

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Η κοιλιακή αρρυθμιογενετικότητα σχετίζεται με μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και με δείκτες φλεγμονής και αθηροσκλήρυνσης στο μεταβολικό σύνδρομο

ΣΚΟΠΟΣ Η ανυσματική γωνία QRS-T είναι ένας ανυσματοκαρδιογραφικός δείκτης προσδιορισμού της κοιλιακής αρρυθμιογενετικότητας (ετερογένεια της κοιλιακής ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας) και ορίζει τη διαφορά μεταξύ της διεύθυνσης της κοιλιακής εκπόλωσης και της επαναπόλωσης. Αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T έχουν δειχθεί ως ανεξάρτητος και ισχυρότερος από τις κλασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στην ανυσματική γωνία QRS-T και η ύπαρξη πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της ανυσματικής γωνίας QRS-T και κλινικών καθώς και μεταβολικών παραμέτρων. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Συνολικά, εξετάστηκαν 306 άτομα, 153 άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και 153 άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, που ήταν εξομοιωμένα ως προς το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης. Η ανυσματική γωνία QRS-T μετρήθηκε με ψηφιακό ηλεκτροκαρδιογράφο. Ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας και ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η ανυσματική γωνία QRS-T ήταν αυξημένη στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ($P < 0,001$). Ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της αριστερής κοιλίας ήταν αυξημένος στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ($P < 0,001$) και σχετιζόταν σημαντικά και ανεξάρτητα με υψηλότερες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T ($P < 0,001$). Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση ανέδειξε την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου ως τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη της ανυσματικής γωνίας QRS-T ($P < 0,001$). Η προσθήκη της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στην ανάλυση αύξησε την προγνωστική αξία του μοντέλου κατά 11%. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η ανυσματική γωνία QRS-T είναι αυξημένη στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, υποδηλώνοντας την ύπαρξη ετερογένειας της κοιλιακής επαναπόλωσης στα εν λόγω άτομα, και σχετίζεται με μειωμένη μυοκαρδιακή απόδοση. Η ανυσματική γωνία QRS-T σχετίζεται εν μέρει με τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και ο προσδιορισμός της μπορεί να συμβάλει στη διαστρωμάτωση του αρρυθμολογικού κινδύνου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Ως μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) ορίζεται η συνάθροιση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, που περιλαμβάνει την κεντρικού τύπου κατανομή του λίπους, τη δυσλιπιδαιμία, την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και την αύξηση του σακχάρου του αίματος.¹ Η ύπαρξη ΜΣ αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο περισσότερο από τα επιμέρους

συστατικά που το απαρτίζουν. Στη μελέτη Hoorn, η ύπαρξη του ΜΣ σχετιζόταν με διπλάσιο κίνδυνο για θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβατά.² Επομένως, τα άτομα με ΜΣ χαρακτηρίζονται δυνητικά ως άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η πρόκληση της ταυτοποίησης των ατόμων υψηλού

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(6):798-807
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(6):798-807

Χ. Βούλγαρη,¹
Ι. Μωυσσάκης,²
Δ. Περρέα,³
Δ. Κυριάκη,¹
Ν. Κατσιλάμπρος,¹
Ν. Τεντολούρης¹

¹Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

²Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

³Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Association of ventricular arrhythmogeneity with myocardial dysfunction, low-grade inflammation and markers of atherosclerosis in the metabolic syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αθηροσκλήρυνση
Ανυσματική γωνία QRS-T
Αρρυθμιογενετικός κίνδυνος
Μεταβολικό σύνδρομο
Φλεγμονή

Υποβλήθηκε 24.11.2008

Εγκρίθηκε 26.12.2008

κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο είναι επιβεβλημένη, αλλά ο ρόλος της μη επεμβατικής ταυτοποίησης παραμένει ασαφής. Η παράταση του QT διαστήματος και της διασποράς του έχει χαρακτηριστεί από πολλούς συγγραφείς ως ένας αρρυθμιολογικός δείκτης με μικρή προγνωστική αξία.

Η ανυσματική γωνία QRS-T αποτελεί τη γωνία μεταξύ των διευθύνσεων της κοιλιακής εκπόλωσης και της επαναπόλωσης και προσδιορίζεται ανυσματοκαρδιογραφικά σε ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας. Πρόκειται για ένα νέο αρρυθμιολογικό δείκτη, που ποσοτικοποιεί την ενδογενή κοιλιακή κλίση. Μια πρόσφατη πολυκεντρική προοπτική μελέτη, διάρκειας 9 ετών, που περιέλαβε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες, κατέδειξε ότι η αύξηση των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T, και όχι η παράταση του QT διαστήματος, αποτελούσε τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.³ Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες^{4,5} και προτείνουν ότι η εκτίμηση των διαταραχών της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης με τη χρήση της ανυσματικής γωνίας QRS-T μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην πρόβλεψη νέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T βρέθηκε ότι σχετίζονται με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα χωρίς μακροαγγειοπάθεια.⁴⁻⁶ Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συσχέτιση του ΜΣ με την ανυσματική γωνία QRS-T. Πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι το ΜΣ σχετίζεται με διαταραχές της μυοκαρδιακής λειτουργίας, ως αποτέλεσμα της αυξημένης συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων στο μυοκάρδιο και της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας.⁷

Στην παρούσα συγχρονική μελέτη εξετάστηκε η επίδραση του ΜΣ στην ανυσματική γωνία QRS-T και η ύπαρξη πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της ανυσματικής γωνίας QRS-T και κλινικών καθώς και μεταβολικών παραμέτρων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς της μελέτης

Συνολικά, μελετήθηκαν 586 άτομα που προσήλθαν διαδοχικά στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας για ελάσσονα προβλήματα. Από το σύνολο αυτών των ατόμων επιλέχθηκαν 306 άτομα, 153 άτομα με ΜΣ, τα οποία εξομοιώθηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης με 153 άτομα χωρίς ΜΣ. Η διάγνωση του ΜΣ έγινε με βάση τα κριτήρια NCEP-ATP III.⁸ Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου και διενεργήθηκε σύμφωνα με την Προκήρυξη των Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων του Ελσίνκι. Όλοι οι εξεταζόμενοι έδωσαν γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωση πριν συμπεριληφθούν στη μελέτη.

