



Journal Homepage: - www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/18908

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/18908>



RESEARCH ARTICLE

EVALUATION DE LA RECUPERATION CARDIAQUE DE SUJETS PORTEURS DU TRAIT DREPANOCYTAIRE APRES UNE COURSE DE 400 METRES

Papa Serigne Diène, Ndiack Thiaw, Momar Lissa Ndaw and Mountaga Diop
Laboratoire STAPSJL, Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 16 April 2024

Final Accepted: 21 May 2024

Published: June 2024

Key words:-

Sickle Cell Disease, Sickle Cell Trait,
Cardiac Recovery, 400m Run, Heart
Rate

Abstract

Introduction: Sickle cell anemia is a highly prevalent disease worldwide, and a member of the hemoglobinopathy family. This genetic disease results from the point mutation of a single parental gene leading to the substitution of a glutamic acid in the hemoglobin beta chain for a valine, involved in hemoglobin synthesis. Sickle cell trait is the heterozygous form of sickle cell disease. The physical fitness of athletes with sickle cell trait is a hotly debated research topic. Some studies report normal aerobic fitness, while others suggest intolerance to endurance effort. The aim of this study was to compare the recovery of subjects with sickle cell trait after a 400m race with that of subjects with normal haemoglobin.

Methods: This study was carried out on 24 male students from The National Centre for Popular Education and Sport (NCPSE), in the 20-28 age bracket, who play sport regularly. This population was divided into two groups: a group of 12 subjects carrying the sickle cell trait, constituting the experimental group, and another group of 12 subjects with normal hemoglobin, constituting the control group. The principle was to have them run a 400m race, record their heart rates at the finish, then every minute for 5 minutes of recovery, and compare the mean values of the two groups using the T-STUDENT test.

Results: The average heart rate values taken each minute during five 5-minute recovery periods were always significantly higher in the students carrying the Sickle Cell trait.

Copy Right, IJAR, 2024.. All rights reserved.

Introduction:-

Les recherches concernant la drépanocytose ont considérablement évolué depuis un siècle. La première description de la maladie a été faite en 1904 par Herrick (Herrick, 1910), qui la découvrit suite à une observation d'un frottis sanguin qui a montré des hématies en forme de faucille. Ce n'est qu'en 1949 que Pauling a démontré que la drépanocytose était une maladie de l'hémoglobine (Pauling et coll., 1949). La drépanocytose, également appelée hémoglobinose S, sicklémie, ou anémie à cellules falciformes, sickle-cell disease (SCD) ou SS, est une maladie génétique responsable d'une anomalie de l'hémoglobine qui se transmet sur le mode autosomique récessif. Cette maladie résulte d'une mutation ponctuelle du sixième codon du gène β globine provoquant ainsi la synthèse d'une hémoglobine anormale (HbS) (Giro et al., 2006). A cet effet, l'hémoglobine S polymérisée et cristallisée provoque la rigidification du globule rouge, qui peut être chronique, aiguë, grave, voire mortelle (Choudja, 2012). Selon les données de l'organisation mondiale de la santé (O.M.S ; 2006), 7 % de la population mondiale est porteuse d'un

Corresponding Author:- Mountaga Diop

Address:- Rue 11, Stade Iba Mar Diop, BP 3256.

gène anormal de la globine, et dans certaines régions du monde, jusqu'à 1 % des nouveau-nés sont atteints d'une pathologie de l'hémoglobine. La drépanocytose fait partie des hémoglobinopathies les plus répandues dans le monde et surtout dans les populations d'origine africaine subsaharienne, d'Amérique, des Antilles, d'Inde, du Moyen-Orient et du bassin méditerranéen (Sala et al. 2016). Les sujets drépanocytaires synthétisent une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S qui altère la forme et la consistance des globules rouges. Le trait drépanocytaire correspond à la forme hétérozygote de la maladie. Les sujets porteurs du trait drépanocytaire (PTD), dits aussi AS, synthétisent de l'hémoglobine A (HbA) normale et de l'hémoglobine S (HbS) anormale. Ils transmettent le gène défectueux mais ne présentent pas les symptômes caractéristiques de la maladie. La grande majorité du corps médical les considère comme des sujets non malades. Cependant, certains auteurs suggèrent de reconsidérer cette affirmation.

