Parole chiave: Angina pectoris; Angiografia coronarica; Diagnosi; Elettrocardiografia; Test da sforzo.

Bibliografia

- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-68.
- Sheffield LT, Reeves TJ, Blackburn H, et al. The exercise test in perspective. *Circulation* 1977; 55: 681-2.
- Borer JS, Brensike JF, Redwood DR, et al. Limitations of the electrocardiographic response to exercise in predicting coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1975; 293: 367-71.
- Elamin MS, Mary DA, Smith DR, Linden RJ. Prediction of severity of coronary artery disease using slope of submaximal ST segment/heart rate relationship. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 681-91.
- Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, et al. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982; 48: 311-20.
- Berenyi I, Hajduczki IS, Boszormenyi E. Quantitative evaluation of exercise-induced ST-segment depression for estimation of degree of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1984; 5: 289-94.
- Okin PM, Kligfield P, Ameisen O, Goldberg HL, Borer JS. Improved accuracy of the exercise electrocardiogram: identification of three-vessel coronary disease in stable angina pectoris by analysis of peak rate-related changes in ST segments. *Am J Cardiol* 1985; 55: 271-6.
- Okin PM, Kligfield P, Ameisen O, Goldberg HL, Borer JS. Identification of anatomically extensive coronary artery disease by the exercise ECG ST segment/heart rate slope. *Am Heart J* 1988; 115: 1002-13.
- Okin PM, Kligfield P, Milner MR, Goldstein SA, Lindsay J Jr. Heart rate adjustment of ST-segment depression for reduction of false positive electrocardiographic responses to exercise in asymptomatic men screened for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1043-7.
- Kligfield P, Ameisen O, Okin PM. Heart rate adjustment of ST segment depression for improved detection of coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 245-55.
- Okin PM, Chen J, Kligfield P. Effect of baseline ST segment elevation on test performance of standard and heart rate-adjusted ST segment depression criteria. *Am Heart J* 1990; 119: 1280-6.
- Okin PM, Lauer MS, Kligfield P. Chronotropic response to exercise. Improved performance of ST-segment depression criteria after adjustment for heart rate reserve. *Circulation* 1996; 94: 3226-31.
- Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitative Exercise Testing and Angiography. Ann Intern Med* 1998; 128: 965-74.
- Okin PM, Anderson KM, Levy D, Kligfield P. Heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression. Improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1991; 83: 866-74.
- Okin PM, Grandits G, Rautaharju PM, et al. Prognostic value of heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1437-43.
- Hambrecht RP, Schuler GC, Muth T, et al. Greater diagnostic sensitivity of treadmill versus cycle exercise testing of asymptomatic men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 141-6.
- Celentano A, Palmieri V, Di Palma EN, et al. Relations of pulse pressure and other components of blood pressure to preclinical echocardiographic abnormalities. *J Hypertens* 2002; 20: 531-7.
- Palmieri V, Storto G, Arezzi E, et al. Relations of left ventricular mass and systolic function to endothelial function and coronary flow reserve in healthy, new discovered hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 941-50.
- Palmieri V, Russo C, Palmieri EA, et al. Isolated left ventricular diastolic dysfunction: implications for exercise left ventricular performance in patients without congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 491-8.
- Okin PM, Kligfield P. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1726-35.
- Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849-53.
- Byrt T. How good is that agreement? *Epidemiology* 1996; 7: 561.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
- Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 1082-9.
- Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. *Cardiol Clin* 1986; 4: 583-91.

26. Liao L, Smith WT, Tuttle RH, Shaw LK, Coleman RE, Borges-Neto S. Prediction of death and nonfatal myocardial infarction in high-risk patients: a comparison between the Duke treadmill score, peak exercise radionuclide angiography, and SPECT perfusion imaging. *J Nucl Med* 2005; 46: 5-11.
27. Bailey IK, Anderson SD, Rozea PJ, Bernstein L, Nyberg G, Korner PI. Effect of beta-adrenergic blockade with alprenolol on ST-segment depression and circulatory dynamics during exercise in patients with effort angina. *Am Heart J* 1976; 92: 416-26.
28. Okin PM, Kligfield P. Solid-angle theory and heart rate adjustment of ST-segment depression for the identification and quantification of coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 127: 658-67.
29. Okin PM, Kligfield P. Population selection and performance of the exercise ECG for the identification of coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 127: 296-304.