

Κλινική Έρευνα

Αυξημένα Επίπεδα Ουρικού Οξέος στην Κολπική Μαρμαρυγή

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΛΕΤΣΑΣ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΩΡΑΝΤΖΟΠΟΥΛΟΣ², ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ Σ. ΦΙΛΙΠΠΑΚΗΣ³, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Κ. ΜΙΧΑΣ¹, ΒΙΡΓΙΝΙΑ ΜΑΡΚΕΥ¹, ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΓΑΒΡΙΕΛΑΤΗΣ¹, ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ¹, ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ¹, ΦΩΠΙΟΣ ΚΑΡΔΑΡΑΣ¹

¹Β' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός»

²Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

³Β' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν»

Λέξεις ευρετηρίου:

Κολπική μαρμαρυγή, ουρικό οξύ, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, φλεγμονή, οξειδωτικό stress, οξειδάση της ξανθίνης, δείκτες.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:

26 Φεβρουαρίου 2009

Ημερ. αποδοχής:

19 Μαΐου 2009

Διεύθυνση

Επικοινωνίας:

Παναγιώτης

Κοραντζόπουλος

Καρδιολογική Κλινική,

Ιατρική Σχολή

Πανεπιστημίου

Ιωαννίνων, 45110

Ιωάννινα

e-mail:

p.korantzopoulos@yahoohoo.gr

Εισαγωγή: Το ουρικό οξύ αποτελεί δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με το οξειδωτικό stress και τη φλεγμονή. Πρόσφατα η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) έχει συσχετισθεί με φλεγμονή και οξειδωτικό stress. Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε τη σχέση ανάμεσα στην ΚΜ και στα επίπεδα ουρικού οξέος.

Μέθοδοι: Ελέγχθηκαν διαδοχικοί ασθενείς με ΚΜ, καθώς και υγιή άτομα ως ομάδα ελέγχου. Καταγράφηκαν προσεκτικά τα δημογραφικά, κλινικά και ηχωκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά. Επίσης σε κάθε συμμετέχοντα προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ουρικού οξέος καθώς και οι κλασσικοί δείκτες φλεγμονής. Ο τελικός πληθυσμός της μελέτης περιέλαβε 45 ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ, 41 ασθενείς με μόνιμη ΚΜ και 48 υγιή άτομα.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα ουρικού οξέος ανάμεσα στους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ ($5,7 \pm 1,1$ mg/dl), μόνιμη ΚΜ ($6,7 \pm 1,4$ mg/dl) και στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ($5,1 \pm 1,3$ mg/dl) ($p < 0,001$). Μετά από μονοπαρογοντική ανάλυση θεωρώντας 2 ομάδες (άτομα ελέγχου, ασθενείς με ΚΜ), οι ακόλουθες μεταβλητές συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την παρουσία ΚΜ: ηλικία, υπέρταση, χρήση β-αναστολέα, χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ), αυξημένη διάμετρος αριστερού κόλπου καθώς και τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Μετά από πολυπαρογοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, μόνο η CRP παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ΚΜ (OR: 2,172). Σε περαιτέρω υποανάλυση, η CRP (OR: 1,434) και το ΚΕΑΚ (OR: 0,361) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της παροξυσμικής ΚΜ, ενώ η CRP (OR: 3,048), το ουρικό οξύ (OR: 2,172) και το ΚΕΑΚ (OR: 0,34) της μόνιμης ΚΜ.

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά, καταδείξαμε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ουρικού οξέος και μόνιμης ΚΜ. Επίσης, η αύξηση του ουρικού οξέος πιθανόν σχετίζεται με το φορτίο της ΚΜ. Αναμφισβήτητα, μεγαλύτερες μελέτες πρέπει να εξετάσουν περαιτέρω αυτή τη δυνητική συσχέτιση.

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι μια ταχέως αυξανόμενη «επιδημία» που έχει διαφορετικά υποκείμενα υποστρώματα και σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία.^{1,2} Πρόσφατα, η ΚΜ έχει συσχετισθεί με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress ενώ αρκετό από το ενδιαφέρον για τις φαρμακολογικές θερα-

πείες έχει μετατοπιστεί σε φάρμακα που δεν μπλοκάρουν ιοντικά κανάλια και εμφανίζουν πλειοτροπικές ιδιότητες περιλαμβανομένης της αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής.³⁻¹⁰

Από την άλλη μεριά, το ουρικό οξύ έχει αναδειχθεί ως ένας απλός και ανεξάρτητος δείκτης νοσηρότητας και θνη-