Justification

Différentes études ont rapporté des accidents vasculaires dont ont été victimes certains sujets PTD confrontés à des conditions bien particulières comme l'altitude ou un exercice physique intense (Schrier et al, 1967 ; Koppes et al., 1977 ; Martin et al., 1989). Par ailleurs, les sujets PTD participent comme les individus à hémoglobine normale aux compétitions sportives même de haut niveau. De plus, le taux de prévalence des sujets AS dans le milieu sportif n'est pas négligeable puisqu'il est comparable à celui de la population générale (OMS, 2006). Ces observations contradictoires ont justifié la réalisation de travaux de recherche ayant pour but d'évaluer l'aptitude physique de ces sujets à la pratique sportive (Bergeron et al., 2014 ; Samb et al, 2005 ; Le Gallais et al, 1994 ; Le Gallais et al, 1989c ; Boutros-Toni F, 1980).

Epreuve phare et spectaculaire de l'athlétisme, le 400m est couru sur une piste extérieure. Chaque athlète dispose d'un couloir d'une largeur de 1,22 m. C'est une épreuve difficile et contraignante engendrant une souffrance extrême. Il exige au coureur une importante puissance et une capacité de résistance à la fatigue et à la douleur car il y a l'apparition d'acide lactique dans les muscles d'où un important déficit d'oxygène compensé lors de la récupération du coureur. Sprint long, il exige aussi au coureur une répartition stratégique de son énergie car aucun athlète ne peut le réaliser en pleine vitesse du départ à l'arrivée. Malgré la souffrance qu'elle engendre et le déficit d'oxygène qui en résulte, des athlètes porteurs du trait drépanocytaire s'y alignent pour rivaliser avec les concurrents à hémoglobine normale.

Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a encore été réalisée sur la récupération de ces sujets porteurs du trait drépanocytaire après une course de 400m. C'est fort de cela que nous nous proposons d'étudier la récupération de ces derniers après une course de 400m.

Objectif général

L'objectif de notre étude est de comparer la récupération des étudiants PTD après une course de 400m à celle de leurs camarades porteurs d'une hémoglobine normale.

Objectifs spécifiques

L'atteinte de notre objectif général passe par :

1. la détermination de la fréquence cardiaque de repos des étudiants,
2. la détermination de la fréquence cardiaque des sujets immédiatement à l'arrivée du 400m,
3. la détermination de la fréquence cardiaque des sujets à la première, deuxième, troisième, quatrième et à la cinquième minute après l'arrivée du 400m.

Methodes:-

24 étudiants du département Education Physique et Sportive (EPS) de l'Institut National Supérieur de l'Education Populaire et du sport (INSEPS), se trouvant dans la tranche d'âge 20 - 28 ans, pratiquant régulièrement le même volume d'activité Physique par jour à la même intensité, ayant donné leur consentement sont répartis en deux groupes. Le groupe expérimental (Groupe 1) est constitué des 12 étudiants porteurs du trait drépanocytaire (PTD), diagnostiqué lors de leur admission à l'INSEPS. Le groupe témoin (Groupe 2) est constitué des 12 autres porteurs d'une hémoglobine normale (HbAA). Après l'enregistrement de leur poids et de leur fréquence cardiaque au repos, les étudiants ont couru un 400m sur la piste du stade Iba Mar DIOP (température ambiante 26°C) lors de trois séries auxquelles sont alignés 4 étudiants PTD et 4 étudiants à hémoglobine normale. Leur fréquence cardiaque est encore enregistrée immédiatement à l'arrivée du 400m et à chaque minute de récupération jusqu'à la cinquième minute à l'aide de cardiofréquence-mètres constitués chacun d'un émetteur placé à la poitrine de l'étudiant et d'un récepteur installé au poignet.

Dans le cadre de notre étude, nous avons demandé aux étudiants de ne pas effectuer d'effort physique important la veille et le jour du test de 400m.