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε αντικειμενική εξέταση και από όλους ελήφθη λεπτομερές ιστορικό για την ύπαρξη νοσημάτων και τη χρήση φαρμάκων. Άτομα με καρδιοπάθεια, οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις, φλεγμονώδη νοσήματα καθώς και άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επιπρόσθετα, οι μετέχοντες στη μελέτη ερωτήθηκαν για τις καπνισματικές τους συνήθειες και συμπεριελήφθησαν μόνο οι μη καπνιστές. Μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση και η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης έγινε με βάση τις πρόσφατες οδηγίες.⁹ Μετρήθηκαν το βάρος, το ύψος, η περιφέρεια της μέσης και υπολογίστηκε ο ΔΜΣ. Επιπλέον, σε όλους τους συμμετέχοντες προσδιορίστηκε ο κνημοβραχιόνιος δείκτης (ΚΒΔ) με τη χρήση υπερηχοτομογράφου (Hokanson MD16, Washington, WA, ΗΠΑ).

Αναλυτικές μέθοδοι

Από τους εξεταζόμενους ελήφθησαν δείγματα αίματος το πρωί, μετά από ολονύκτια νηστεία διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών. Η γλυκόζη νηστείας, τα λιπίδια και η κρεατινίνη μετρήθηκαν με ενζυμικές μεθόδους σε αναλυτή Technicon RA-XT analyzer (Technicon Ltd, Dublin, Ireland). Η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες (LDL-χοληστερόλη) υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση του Friedewald. Η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP) προσδιορίστηκε με τη βοήθεια του αναλυτή ADVIA 1650 (Bayer, Elkhart, IN, ΗΠΑ).

Για τη διαπίστωση της ύπαρξης της μικρολευκωματιουρίας χρησιμοποιήθηκε η μέτρηση του λόγου της λευκωματινίνης προς την κρεατινίνη (ACR) σε τυχαίο δείγμα ούρων με νεφρομετρική μέθοδο, με τη χρήση του αναλυτή DCA 2000 analyzer (Bayer HealthCare LLC, Elkhart, IN, ΗΠΑ). Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση MDRD (modification of diet in renal disease). Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) μετρήθηκε με τη χρήση υγρής χρωματογραφίας (Roche Diagnostics, Mannheim, Γερμανία). Η ινσουλίνη πλάσματος μετρήθηκε με ραδιοανοσοδοκιμασία (Biosure, Brussels, Βέλγιο). Η αντίσταση στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με την εξίσωση προσδιορισμού της ομοιόστασης στην ινσουλίνη (HOMA insulin resistance index, HOMA-IR).

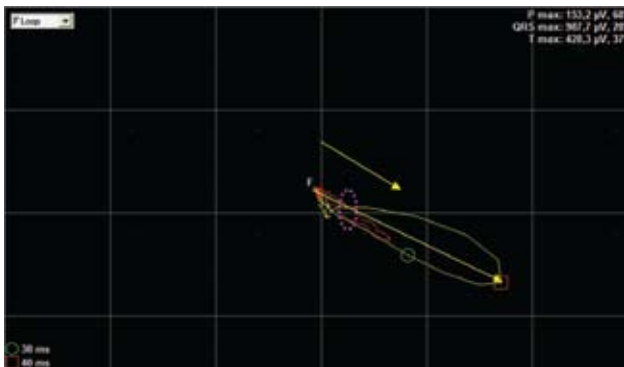
Ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι

Σε όλα τα άτομα της μελέτης έγινε ηλεκτροκαρδιογραφική ψηφιακή καταγραφή των 12 κλασικών απαγωγών σε ύπτια θέση για 5 min με τη χρήση του ψηφιακού ηλεκτροκαρδιογράφου Cardio perfect (Cardio perfect version 1.3.1.216, Cardio Control NV, Rijswijk, Ολλανδία).¹⁰ Υπολογίστηκε το μέγιστο ανυσματικό εμβαδόν του επάρματος T στο χώρο (spatial T amplitude) και το μέγιστο ανυσματικό εμβαδόν του συμπλέγματος QRS στο χώρο (spatial QRS amplitude).¹¹ Επιπλέον, εκτός από την ανυσματική γωνία QRS-T στο χώρο, μετρήθηκε η γωνία μεταξύ των μέγιστων αξόνων του συμπλέγματος QRS και του επάρματος T στο μετωπιαίο, οριζόντιο και δεξιό οβελιαίο επίπεδο.¹¹ Το QT διάστημα μετρήθηκε στις 12 κλασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές και στη συνέχεια διορθώθηκε ως προς την καρδιακή συχνότητα (QTc).¹² Η

διασπορά του QT διαστήματος (QT dispersion) προσδιορίστηκε ως η διαφορά μεταξύ του μέγιστου και του ελάχιστου QT διαστήματος σε οποιαδήποτε από τις 12 κλασικές απαγωγές.¹² Οι εικόνες 1 και 2 αποτελούν παραδείγματα έγχρωμων απεικονίσεων των ανυσματοκαρδιογραφικών καταγραφών με το πρόγραμμα MEANS σε υγιές άτομο (εικ. 1) και σε άτομο με ΜΣ (εικ. 2), αντίστοιχα.

Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Σε όλα τα άτομα της μελέτης έγινε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με έγχρωμο υπερηχοκαρδιογράφο ψηφιακής τεχνολογίας και παλμικό Doppler (Hewlett Packard, Andover, MA, ΗΠΑ). Για τον υπολογισμό της μάζας της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) χρησιμοποιήθηκε η μαθηματική εξίσωση του Penn, τροποποιημένη από τους Devereux et al.¹³ Η υπερτροφία της ΑΚ ορίστηκε με υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια⁹ και υπολογίστηκε ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της ΑΚ (δείκτης Tei).¹⁴



Εικόνα 1. Έγχρωμη απεικόνιση της ανυσματοκαρδιογραφικής καταγραφής σε υγιές άτομο. Μεταξύ του μέγιστου ηλεκτρικού άξονα (κίτρινο βέλος) του τρισδιάστατου βρόγχου του συμπλέγματος QRS (κίτρινος βρόγχος) και του τρισδιάστατου βρόγχου του κύματος T (κόκκινος βρόγχος) σχηματίζεται ανυσματική γωνία QRS-T της τάξης των 10 μοιρών.