τότητας σε μια σειρά καρδιαγγειακών νόσων.¹¹ Ανεξάρτητα από τη διχογνωμία το αν αποτελεί προγνωστικό ή αιτιολογικό παράγοντα, το ουρικό οξύ έχει σαφώς συσχετισθεί με το οξειδωτικό stress και τη φλεγμονή σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις.¹²⁻¹⁵ Ωστόσο, καμιά μελέτη ως σήμερα δεν έχει εξετάσει την αξία του προσδιορισμού των επιπέδων ουρικού οξέος στην ΚΜ. Επομένως, σε αυτή την πιλοτική μελέτη παρατήρησης προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε τη συσχέτιση ανάμεσα στην ΚΜ και στα επίπεδα ουρικού οξέος όσο και τη σχετική επίδραση άλλων συμβατικών δεικτών φλεγμονής. Σκοπός μας ήταν να εξετάσουμε αυτή τη συσχέτιση σε ασθενείς που δεν έχουν σημαντικές συνοσηρότητες και συνοδές καρδιαγγειακές παθήσεις που επιδρούν σημαντικά στα επίπεδα του ουρικού οξέος και που δεν έχουν σημαντική υποκείμενη δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων.

Μέθοδοι

Ασθενείς και πρωτόκολλο της μελέτης

Σε αυτή τη διαχρονική (cross-sectional) μελέτη στρατολογήσαμε διαδοχικούς ασθενείς με ΚΜ, είτε παροξυσμική είτε μόνιμη, που εξετάστηκαν στο τμήμα επειγόντων ή στο τακτικό καρδιολογικό ιατρείο. Η διάγνωση της αρρυθμίας απαιτούσε την ηλεκτροκαρδιογραφική τεκμηρίωση ενώ η κατηγοριοποίηση βασίστηκε σε επίσημες διεθνείς κατατάξεις.¹⁶ Ως ομάδα ελέγχου εντάξαμε διαδοχικά άτομα χωρίς ιστορικό αρρυθμιών που υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση ρουτίνας για τη χορήγηση ιατρικού πιστοποιητικού. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: θυρεοειδική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένου του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού), ιστορικό στεφανιαίας νόσου, βαλβιδική νόσος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) < 50%, διάμετρος αριστερού κόλπου (ΑΚ) > 55 mm, πρόσφατη λοίμωξη, κρεατινίνη ορού > 1,2 mg/dl, κακοήθειες ή αιματολογικές δυσκρασίες, αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις νόσοι, λήψη φαρμάκων ή συμπληρωμάτων διατροφής με αντιφλεγμονώδη ή αντιοξειδωτική δράση (εκτός από στατίνες). Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς που ελάμβαναν αλλοπουρινόλη, διουρητικά ή άλλα φάρμακα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του ουρικού οξέος.

Όλα τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καταγράφηκαν προσεκτικά ενώ κάθε συμμετέχοντας υποβλήθηκε σε διαθωρακική ηχω-

καρδιογραφική εξέταση. Επιπλέον, έγιναν εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένης της γενικής αίματος και του βιοχημικού ελέγχου με τα άτομα νηστικά. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων προσδιορίστηκε με τη χρήση αυτόματου αιματολογικού αναλυτή. Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) προσδιορίστηκαν με υψηλής ευαισθησίας ανοσονεφελομετρική μέθοδο (Beckman Coulter/Immunochemistry Systems, Behring Diagnostics Inc., Somerville, New Jersey, USA). Τα επίπεδα ινωδογόνου και ουρικού οξέος στο πλάσμα μετρήθηκαν με κλασσικές αναλυτικές μεθόδους (τεχνική Clauss και uricase enzymatic test, αντίστοιχα). Το εύρος φυσιολογικών τιμών για το ουρικό οξύ ήταν 3,4-7 mg/dl για τους άντρες και 2,4-6 mg/dl για τις γυναίκες. Όλες οι μετρήσεις έγιναν τυφλά ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά και την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών. Οι συμμετέχοντες ασθενείς συναίνεσαν στη μελέτη και η τοπική επιστημονική επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας ενέκρινε το πρωτόκολλο.