Traitement Statistique

Nous avons d'abord comparé les valeurs moyennes de l'âge, du poids et de la fréquence cardiaque de repos des deux groupes d'étudiants. Ensuite nous avons comparé les fréquences cardiaques moyennes des deux groupes à chaque minute jusqu'à la cinquième minute de récupération après l'arrivée du 400m. Ces comparaisons ont été faites à l'aide du test de STUDENT pour groupes indépendants, test paramétrique de comparaison de moyennes appliqué si et seulement si l'égalité des variances (homocédasticité) est établie.

L'égalité des variances établie, nous avons effectué le test de Student de comparaison des moyennes des deux groupes d'étudiants pour confirmer ou infirmer l'hypothèse selon laquelle « il existe une différence significative de fréquences cardiaques entre le groupe de sujets à hémoglobine normale et ceux du groupe de sujets PTD ». Le seuil de significativité est de $p < 0,05$.

Resultats:-

Les résultats sont présentés sous forme de tableau.

Tableau 1:- Comparaison de la fréquence cardiaque moyenne de repos, 1 minute après un 400m, 2 minutes après un 400m, 3 minutes après un 400m, 4 minutes après un 400m et 5 minutes après un 400m du groupe d'étudiants porteurs du trait drépanocytaire à celle des étudiants à hémoglobine normale.

Variables	FCR (bat/mn)		Temps au 400m (seconde)		FCA		FC1(bat/mn)		FC2(bat/mn)		FC3(bat/mn)		FC4(bat/mn)		FC5 (bat/mn)	
	Hb AA	PT D	Hb AA	PT D	Hb AA	PT D	Hb AA	PT D	Hb AA	PT D	Hb AA	PT D	Hb AA	PT D	Hb AA	PT D
Sujets																
Moyennes	63,	64,	52,	53,	159	169	145	154	131,58	139	117	126	109	115	92,	103
Ecart-types	91	33	60	30	,08	,41	,50	,25	±6,27	,25	,66	,16	,66	,41	91±	,41
	±1,	±2,	±2,	±1,	±9,	±11	±8,	±10		±8,	±5,	±6,	±6,	±8,	5,9	±5,
	93	38	21	10	43	,91	58		5	5	38	5	39	12	0	65
α	0,05		0,05		0,05		0,05		0,05		0,05		0,05		0,05	
p (trouvée)	0,35		0,36		0,051		0,03		0,03		0,007		0,04		0,00113	
Conclusion	NS		NS		NS		S		S		S		S		S	

FCR = fréquence cardiaque de repos

FCA : fréquence cardiaque à l'arrivée du 400m

FC1 : fréquence cardiaque prise une minute après l'arrivée au 400m

FC2 : fréquence cardiaque prise deux minutes après l'arrivée au 400m

FC3 : fréquence cardiaque prise trois minutes après l'arrivée au 400m

FC4 : fréquence cardiaque prise quatre minutes après l'arrivée au 400m

FC5 (bat/mn) : fréquence cardiaque prise quatre minutes après l'arrivée au 400m

S : significative

NS : Non significative

Discussion:-

Variables prises chez les sujets avant la course de 400m

L'âge des sujets

Les valeurs moyennes de l'âge des sujets participant à cette étude ont été comparées. Cette comparaison n'a révélé aucune différence significative ($P = 0,34$) entre les étudiants porteurs du trait drépanocytaires ($22,75 \pm 1,62$ ans) et les étudiants à hémoglobine normale ($22,5 \pm 1,16$ ans). Ceci montre que nos deux groupes sont égaux par rapport à l'âge au départ de notre expérimentation.

Le poids des sujets

La comparaison des valeurs moyennes du poids entre le groupe des porteurs de trait drépanocytaire et celui des étudiants à hémoglobine normale n'a révélée aucune différence statistique significative. Ces valeurs moyennes des étudiants porteurs de trait drépanocytaire et des étudiants à hémoglobine normale sont respectivement de **67,91±1,11 kg** et de **68,16 ±1,02 kg**. La probabilité d'erreur associée à la comparaison de ces moyennes est de 0,33. Cette probabilité comparée avec la probabilité d'erreur de 0,05 fixée comme seuil de significativité montre que nos deux groupes avaient le même poids avant l'expérimentation.