Εικόνα 2. Έγχρωμη απεικόνιση της ανυσματοκαρδιογραφικής καταγραφής σε άτομο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μεταξύ του μέγιστου ηλεκτρικού άξονα (κίτρινο βέλος) του συμπλέγματος QRS (κίτρινος βρόγχος) και του κύματος T (κόκκινος βρόγχος) σχηματίζεται ανυσματική γωνία QRS-T (μωβ καμπύλη) της τάξης των 52 μοιρών.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS statistical package (SPSS 12.0, Chicago, IL, ΗΠΑ). Όλες οι μεταβλητές εξετάστηκαν για την κανονική κατανομή των τιμών με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται ως μέσες τιμές±σταθερή απόκλιση, εκτός αν ορίζεται διαφορετικά. Για τη σύγκριση των διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το Mann-Whitney test, ενώ για την αντίστοιχη των ποιοτικών χαρακτηριστικών η δοκιμασία χ^2 . Η σύγκριση των διαφορών των παραμέτρων χωρίς κανονική κατανομή στον υπό μελέτη πληθυσμό έγινε με τη δοκιμασία Mann-Whitney U-test. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση εξάρτησης για τον προσδιορισμό της σχέσης των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T και μιας σειράς παραμέτρων στον πληθυσμό της μελέτης. Στη συνέχεια, έγιναν πολυπαραγοντικές αναλύσεις με τη χρήση της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης (μέθοδος stepwise backward), για την αναζήτηση ανεξάρτητων συσχετίσεων μεταξύ των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T και των υπό μελέτη μεταβλητών. Συνολικά, δημιουργήθηκαν 8 μοντέλα πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Το μοντέλο 1 (βασικό μοντέλο) συμπεριέλαβε τις μεταβλητές που βρέθηκαν να έχουν στατιστική συσχέτιση ($P < 0,05$) ή τάση για συσχέτιση ($P < 0,10$) με την ανυσματική γωνία QRS-T στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις. Τα μοντέλα 2–8 συμπεριέλαβαν τις μεταβλητές του βασικού μοντέλου και επιπρόσθετα την παρουσία του ΜΣ (μοντέλο 2), τη συνάθροιση των παραμέτρων του ΜΣ (μοντέλο 3) και καθένα από τα συστατικά του ΜΣ (μοντέλα 4–8). Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές στα μοντέλα της πολυπαραγοντικής γραμμικής ανάλυσης ελέγχθηκαν για συγγραμμικότητα. Οι τιμές με $P < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα δημογραφικά, τα κλινικά και τα μεταβολικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης. Τα άτομα με και χωρίς ΜΣ δεν διέφεραν ως προς το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ, τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔΤ2) και της αρτηριακής υπέρτασης. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στο λόγο ACR και στη χρήση στατινών. Τα άτομα με ΜΣ είχαν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης και περιμέτρου μέσης. Επιπλέον, οι τιμές της γλυκόζης νηστείας, των τριγλυκεριδίων, της hs-CRP, της HbA1c και του δείκτη HOMA-IR ήταν υψηλότερες, ενώ αυτές της χοληστερόλης υψηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνες πλάσματος (HDL-χοληστερόλη) ήταν χαμηλότερες στα άτομα με ΜΣ. Επειδή οι τιμές της HbA1c διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, έγινε ξεχωριστή ανάλυση στα άτομα με ΣΔΤ2 με και χωρίς ΜΣ. Η ανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις τιμές της HbA1c ($7,35 \pm 1,5$ έναντι $7,73 \pm 1,66$, $P = 0,20$).

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης.

	Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο	Με μεταβολικό σύνδρομο	P
n (%)	153 (50)	153 (50)	–
Άνδρες/γυναίκες n (%)	77 (50,3)/76 (49,7)	77 (50,3)/76 (49,7)	–
Ηλικία (έτη)	58,6±9,8	59,7±8,7	0,31
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28,0±3,4	28,8±5,1	0,42
Περίμετρος μέσης (cm)	94,3±11,8	105,5±11,8	<0,001
Λόγος περιμέτρου μέσης/περίμετρο ισχίων	0,89±0,08	0,90±0,08	0,36
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	123,0±19,7	137,4±25,8	<0,001
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	71,3±11,5	75,8±12,7	0,002
Κνημοβραχιόνιος δείκτης	1,02±0,14	1,02±0,14	0,78
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	127,1±43,9	148,0±52,6	<0,001
HbA1c (%)	6,3±1,4	6,9±1,6	0,002
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	220,7±34,9	226,5±44,0	0,20
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	52,4±13,8	41,6±9,7	<0,001
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	146,2±32,1	148,7±39,6	0,54
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	110,5±40,4	180,8±95,0	<0,001
hs-CRP (mg/L)	1,1±0,7	2,1±0,2	0,008
GFR (mL/min/1,73 m ²)	91,4±28,9	84,9±18,7	0,29
Λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων (mg/mmolL)*	1,5 (0,34–11,2)	1,8 (0,34–12,5)	0,38
HOMA-IR [†]	3,0 (1,1–15,9)	4,8 (1,1–13,2)	<0,001
Σακχαρώδης διαβήτης (Ναι) n (%)	74 (49,0)	83 (54,2)	0,49
Αρτηριακή υπέρταση (Ναι) n (%)	34 (22,2)	38 (23,0)	0,59
Μικρολευκωματοουρία (Ναι) n (%)	31 (20,3)	35 (22,9)	0,64
Χρήση στατινών (Ναι) n (%)	24 (16)	35 (23)	0,31
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας (Ναι) n (%)	55 (35,9)	65 (42,5)	0,24

*Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (±σταθερή απόκλιση) ή ως n (%)

[†]Διάμεσες τιμές (διάστημα τεταρτημορίων). Οι τιμές P αναφέρονται στη σύγκριση των ομάδων με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο με τη χρήση του Students' t-test για τις συνεχείς μεταβλητές, του Χ² για τις ποιοτικές μεταβλητές ή του Mann-Whitney U-test για το δείκτη HOMA-IR και το λόγο λευκωματίνης/κρεατινίνη

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, HDL: Υψηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνες, LDL: Χαμηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνες, hs-CRP: Υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, HOMA-IR: Μοντέλο ομοιόστασης της αντίστασης στην ινσουλίνη