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση (mean ± SD) και οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτες ή σχετικές συχνότητες (ποσοστά). Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες στα ποσοτικά χαρακτηριστικά εκτιμήθηκαν με one-way ANOVA ή με το Student's t-test, ανάλογα με τον αριθμό των ομάδων που συγκρίθηκαν. Για την εκτίμηση των διαφορών ανάμεσα σε κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το τεστ Pearson's chi square. Οι συσχετίσεις ανάμεσα σε παραμέτρους της μελέτης έγιναν με τη χρήση του Spearman's rho test. Η συσχέτιση ανάμεσα στην ΚΜ και τα επίπεδα ουρικού οξέος προσδιορίστηκε με ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (η ΚΜ ήταν η εξαρτώμενη μεταβλητή) συγκρίνοντας άτομα με ΚΜ και άτομα της ομάδας ελέγχου. Η μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης υπολόγισε τους λόγους αναλογιών (odds ratios) της ΚΜ. Οι υποψήφιες μεταβλητές για την είσοδο στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ήταν η υπέρταση, η λήψη β-αναστολέων, η λήψη αναστολέων ασβεστίου, η λήψη αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου ή αναστολέων αγγειοτενσίνης, το ΚΕΑΚ, η διάμετρος ΑΚ, η CRP και το ινωδογόνο. Όλα τα μοντέλα περιέλαβαν την ηλικία και το φύλο ανεξάρτητα από τη στατιστική σημαντικότητα. Όλα τα τεστ ήταν διπλής όψης (two-sided) με επίπεδο σημαντικότητας το 0,05. Όλα τα στοιχεία αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας στο στατιστι-

κό λογισμικό STATA (Version 9.0, Stata Corporation, College Station, TX 77845, USA).

Αποτελέσματα

Ο αρχικός πληθυσμός που ελέγχθηκε αποτελούνταν από 53 ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ, 64 ασθενείς με μόνιμη ΚΜ και 52 άτομα υγιή (ομάδα ελέγχου). Ωστόσο, μετά την εφαρμογή των προαναφερθέντων κριτηρίων αποκλεισμού ο τελικός πληθυσμός της μελέτης περιέλαβε 45 ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ, 41 ασθενείς με μόνιμη ΚΜ και 48 άτομα της ομάδας ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς ήταν ελεύθεροι συμπτωμάτων και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας και είχαν διατηρημένο ΚΕΑΚ (>50%). Η μέση διάρκεια της αρρυθμίας στους ασθενείς με μόνιμη ΚΜ ήταν 7,9±4,2 μήνες. Όσον αφορά την ομάδα της παροξυσμικής ΚΜ ο αριθμός των τεκμηριωμένων επεισοδίων της αρρυθμίας ήταν 4±3,4 ενώ η μέση διάρκεια του ιστορικού ΚΜ ήταν 24±18 μήνες.

Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες στις ακόλουθες παραμέτρους: ηλικία, υπέρταση, χρήση β-αναστολέων, χρήση αναστολέων ασβεστίου, ΚΕΑΚ, διάμετρος ΑΚ, επίπεδα ουρικού οξέος, επίπεδα CRP και επίπεδα ινωδογόνου. Τα επίπεδα ουρικού οξέος διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στους

ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ (5,7±1,1 mg/dl), με μόνιμη ΚΜ (6,7±1,4 mg/dl) και σε αυτούς της ομάδας ελέγχου (5,1±1,3 mg/dl) (p < 0,001). Οι ανά ζεύγος συγκρίσεις ανάμεσα στις ομάδες, όσον αφορά το ουρικό οξύ, έδειξαν τα ακόλουθα αποτελέσματα: ομάδα ελέγχου με παροξυσμική ΚΜ, p=0,051; ομάδα ελέγχου με μόνιμη ΚΜ, p<0,001; παροξυσμική ΚΜ με μόνιμη ΚΜ, P=0,001. Τα επίπεδα ουρικού οξέος σχετίζονταν με την ηλικία (p: 0,09), το ΚΕΑΚ (p:<0,001), τη διάμετρο ΑΚ (p:<0,001) και τα επίπεδα της CRP (p:0,003). Μετά από μονοπαραγοντική ανάλυση θεωρώντας 2 ομάδες (ομάδα ελέγχου, ασθενείς με ΚΜ ως μία ομάδα), οι ακόλουθες μεταβλητές σχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία ΚΜ: ηλικία (OR: 1,043, 95%CI: 1,014-1,073, p: 0,004), υπέρταση (OR: 2,333, 95%CI: 1,132-4,810, p: 0,022), χρήση β-αναστολέων (OR: 6,658, 95%CI: 2,718-16,312, p: < 0,001), χαμηλό ΚΕΑΚ (OR: 0,780, 95%CI: 0,696-0,875, p: < 0,001), αυξημένη διάμετρος ΑΚ (OR: 4,925, 95% CI: 2,431-9,978, p < 0,001), επίπεδα ουρικού οξέος (OR: 1,644, 95% CI: 1,226-2,204, p: 0,001), επίπεδα CRP (OR: 1,092, 95% CI: 1,011-1,179, p: 0,003).