La fréquence cardiaque de repos des sujets

Comparées, les valeurs moyennes de la fréquence cardiaque de repos (FCR) des deux groupes n'ont montré aucune différence statistique significative. Nous rappelons que tous les étudiants ayant participé à cette étude ont un volume horaire de pratique d'activités physiques de 12h par semaine, ce qui justifierait cette absence de différence notée sur la fréquence cardiaque de repos de ces derniers. En moyenne, les fréquences cardiaques de repos tournent autour de **63,91 ±1,93 bat/mn** chez les sujets à hémoglobine normale et de **64,33 ±2,38 bat/mn** chez les porteurs de trait drépanocytaire (tableau 1). La probabilité trouvée lors du test de Student est de 0.051, égale au seuil de significativité fixé prouvant ainsi qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative des fréquences cardiaques de repos entre nos deux groupes. Nos résultats sont en concordance avec ceux rapportés par Samb et coll (2005) chez des étudiants de l'INSEPS. Il a été rapporté qu'au repos les caractéristiques hématologiques du sang périphérique des PDT sont identiques à celle d'un sujet normal (Bernard et coll., 1990). Ayant le même niveau d'entraînement, leur FCR peuvent être similaires.

En somme nous pouvons dire que l'absence de différences statistiques significatives notées sur les valeurs moyennes du poids, de l'âge et de la fréquence cardiaque avant l'effort entre les sujetsPTD et les sujets à hémoglobine normale, montre que nos deux groupes sont dès lors comparables.

Performances des étudiants au 400m

Les temps réalisés par les étudiants nous ont permis de déterminer les performances moyennes des deux groupes. Elles sont de 52''60 et 53''30 pour les étudiants à hémoglobine normale et les PDT respectivement (tableau 2). La comparaison de ces deux moyennes ne présente aucune différence significative ($p = 0,36$, tableau 4). Les temps réalisés par les étudiants à hémoglobine normale et les étudiants PDT sont supérieurs à 50''et donc largement supérieurs à celui de Cheikh Tidiane Diouf (45''48) qu'aucun sénégalais n'a réalisé depuis longtemps et du record du Sénégal, vieux de 55 ans, détenu par Amadou GAKOU (45''01). Les temps réalisés par les étudiants de l'INSEPS qui ont participé à notre étude montrent qu'ils ont un niveau d'étudiants et élèves participant aux compétitions de l'Union des Associations Sportives Scolaires et Universitaires.

Fréquences cardiaques des sujets prises depuis l'arrivée du 400m jusqu'à la fin du protocole

La fréquence cardiaque à l'arrivée au 400m

A l'arrivée du 400m, les fréquences cardiaques moyennes de nos deux groupes sont presque égales. Les valeurs moyennes de cette fréquence cardiaque tournent autour de $159,08 \pm 9,43$ bat/mn chez les étudiants à hémoglobine normale et de $169,41 \pm 11,91$ bat/mnchez les étudiants porteurs du trait drépanocytaire. La probabilité trouvée au test de Student (0.052) est légèrement supérieure à la probabilité d'erreur fixée comme seuil de significativité (tableau 3). Ce qui prouve que nos deux groupes ont eu le même comportement cardiaque à la fin du 400m. Leur différence du point de vue génétique n'a pas eu d'impact sur l'exécution du 400m. Ce résultat est comparable à celui trouvé par Samb et coll. (2005) même si le test de 400m subi par nos sujets sollicite beaucoup plus la filière anaérobie lactique que le pédalage pendant une heure à 75% de la fréquence cardiaque maximale théorique dont il est question dans l'étude de Samb qui mobilise la filière aérobie.

La fréquence cardiaque prise une minute après l'arrivée au 400m

La fréquence cardiaque moyenne ($145,50 \pm 10$ bat/mn) enregistrée une minute après l'arrivée du 400m chez les étudiants du groupe témoin (HbAA) est significativement moins élevée ($p = 0,03$) que celle ($154,25 \pm 10$ bat/mn) des étudiants du groupe expérimental (PTD). Cette différence de fréquence cardiaque nous permet de dire que les sujets à hémoglobine normale ont mieux récupéré que les sujets porteurs du trait drépanocytaire une minuteaprès l'arrivée au 400m (tableau 4).