Ο πίνακας 2 δείχνει ότι τα άτομα με και χωρίς ΜΣ δεν διέφεραν ως προς το δείκτη μάζας της ΑΚ, την καρδιακή συχνότητα και τον ηλεκτροκαρδιογραφικό δείκτη υπερτροφίας της ΑΚ (δείκτης Sokolow). Οι τιμές του δείκτη μυοκαρδιακής απόδοσης της ΑΚ (δείκτης Tei) ήταν σημαντικά υψηλότερες, υποδηλώνοντας μείωση της καρδιακής λειτουργίας στα άτομα με ΜΣ. Καμιά από τις κλασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβλητές δεν διέφερε μεταξύ των ατόμων με και χωρίς ΜΣ. Οι τιμές του ανυσματικού εμβαδού του επάρματος T (spatial T amplitude) ήταν ελαττωμένες, ενώ αυτές του ανυσματικού εμβαδού του συμπλέγματος QRS (spatial QRS amplitude) ήταν αυξημένες στα άτομα με ΜΣ. Από τις ανυσματοκαρδιογραφικές συνιστώσες της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης, μόνο η ανυσματική γωνία QRS-T στο χώρο (spatial QRS-T angle) διέφερε σημαντικά μεταξύ

των δύο ομάδων και, συγκεκριμένα, ήταν υψηλότερη στα άτομα με ΜΣ. Οι τιμές των ανυσματικών γωνιών QRS-T στο μετωπιαίο (frontal QRS-T angle), το οριζόντιο (horizontal QRS-T angle) και το δεξιό οβελιαίο επίπεδο (right sagittal QRS-T angle) δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Όσον αφορά στο φύλο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T μεταξύ ανδρών και γυναικών στις ομάδες με και χωρίς ΜΣ.

Συσχετίσεις μεταξύ της ανυσματικής γωνίας QRS-T και των κλινικών παραμέτρων

Η μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση εξάρτησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανυσματικής γωνίας QRS-T και της

Πίνακας 2. Η κατανομή των τιμών (μέση τιμή±σταθερή απόκλιση) των υπερηχοκαρδιογραφικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών και ανυσοματριογραφικών δεικτών των υπό μελέτη ατόμων ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ).

	Χωρίς ΜΣ	Με ΜΣ	P
LVMi (g/m ²)	122,3±19,7	124,8±15,9	0,21
Δείκτης Sokolow (mm)	30,1±5,8	30,9±5,7	0,24
Καρδιακή συχνότητα (msec)	67,5±9,7	68,9±10,2	0,23
QT min (msec)	369,2±26,9	370,8±31,5	0,62
QT max (msec)	410,7±26,2	412,9±29,3	0,47
QT mean (msec)	387,8±29,6	386,0±34,1	0,62
QTc (msec)	402,2±25,1	401,9±28,7	0,64
QT dispersion (msec)	41,4±14,8	42,0±20,1	0,77
fQRS-T angle (μοίρες)	19,7±3,2	19,5±2,2	0,19
hQRS-T angle (μοίρες)	54,9±3,7	57,3±3,5	0,63
rsQRS-T angle (μοίρες)	98,0±4,2	96,4±3,7	0,77
SpQRS amplitude (μV)	1191,9±333,5	1285,4±404,3	0,028
SpT amplitude (μV)	408,4±146,0	365,9±132,8	0,008
SpQRS-T angle (μοίρες)	14,2±7,2	22,1±10,9	<0,001

LVMi: Δείκτης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, QT min: Ελάχιστο QT διάστημα, QT max: Μέγιστο QT διάστημα, QT mean: Μέση τιμή QT διαστήματος, QTc: Διορθωμένο ως προς την καρδιακή συχνότητα QT διάστημα, fQRS-T angle: Ανυσοματική γωνία QRS-T στο μετωπιαίο επίπεδο, hQRS-T angle: Ανυσοματική γωνία QRS-T στο οριζόντιο επίπεδο, rsQRS-T angle: Ανυσοματική γωνία QRS-T στο δεξιό οβελιαίο επίπεδο, spQRS amplitude: Ανυσοματικό εμβαδόν του συμπλέγματος QRS, spT amplitude: Ανυσοματικό εμβαδόν του εγέρματος T

ηλικίας, του ΔΜΣ, της περιμέτρου μέσης, της καρδιακής συχνότητας, της ύπαρξης ΣΔΤ2, του ΜΣ, της συνάθροισης των επιμέρους μεταβολικών παραμέτρων του ΜΣ (NCEP-ATP III score), της γλυκόζης νηστείας, της HbA1c, του δείκτη HOMA-IR, της αρτηριακής υπέρτασης, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της χρήσης ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs), της χρήσης β-αποκλειστών, του ΚΒΔ, της HDL-χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της χρήσης στατινών, της hs-CRP, του λόγου ACR ή της ύπαρξης μικρολευκωματινουρίας, της υπερτροφίας της ΑΚ και του δείκτη μυοκαρδιακής απόδοσης της ΑΚ. Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της ανυσοματικής γωνίας QRS-T και του φύλου, της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της ολικής χοληστερόλης πλάσματος, των τριγλυκεριδίων, της χρήσης φιμπρατών, της χρήσης άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης GFR (πίν. 3).

Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση εξάρτησης, μετά από προσαρμογή ως προς τις μεταβλητές που βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά στη μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση με την ανυσοματική γωνία QRS-T (πίν. 4, βασικό μοντέλο), έδειξε σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση της

Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση εξάρτησης: Συσχέτιση μεταξύ διαφόρων παραμέτρων και της ανυσοματικής γωνίας QRS-T στον πληθυσμό της μελέτης.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	B	SE (B)	Beta	P
Ηλικία (1 έτος)	0,122	0,061	0,115	0,045
Φύλο (ανδρικό έναντι θήλεος)	0,033	1,156	0,002	0,977
Περίμετρος μέσης (cm)	0,192	0,043	0,249	<0,001
Δείκτης μάζας σώματος (1 kg/m ²)	0,580	0,126	0,255	<0,001
Ολική χοληστερόλη (1 mg/dL)	0,887	0,589	0,091	0,114
LDL-χοληστερόλη (1 mg/dL)	3,025	0,580	0,287	<0,001
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη				
A1c (1%)	2,706	0,348	0,417	<0,001
HOMA-IR (1 μονάδα)	1,568	0,307	0,362	<0,001
Λευκωματίνη/κρεατινίνη (1 mg/mmole)	0,408	0,185	0,141	0,029
Μικρολευκωματινουρία (Ναι/Όχι)	5,034	1,344	0,211	<0,001
hs-CRP (1 mg/L)	1,407	0,256	0,402	<0,001
Κνημοβραχιόνιος δείκτης (1 μονάδα)	-17,72	3,836	-0,256	<0,001
Καρδιακή συχνότητα (1 παλμός/min)	0,197	0,057	0,195	0,001
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας (Ναι/Όχι)	2,559	1,442	0,118	0,048
Δείκτης Tei	73,34	14,00	0,288	<0,001
ΜΣ (Ναι/Όχι)	7,976	1,061	0,396	<0,001
Συνάθροιση συστατικών ΜΣ	1,626	0,572	0,203	0,005
Αυξημένη περίμετρος μέσης (Ναι/Όχι)	2,742	1,486	0,116	0,067
Χαμηλή HDL-χοληστερόλη (Ναι/Όχι)	2,732	1,372	0,128	0,048
Αυξημένα τριγλυκερίδια (Ναι/Όχι)	1,667	1,371	0,078	0,226
Αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή υπέρταση	3,178	1,389	0,149	0,024
Αύξηση του σακχάρου αίματος ή σακχαρώδης διαβήτης	4,445	1,700	0,205	<0,001
Χρήση αΜΕΑ/ARBs (Ναι/Όχι)	-7,254	3,323	-0,236	0,032
Χρήση β-αποκλειστών (Ναι/Όχι)	-4,155	3,573	-0,098	0,048
Χρήση στατινών (Ναι/Όχι)	-6,309	3,787	-0,128	0,027

Οι παρενθέσεις παρουσιάζουν τις μονάδες προσαύξησης ή τις κατηγορίες των ανεξάρτητων μεταβλητών. B: Μη σταθμισμένος συντελεστής εξάρτησης, SE: Σταθερό λάθος, Beta: Σταθμισμένος συντελεστής εξάρτησης, LDL: Χαμηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνες, HOMA-IR: Ομοιοστατικό μοντέλο αντίστασης στην ινσουλίνη, hs-CRP: Υψηλής ευασθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΜΣ: Μεταβολικό σύνδρομο, HDL: Υψηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνη, αΜΕΑ: Ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ARBs: Αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II

ανυσοματικής γωνίας QRS-T και του ΔΜΣ, της HbA1c, της LDL-χοληστερόλης, του λόγου ACR, της hs-CRP, της χρήσης στατινών και του δείκτη Tei. Επιπλέον, υπήρχε τάση για συσχέτιση της ανυσοματικής γωνίας QRS-T με τον ΚΒΔ, τη χρήση

Πίνακας 4. Πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση: Συσχέτιση μεταξύ διαφόρων παραμέτρων και της ανυσματικής γωνίας QRS-T στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	B	SE (B)	Beta	P	Adjusted R ²
<i>Μοντέλο 1</i>					
Ηλικία (1 έτος)	0,058	0,089	0,043	0,514	
Δείκτης μάζας σώματος (1 kg/m ²)	0,312	0,143	0,143	0,030	
Καρδιακή συχνότητα (1 παλμός/min)	0,020	0,071	0,019	0,783	
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c (1%)	1,451	0,475	0,223	0,003	
HOMA-IR (1 μονάδα)	0,002	0,340	0,001	0,996	
LDL-χοληστερόλη (1 mg/dL)	1,630	0,654	0,157	0,010	
Λευκωματίνη/κρεατινίνη (1 mg/mmol)	0,408	0,185	0,141	0,029	
hs-CRP (1 mg/L)	1,407	0,256	0,402	<0,001	
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας (Ναι/Όχι)	2,559	1,442	0,118	0,078	
Δείκτης Tei	9,622	2,900	0,366	0,002	
Κνημοβραχιόνιος δείκτης (1 μονάδα)	-7,941	4,630	-0,118	0,088	
Χρήση αΜΕΑ/ARBs (Ναι/Όχι)	-5,487	2,948	-0,195	0,070	
Χρήση β-αποκλειστών (Ναι/Όχι)	-4,652	3,264	-0,166	0,163	
Χρήση στατινών (Ναι/Όχι)	-6,440	2,533	-0,261	0,015	0,549
<i>Μοντέλο 2</i>					
ΜΣ (Ναι/Όχι)	5,594	1,367	0,253	<0,001	0,604
<i>Μοντέλο 3</i>					
Συνάθροιση των συστατικών του ΜΣ	1,626	0,572	0,203	0,005	0,576
<i>Μοντέλο 4</i>					
Αυξημένη περιμέτρος μέσης (Ναι/Όχι)	2,742	1,486	0,116	0,067	0,558
<i>Μοντέλο 5</i>					
Χαμηλή HDL-χοληστερόλη (Ναι/Όχι)	2,732	1,372	0,128	0,048	0,560
<i>Μοντέλο 6</i>					
Αυξημένα τριγλυκερίδια (Ναι/Όχι)	1,667	1,371	0,078	0,226	0,545
<i>Μοντέλο 7</i>					
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή υπέρταση (Ναι/Όχι)	3,178	1,389	0,149	0,024	0,570
<i>Μοντέλο 8</i>					
Αυξημένο σάκχαρο αίματος ή σακχαρώδης διαβήτης (Ναι/Όχι)	4,445	1,700	0,205	0,01	0,572

Οι παρενθέσεις παρουσιάζουν τις μονάδες προσαύξησης ή τις κατηγορίες των ανεξάρτητων μεταβλητών. B: Μη σταθμισμένος συντελεστής εξάρτησης, Beta: Σταθμισμένος συντελεστής εξάρτησης, LDL: Χαμηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνες, HOMA-IR: Μοντέλο ομοιόστασης της αντίστασης στην ινσουλίνη, hs-CRP: Υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αΜΕΑ: Ανταγωνιστής του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ARBs: Ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, ΜΣ: Μεταβολικό σύνδρομο, HDL: Υψηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνες.