La fréquence cardiaque prise deux minutes après les 400m

Deux minutes après l'arrivée, les valeurs moyennes de la fréquence cardiaque relevées chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire et chez les sujets à hémoglobine normale sont respectivement de $139,25 \pm 8,5$ bat/mn et de $131,58 \pm 6,27$ bat/mn. On se rend compte tout de suite que la fréquence cardiaque des PTD est plus élevée en valeur absolue que celle des étudiants à hémoglobine normale. La comparaison de la probabilité (0,03) trouvée au test de STUDENT à la probabilité d'erreur fixée comme seuil de significativité nous a permis de voir une différence statistique significative entre ces deux valeurs moyennes. Ces résultats nous ont permis de voir que nos étudiants à hémoglobine normale ont mieux récupéré que les étudiants PTD deux minutes après l'arrivée au 400 m.

La fréquence cardiaque prise trois minutes après l'arrivée au 400 m

Trois minutes après l'arrivée au 400m, les valeurs moyennes de la fréquence cardiaque de nos deux groupes de sujets continue de s'abaisser. Elles étaient en moyenne de $117,66 \pm 5,38$ bat/mn chez les sujets à hémoglobine normale et de $126,16 \pm 6,5$ bat/mn chez les PTD. La probabilité d'erreur trouvée au T test de STUDENT est de 0.007. Ce qui prouve que la différence entre les valeurs moyennes de la fréquence cardiaque de nos deux groupes de recherche après trois minutes de récupération est significative. La fréquence cardiaque moyenne est nettement plus élevée chez les PTD. Ce qui nous amène à tirer la conclusion selon laquelle, les sujets à hémoglobine normale ont mieux récupéré que les PTD trois minutes après l'arrivée au 400m.

Les fréquences cardiaques des sujets prises à la quatrième et à la cinquième minute de récupération après l'arrivée au 400m

C'est toujours le même constat qui se dégage, les valeurs moyennes des fréquences cardiaques continuent toujours à baisser chez les étudiants des deux groupes.

A la quatrième minute, les valeurs moyennes de la fréquence cardiaque sont de $109,66 \pm 6,39$ bat/mn chez les sujets à hémoglobine normale et de $115,41 \pm 8,12$ bat/mn chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire. La probabilité d'erreur associée à la comparaison de ces moyennes est de 0.04 (tableau 7).

A la cinquième minute, les valeurs moyennes de la fréquence cardiaque sont de $92,91 \pm 5,9$ bat/mn chez les sujets à hémoglobine normale et de $103,41 \pm 5,65$ bat/mn chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire. La probabilité d'erreur associée à la comparaison de ces moyennes est nulle (tableau 8).

Après comparaison de la probabilité trouvée au test de STUDENT à celle fixée comme seuil de significativité, la conclusion qui se dégage est que les différences notées sur ces valeurs moyennes des fréquences cardiaques à la quatrième et à la cinquième minute après l'arrivée au 400m sont des différences significatives du point de vue statistique. On note également que la valeur moyenne de la fréquence cardiaque était toujours plus importante chez les PTD dans les deux situations. On en déduit donc que la récupération cardiaque des sujets à hémoglobine normale est meilleure que celle des PTD à la quatrième et la cinquième minute après l'arrivée au 400m.

Comment pourrait-on expliquer cette lente récupération cardiaque des étudiants PTD après une course de 400m ?

La rigidité des globules rouges plus importante et la viscosité du sang plus élevée au repos rapportées par Connes et al (2018) chez les PTD, pourraient s'accroître et déboucher sur des troubles de la microcirculation à l'issue de l'épreuve de 400m nécessitant ainsi une activité cardiaque soutenue.

Conclusion:-

Cette étude visait à comparer la récupération cardiaque des étudiants porteurs du trait drépanocytaire (PTD) à celle des étudiants à hémoglobine normale après une course de 400 mètres. Les résultats montrent que les fréquences cardiaques moyennes des PTD étaient significativement plus élevées que celles des étudiants à hémoglobine normale à chaque minute de récupération, de la première à la cinquième minute après l'arrivée. Cela indique que les étudiants PTD ont une récupération cardiaque plus lente comparée à leurs homologues à hémoglobine normale.