αΜΕΑ και/ή ARBs, καθώς επίσης την υπερτροφία της ΑΚ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προσθήκη της hs-CRP στο βασικό μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης αύξησε κατά 11% την προγνωστική του αξία (προσαρμοσμένος συντελεστής πολλαπλής συσχέτισης R² χωρίς την hs-CRP=0,43 και με την hs-CRP=0,54). Επιπλέον, τόσο το ΜΣ όσο και η συνάθροιση των επιμέρους χαρακτηριστικών του (NCEP-ATP III score) σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με την ανυσματική γωνία QRS-T (πίν. 4). Από τα επιμέρους χαρακτηριστικά του ΜΣ, η αυξημένη περιφέρεια μέσης (P=0,006), η χαμηλή

HDL-χοληστερόλη (P=0,04), η υψηλή αρτηριακή πίεση ή η υπέρταση (P=0,02) και οι υψηλές τιμές γλυκόζης νηστείας ή ο ΣΔΤ2 (P=0,01) σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με την ανυσματική γωνία QRS-T. Η ανεξάρτητη συσχέτιση της ανυσματικής γωνίας QRS-T και του ΜΣ καθώς και του NCEP-ATP III score παρέμεινε και μετά από τον αποκλεισμό των ατόμων με ΣΔΤ2 από την ανάλυση [σταθμισμένος συντελεστής συσχέτισης (beta)=0,258, P<0,001 και beta=0,216, P=0,003, αντίστοιχα].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η ανυσματική γωνία QRS-T είναι αυξημένη στα άτομα με ΜΣ. Όλοι οι υπόλοιποι κλασικοί ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στην ετερογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων. Επιπρόσθετα, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η ανυσματική γωνία QRS-T σχετίζεται με την πλειοψηφία των παραμέτρων του ΜΣ και ότι αυξάνεται με τη συνάθροιση τους και με τη φλεγμονή.

Η διεύρυνση της ανυσματικής γωνίας QRS-T θεωρείται ότι αντανακλά διαταραχές τόσο της δομής του μυοκαρδίου (υπερτροφία της ΑΚ, μυοκαρδιακή ισχαιμία, ίνωση) όσο και διαταραχές της μυοκαρδιακής λειτουργίας (διαταραχές των ιοντικών διαύλων).^{3,15} Τα άτομα με αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T πιθανόν να είναι επιρρεπή σε επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες, ενώ πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι υψηλές τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο γενικό πληθυσμό.³⁻⁵ Επομένως, ο συνυπολογισμός του συγκεκριμένου απλού ηλεκτροκαρδιογραφικού δείκτη μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα που είναι εκτεθειμένα σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Το ΜΣ αποτελείται από τη συνάθροιση κλινικών και μεταβολικών διαταραχών, οι περισσότερες από τις οποίες έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών.^{1,2} Η σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση του ΜΣ και της ανυσματικής γωνίας QRS-T στην παρούσα μελέτη υποδεικνύει ότι οι μεταβολικές διαταραχές που εμπεριέχονται στο ΜΣ επηρεάζουν την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα του μυοκαρδίου. Αυτό αποδείχθηκε τόσο για την παρουσία του ίδιου του ΜΣ, όσο και για το άθροισμα των επιμέρους συστατικών του, καθώς επίσης και για καθένα από τα επιμέρους χαρακτηριστικά του ΜΣ, με εξαίρεση τα αυξημένα τριγλυκερίδια πλάσματος. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η παχυσαρκία, η μικρολευκωματινουργία και η φλεγμονή σχετίζονται σημαντικά με την ανυσματική γωνία QRS-T. Τα ευρήματα αυτά θέτουν σημαντικά ερωτήματα για το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα των ανωτέρω συσχετίσεων.

Η βασική παθοφυσιολογική διαταραχή του ΜΣ είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη.¹ Στην παρούσα μελέτη, οι συμμετέχοντες με ΜΣ είχαν διπλάσιες τιμές του δείκτη HOMA-IR σε σχέση με τους συμμετέχοντες χωρίς ΜΣ. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε δυσλιπιδαιμία και έκτοπη συσσώρευση λίπους σε πολλούς ιστούς, περιλαμβανομένου και του μυοκαρδίου (καρδιακή στεάτωση).^{1,7,15} Η αύξηση

της συσσώρευσης του λίπους στο μυοκάρδιο σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη λειτουργία της ΑΚ, ενώ η ελάττωσή της σχετίζεται με βελτίωση της μυοκαρδιακής απόδοσης.^{15,16} Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε ελάττωση της μυοκαρδιακής απόδοσης λόγω των παθολογικών μεταβολών του μυοκαρδιακού υποστρώματος και της κακής προσαρμογής στις αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις του μυοκαρδίου, που οδηγούν σε σημαντικές λειτουργικές διαταραχές στο επίπεδο της μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων.^{15,16} Ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης Tei είναι ένας συνδυαστικός δείκτης της συστολικής και της διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ. Η ανεύρεση αυξημένων τιμών του δείκτη Tei στα άτομα με ΜΣ της μελέτης και η θετική συσχέτισή του με αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T υποστηρίζει όχι μόνο την παρουσία δυσλειτουργίας της ΑΚ στο ΜΣ, αλλά επιπλέον υποδεικνύει ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας και της ετερογένειας της κοιλιακής επαναπόλωσης. Οι αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T, επομένως, αντανακλούν την ύπαρξη τόσο βιοχημικών όσο και λειτουργικών διαταραχών του μυοκαρδίου στο ΜΣ.

Η παχυσαρκία, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι του ΜΣ, βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την ανυσματική γωνία QRS-T στην παρούσα μελέτη. Η παχυσαρκία σχετίζεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας καθώς και με ελάττωση της μυοκαρδιακής απόδοσης. Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και με διαταραχές της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου. Οι διαταραχές αυτές, είτε από μόνες τους είτε σε συνδυασμό, συμβάλλουν στις λειτουργικές και τις δομικές μεταβολές του μυοκαρδίου και εν μέρει πιθανόν να εξηγούν τη σημαντική συσχέτιση της ανυσματικής γωνίας QRS-T και του ΔΜΣ στην παρούσα μελέτη.¹⁵

Στην παρούσα μελέτη, τα άτομα με ΜΣ είχαν σχεδόν διπλάσιες τιμές της συγκέντρωσης της hs-CRP σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΜΣ. Η παρουσία φλεγμονής είναι ιδιαίτερα συχνή στο ΜΣ και οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από το λιπώδη ιστό.¹⁷ Η αυξημένη παρουσία της φλεγμονής στα άτομα με ΜΣ μπορεί να προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες για την πρόγνωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από την ύπαρξη του ΜΣ.^{18,19} Επιπλέον, το ΜΣ χαρακτηρίζεται από τη χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την καταστολή της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, κυρίως λόγω της χρόνιας υπερινσουλιναϊμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη.²⁰ Αυτή η έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα στο παρασυμπαθητικό και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα

οδηγεί όχι μόνο σε φλεγμονή, αλλά και σε ετερογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης.^{20,21} Παράλληλα, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα που δείχνουν μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της hs-CRP και της παράτασης του χρόνου επαναπόλωσης, όπως αυτή προσδιορίζεται από το QT διάστημα.²² Εκτός από την επίδραση της διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη διασπορά της επαναπόλωσης, πρόσθετη υποστήριξη της συσχέτισης της φλεγμονής με την παράταση της επαναπόλωσης προέρχεται από μελέτες σε πειραματόζωα. Η ελάττωση της φλεγμονής με τη χορήγηση στατινών σε ποντίκια οδήγησε σε μείωση της παράτασης της διάρκειας των δυναμικών ενέργειας στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Το αποτέλεσμα αυτό αποδόθηκε σε ελάττωση των ρευμάτων καλίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου και εξηγεί τη σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ανυσματικής γωνίας QRS-T και της χρήσης στατινών που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη.²³ Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες,²⁴ η παρούσα μελέτη έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των β-αποκλειστών και των αΜΕΑ/ΑΡΒs και της παράτασης της επαναπόλωσης στη μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση εξάρτησης.

Η μικρολευκωματινουρία είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και σχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, υπερτροφία της ΑΚ, συστολική και διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, καθώς και με παράταση του χρόνου επαναπόλωσης.²⁵ Αξίζει να σημειωθεί ότι η μικρολευκωματινουρία συμπεριλαμβάνονταν στα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ, όπως αυτά προτάθηκαν από το Διεθνή Οργανισμό Υγείας, το 1998. Επομένως, η ανεύρεση σημαντικής συσχέτισης μεταξύ της ανυσματικής γωνίας QRS-T και του λόγου ACR στην παρούσα μελέτη ήταν εν μέρει αναμενόμενη. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T και των τιμών της HbA1c σε άτομα με και χωρίς ΣΔΤ2.^{6,26} Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας συμφωνούν και επιβεβαιώνουν τα ευρήματα αυτών των μελετών. Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες σε άτομα χωρίς ΣΔΤ2 κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι υψηλότερες, αν και εντός των φυσιολογικών ορίων, τιμές της HbA1c αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου.²⁷ Επειδή ο ΣΔΤ2 έχει βλαπτική επίδραση στο μυοκάρδιο, η στατιστική ανάλυση στην παρούσα μελέτη επαναλήφθηκε με τον αποκλεισμό των ατόμων με ΣΔΤ2. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της ανυσματικής γωνίας QRS-T και του ΜΣ στην παρούσα μελέτη παρέμεινε μετά από τον αποκλεισμό των ατόμων με ΣΔΤ2, αποδεικνύοντας

ότι η ύπαρξη του διαβήτη δεν επηρέασε τα αποτελέσματα της μελέτης.

Ο συγχρονικός σχεδιασμός της παρούσας μελέτης δεν επιτρέπει την τεκμηρίωση σχέσης αιτίου και αποτελέσματος μεταξύ του ΜΣ και των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Για το σκοπό αυτόν απαιτούνται προοπτικές μελέτες, για να τεκμηριώσουν κατά πόσο παρεμβάσεις οι οποίες βελτιώνουν τις παραμέτρους που απαρτίζουν το ΜΣ αποκαθιστούν τις διαταραχές της επαναπόλωσης του μυοκαρδίου. Επιπλέον, απαιτούνται προοπτικές μελέτες για να δείξουν την προγνωστική αξία της αύξησης των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΜΣ. Επειδή από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με κλινικά έκδηλη μακροαγγειοπάθεια, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορούν να επεκταθούν στο γενικό πληθυσμό. Ο αποκλεισμός των ατόμων με μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές εξηγεί τις σχετικά μικρές τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T στα άτομα της μελέτης. Επιπλέον, δεν διενεργήθηκε δοκιμασία κόπωσης ή απεικονιστικός έλεγχος για τον αποκλεισμό της στεφανιαίας νόσου σε όλα τα άτομα της μελέτης και δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως το ενδεχόμενο να περιελήφθησαν άτομα με ασυμπτωματική στεφανιαία νόσο.

Συμπερασματικά, σε άτομα με ΜΣ διαπιστώθηκε η ύπαρξη κοιλιακής αρρυθμιογενετικότητας (ετερογένεια της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης) με τον προσδιορισμό ενός νέου αρρυθμιολογικού δείκτη, της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Επιπλέον,δείχθηκε ότι οι τιμές της εν λόγω γωνίας σχετίζονται με τη μυοκαρδιακή απόδοση και με τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι μια από τις πρώτες εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στην καθημέρα πράξη. Ωστόσο, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων υποεκτιμάται όταν αξιολογούνται οι κλασικοί δείκτες για τη διαπίστωση ύπαρξης διαταραχών της κοιλιακής επαναπόλωσης. Παρότι αρκετές πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η διεύρυνση της ανυσματικής γωνίας QRS-T αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μελλοντικής καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, η ανυσματική γωνία QRS-T δεν χρησιμοποιείται συχνά. Η ύπαρξη ΜΣ σχετίζεται με υπερδιπλάσια αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή θνητότητα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη των κλασικών παραγόντων κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια. Η ανεύρεση αυξημένων τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T σε άτομα με ΜΣ χωρίς μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές μπορεί να συμβάλλει στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και στην εφαρμογή μέτρων πρόληψης σε αυτόν τον υψηλό κινδύνου πληθυσμό.

ABSTRACT

Association of ventricular arrhythmogeneity with myocardial dysfunction, low-grade inflammation and markers of atherosclerosis in the metabolic syndrome

C. VOULGARI,¹ I. MOUSSAKIS,² D. PERREA,³ D. KYRIAKI,¹ N. KATSILAMBROS,¹ N. TENTOLOURIS¹

¹1st Department of Propedeutic Internal Medicine, Medical School, University of Athens, "Laiko" General Hospital, Athens, ²Department of Cardiology, "Laiko" General Hospital, Athens, ³Laboratory of Experimental Surgery and Surgical Research, Medical School, University of Athens, "Laiko" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(6):798–807

OBJECTIVE The spatial QRS-T angle (spQRS-Ta) is a vectorcardiographic index of ventricular arrhythmogeneity (heterogeneity of ventricular electrophysiologic activation) quantifying the deviation between the directions of ventricular depolarization and repolarization. High spQRS-Ta values emerge as an independent predictor of cardiovascular events, being stronger than any of the commonly utilized electrocardiographic markers. In this study the effect of the metabolic syndrome (MS) on spQRS-Ta and the relationships between spQRS-Ta was examined, using clinical and metabolic parameters. **METHOD** A total of 306 subjects were studied, 153 with and 153 without MS, matched in terms of gender, age, body mass index (BMI), and the presence of diabetes mellitus and hypertension. SpQRS-Ta was measured using a computer-based electrocardiograph. Left ventricular mass index (LVMI) and myocardial performance index (Tei index) were evaluated echocardiographically. **RESULTS** SpQRS-Ta was higher in the subjects with MS than in those without MS ($P < 0.001$). There was no difference in LVMI between the two groups. Myocardial performance was worse in subjects with MS ($P < 0.001$) and was associated independently with higher values of spQRS-Ta ($P < 0.001$). Multivariate linear regression analysis demonstrated MS status as the strongest predictor of spQRS-Ta ($P < 0.001$). Addition of the high sensitivity C-reactive protein to the model increased the explained variance of the spQRS-Ta by 11%. **CONCLUSIONS** SpQRS-Ta is increased in subjects with MS, suggesting the presence of ventricular repolarization inhomogeneity, and is associated with worse myocardial performance. SpQRS-Ta is partly related to modifiable risk factors for atherosclerosis and its determination may add to cardiovascular risk stratification in MS.

Key words: Atherosclerosis, Low-grade inflammation, Metabolic syndrome, Spatial QRS-T angle, Ventricular arrhythmogeneity

Βιβλιογραφία

1. SAKKINEN PA, WAHL P, CUSHMAN M, LEWIS MR, TRACY RP. Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000, 152:897–907
2. DEKKER JM, GIRMAN C, RHODES T, NIJPELS G, STEHOUWER CD, BOUTER LM ET AL. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn study. *Circulation* 2005, 112:666–673
3. RAUTAHARJU PM, KOOPERBERG C, LARSON JC, LACROIX A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative. *Circulation* 2006, 113:473–480
4. YAMAZAKI T, FROELICHER VF, MYERS J, CHUN S, WANG P. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart Rhythm* 2005, 2:73–78
5. KARDYS I, KORS JA, VAN DER MEER IM, HOFMAN A, VAN DER KUIP DA, WITTEMAN JC. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur Heart J* 2003, 24:1357–1364
6. VOULGARI C, TENTOLOURIS N, MOYSSAKIS I, DILAVERIS P, GIALAFOS E, PAPANOGIANNIS D ET AL. Spatial QRS-T angle: Association with diabetes and left ventricular performance. *Eur J Clin Invest* 2006, 36:608–613
7. SZCZEPANIAK LS, VICTOR RG, ORCI L, UNGER RH. Forgotten but not gone: The rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America. *Circ Res* 2007, 101:759–767
8. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL Jr ET AL. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003, 289:2560–2572
9. MANCIA G, De BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G ET AL. Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007, 28:1462–1536
10. EDENBRANDT L, PAHLM O. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: Superiority of the inverse Dower matrix. *J Electrocardiol* 1988, 21:361–367
11. DILAVERIS P, PANTAZIS A, GIALAFOS E, TRIPOSKIADIS F, GIALAFOS J. Determinants of electrocardiographic and spatial vectorcardiographic descriptors of ventricular repolarization in nor-

- mal subjects. *Am J Cardiol* 2001, 88:912–914
12. RAUTAHARJU PM, WARREN JW, CALHOUN HP. Estimation of QT prolongation. A persistent, avoidable error in computer electrocardiography. *J Electrocardiol* 1990, 23:111–117
 13. DEVEREUX RB, ALONSO DR, LUTAS EM, GOTTLIEB GJ, CAMPO E, SACHS I ET AL. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986, 57:450–458
 14. GILBERT TC. Time intervals and global cardiac function. Use and limitations. *Eur Heart J* 2004, 25:2185–2186
 15. HAYDEN MR, CHOWDHURY N, GOVINDARAJAN G, KARUPARTHI PR, HABIBI J, SOWERS JR. Myocardial myocyte remodeling and fibrosis in the cardiometabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2006, 1:326–333
 16. HAMMER S, VAN DER MEER RW, LAMB HJ, SCHÄR M, DE ROOS A, SMIT JW ET AL. Progressive caloric restriction induces dose dependent changes in myocardial triglyceride content and diastolic function in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:497–503
 17. DESPRÉS JP, LEMIEUX I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006, 444:881–887
 18. CUSHMAN M, ARNOLD AM, PSATY BM, MANOLIOTA, KULLER LH, BURKE GL ET AL. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: The cardiovascular health study. *Circulation* 2005, 112:25–31
 19. SCIARRETTA S, FERRUCCI A, CIAVARELLA GM, DE PAOLIS P, VENTURELLI V, TOCCI G ET AL. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2007, 20:784–791
 20. TENTOLOURIS N, LIATIS S, KATSILAMBROS N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2006, 1083:129–152
 21. AHNVE S, VALLIN H. Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982, 65:435–439
 22. KIM E, JOO S, KIM J, AHN J, KIM J, KIM K ET AL. Association between C-reactive protein and QTc interval in middle-aged men and women. *Eur J Epidemiol* 2006, 21:653–659
 23. TANG Q, HUANG J, QIAN H, CHEN L, WANG T, WANG H ET AL. Antiarrhythmic effect of atorvastatin on autoimmune myocarditis is mediated by improving myocardial repolarization. *Life Sci* 2007, 80:601–608
 24. MALMQVIST K, KAHAN T, EDNER M, BERGFELDT L. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: Results from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002, 90:1107–1112
 25. WEIR MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2:581–590
 26. KOIVIKKO ML, KARSIKAS M, SALMELA PI, TAPANAINEN JS, RUOKONEN A, SEPPÄNEN T ET AL. Effects of controlled hypoglycaemia on cardiac repolarization in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008, 51:426–435
 27. KHAW KT, WAREHAM N, BINGHAM S, LUBEN R, WELCH A, DAY N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004, 141:413–420
- Corresponding author:*
- C. Voulgari, 24 Olenou street, GR-113 62 Athens, Greece
e-mail: c_v_24@yahoo.gr
-