Les différences observées pourraient être attribuées à la rigidité accrue des globules rouges et à la viscosité sanguine plus élevée chez les PTD, phénomènes qui peuvent entraîner des troubles de la microcirculation, nécessitant une activité cardiaque soutenue. Ces résultats suggèrent qu'il est essentiel de prendre en compte le statut hémoglobinopathique des athlètes lors de l'évaluation de leur aptitude à la pratique sportive, notamment dans des disciplines exigeant une forte capacité de récupération.

En conclusion, bien que les sujets PTD puissent réaliser des performances similaires à celles de leurs homologues à hémoglobine normale sur une course de 400 mètres, leur récupération cardiaque est significativement plus lente. Ces observations soulignent l'importance d'une surveillance médicale adaptée pour les sportifs porteurs du trait drépanocytaire, particulièrement lors d'efforts intenses et prolongés.

Bibliographie:-

- 1-Bernard J, Levy J.P, Varet B.** Abrégé d'hématologie, 7ème Editions Massons, Paris, 1990.
- 2-Bergeron M.F., Cannon J.G., Hall E.L. et Kutlar A.** (2014). *Erythrocyte sickling during exercise and thermal stress.* Clin J Sport Med (14) : 354 C.
- 3-Boutros-Toni F., Dosso Y., Freminet A., Leclerc L., Poyart C.** (1980). *Réactions cardiorespiratoires et métaboliques à un exercice sous-maximal de sujets africains porteurs du trait drépanocytaire.* Nouv. Rev. Fr. Hematol., 37-45.
- 4-Choudja C. J.** (2012). Les enfants avec une drépanocytose, un mémento pour le pédiatre., Paediatrica, 23 (5), 16-19.
- 5-Connes P., Tripette J., Chalabi T, Beltan E., Julian M., Chout R., Hue O and Hardy-Dessources MD.** (2018). Effets of strenuous exercise on blood coagulation activity in sickle cell trait carriers. Clin Hemorheol Microcirc, 38 : 13-21.
- 6-Girot R., Montalembert M.** (2006). Drépanocytose chez l'enfant. Elsevier SAS., pédiatrie, p 6.
- 7-Herrick J.B.** (1910). Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Archives, of internal Medicine, 6 (5) :517-521.
- 8-Koppes G.M, Daly J.J., Colbman Ca Jr, Butkus D.E.** (1977). Exertion-included rhabdomyolysis with acute renal failure and disseminated intravascular coagulation in sickle cell trait. Am J Med, 63(2) :313-317
- 9-Le Gallais D., Prefaut C., Mercier J., Bile A., Bogui P. and Lonsdorfer J.** (1994). *Sickle cell trait as a limiting factor for high-level performance in a semi-marathon.* Int J Sports Med., 15:399-402.
- 10-Le Gallais D., Lonsdorfer J., Fabritius H., Bogui P., Sangare A. and Cabannes R.** (1989c). *Prevalence of the sickle cell trait among students in a physical education college in Cote d'Ivoire.* Nouv. Rev. Fr. Hematol., 31: 409-412.
- 11-Martin T.W., Weisman I.M., Zeballos R.J; Stephenson S.R.** (1989). Exercise and hypoxia increase sickling in venous blood from an exercising limb in individuals with sickle cell trait, Am J Med, 87: 48-56
- 12-OMS,** (2006). L'organisation internationale de lutte contre la drépanocytose.
- 13- Pauling L., Harvey A. I., Singer S.J., Wells I. C.** (1949). Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease, SCIENCE, 110 : 543-548
- 14-Sala. N., Nathalie. M.** (2016). Diagnostic biologique des hémoglobinopathies., Elsevier Masson SAS, n°481, p13.
- 15-Samb A., Kane M.O, Ba A., Gadji M., Seck D., Badji L., Dieng S.A, Diakhate L., Sarr F.B., Sarr M., Gueye L., Cissé F., Martineaud J.P.** (2005). *Etude de la performance physique et de la thermorégulation des sujets porteurs du trait drépanocytaire au cours d'un exercice sous-maximal.* Dakar Med., 50-53.
- 16-Schrier R.W., Henderson HS, Tischer C.C., Tanner R.L.** (1967). Nephropathy associated with heart stress and exercise. Ann Intern Med., 67: 356-376.