Η συσχέτιση μεταξύ ουρικού οξέος και ΚΜ διερευνήθηκε περαιτέρω με πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και τη χρήση στατινών. Ο διορθωμένος λόγος αναλογιών (OR) για την ΚΜ ως σύ-

Πίνακας 1. Κλινικά, ηχοκαρδιογραφικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	Ομάδα ελέγχου (n=48)	Παροξυσμική ΚΜ (n=45)	Μόνιμη ΚΜ (n=41)	Τιμή P
Ηλικία (χρόνια)	61,3±14,7	67,4±8,8	71,9±9,9	<0,001
Άνδρες	27 (56%)	28 (62%)	26 (63%)	0,754
Υπέρταση	24 (50%)	32 (71%)	31 (76%)	0,023
Διαβήτης	4 (8%)	2 (4%)	6 (14%)	0,363
Υπερλιπιδαιμία	10 (21%)	8 (18%)	6 (15%)	0,749
Φάρμακα				
β-αναστολείς	8 (17%)	23 (51%)	22 (54%)	<0,001
CCBs	2 (4%)	3 (7%)	8 (19%)	0,036
ACE-I/ARB	22 (46%)	18 (40%)	24 (59%)	0,216
Στατίνες	7 (15%)	7 (16%)	5 (12%)	0,889
ΚΕΑΚ (%)	61,2±3,1	57,8±5,3	55,9±4,1	<0,001
ΤΔΔΑΚ (mm)	47±4	47±5	49±6	0,143
Διάμετρος ΑΚ (mm)	35±6	37±4	45±5	<0,001
WBC (per microliter)	7155±1877	7705±2198	6971±1909	0,217
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,1±1,3	5,7±1,1	6,7±1,4	<0,001
CRP (mg/dl)	0,22±0,16	0,41±0,37	0,51±0,46	0,003
Ινωδογόνο (mg/dl)	360±89	374±103	412±99	0,05

ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή; ACEI: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης; ARB: αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης; CCBs: αναστολείς καναλιών ασβεστίου; CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; ΤΔΔΑΚ: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας; ΑΚ: αριστερός κόλπος; WBC: λευκά αιμοσφαίρια.

νολο (παροξυσμική και μόνιμη) ήταν 2,172 (95%CI: 1,327-3,555, p : 0,002) για τη CRP. Καμιά άλλη μεταβλητή δε σχετίστηκε ανεξάρτητα με την ΚΜ μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιώντας την παροξυσμική και τη μόνιμη ΚΜ ως εξαρτημένες μεταβλητές (ανάλυση υποομάδων), διορθώνοντας ξανά ως προς ηλικία, φύλο, και χρήση στατινών. Ο διορθωμένος λόγος αναλογιών για την παροξυσμική ΚΜ ήταν 0,361 (95%CI: 0,137-0,949, p : 0,039) για το ΚΕΑΚ και 1,434 (95%CI: 1,028-2,001, p : 0,034) για τη CRP. Από την άλλη μεριά ο διορθωμένος λόγος αναλογιών για τη μόνιμη ΚΜ ήταν 2,172 (95%CI: 1,327-3,555, p : 0,002) για το ουρικό οξύ, 0,34 (95%CI: 0,137-0,949, p : 0,039) για το ΚΕΑΚ και 3,048 (95%CI: 1,331-6,983, p : 0,008) για τη CRP. Η χρήση στατινών δεν σχετιζόταν με την παροξυσμική ή τη μόνιμη ΚΜ στην πολυπαραγοντική ανάλυση (OR: 0,884, 95%CI: 0,621-1,257, p : 0,494, OR: 0,974, 95%CI: 0,885-1,072, p : 0,595, αντίστοιχα).

Για να εκτιμήσουμε κάθε δυνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ουρικού οξέος και στο φορτίο ΚΜ (διάρκεια ΚΜ στην ομάδα μόνιμης ΚΜ και αριθμός επεισοδίων ΚΜ στην ομάδα παροξυσμικής ΚΜ) προχωρήσαμε σε διαπαραγοντική ανάλυση συσχέτισης. Παρατηρήθηκε μια στατιστική τάση για σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη διάρκεια της ΚΜ και τα επίπεδα ουρικού οξέος (Spearman's rho: 0,344, p : 0,077) στην ομάδα της μόνιμης ΚΜ. Στην ομάδα της παροξυσμικής ΚΜ δεν καταγράφηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των επεισοδίων ΚΜ και των επιπέδων ουρικού οξέος (Spearman's rho: 0,451, p : 0,543).

Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία αναφέρουμε την ύπαρξη ανεξάρτητης συσχέτισης μεταξύ αυξημένων επιπέδων ουρικού οξέος και μόνιμης ΚΜ. Τα επίπεδα ουρικού οξέος ήταν επίσης αυξημένα στους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά αυτή η συσχέτιση δεν ήταν σημαντική μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση. Ωστόσο, πρέπει να αναγνωριστεί ότι ο μικρός πληθυσμός της μελέτης δεν επιτρέπει ασφαλή συμπεράσματα.

Πολλές πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι, εκτός από τα πυροδοτικά ερεθίσματα, η ανάπτυξη και διαίωνιση της ΚΜ εξαρτάται από την ηλεκτροφυσιολογική και δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων.¹⁷ Πρόσφατες εργασίες έχουν δείξει την συναιτιότητα

της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στην παθοφυσιολογία της ΚΜ, παρόλο που δεν είναι γνωστό ακόμη αν αυτές οι διεργασίες αποτελούν αίτιο ή αποτέλεσμα. Ειδικότερα, φλεγμονώδεις δείκτες, κυρίως η CRP, έχουν σχετισθεί με μελλοντική ανάπτυξη ΚΜ, παραμονή της ΚΜ, υποτροπή μετά από καρδιοανάταξη, αύξηση διαστάσεων ΑΚ, καθώς και με προθρομβωτική κατάσταση.³⁻⁷ Επίσης, η CRP φαίνεται να σχετίζεται με το φορτίο της ΚΜ αφού η αύξησή της είναι πιο εκσεσημασμένη σε ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ σε σχέση με αυτούς που πάσχουν από παροξυσμική.¹⁸ Επιπρόσθετα, μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους έχουν άμεσα δείξει ότι η ΚΜ σχετίζεται με αυξημένο οξειδωτικό stress.⁶ Πολύ πρόσφατα, οι Neuman και συν. μέσω πολυπαραγοντικής ανάλυσης κατέδειξαν ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ εμμένουσας ή μόνιμης ΚΜ και δεικτών οξειδωτικού stress ενώ δε συνέβη το ίδιο για τους φλεγμονώδεις δείκτες.¹⁹

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν το ουρικό οξύ ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας σε ασθενείς με υπέρταση, διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, όσο και σε επιζήσαντες από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.^{13,15} Ωστόσο, σε υγιείς πληθυσμούς η επιστημονικές αποδείξεις είναι αδύναμες και λιγότερο σύμφωνες μεταξύ τους. Το ουρικό οξύ αποτελεί μεταβολικό προϊόν του καταβολισμού των πουρινών και παράγεται από τη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης, ενός ενζύμου που εμπλέκεται σε οξειδωτικές διεργασίες.^{11,13} Ξυσιαστικά, το ουρικό οξύ αντιπροσωπεύει δείκτη οξειδωτικού stress και φλεγμονής αλλά, ανάλογα με το κυτταρικό περιβάλλον, μπορεί να έχει αντιοξειδωτικές ή προ-οξειδωτικές επιδράσεις.¹²⁻¹⁴

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, καμιά μελέτη ως σήμερα δεν έχει ερευνησει το ρόλο του ουρικού οξέος στην ΚΜ. Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής όπως CRP και IL-6 σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος.^{14,20} Παρόλο που η αύξηση του ουρικού οξέος θα μπορούσε να αποδοθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται ή/και συνυπάρχουν με την ΚΜ, βρήκαμε μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ μόνιμης ΚΜ και επιπέδων ουρικού οξέος. Είναι αξιοσημείωτο ότι αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη της CRP. Μια δυνητική εξήγηση θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι τα επίπεδα ουρικού οξέος αντανακλούν πιο εκλεκτικά το αυξημένο κολπικό οξειδωτικό stress, παρά το γεγονός ότι οξειδωτικό stress και φλεγμονή συνήθως συσχετίζονται

μεταξύ τους. Στο ίδιο μήκος κύματος με αυτή την παραδοχή, οι Dudley και συν. σε πειραματικό μοντέλο κολπικής ταχείας βηματοδότησης έδειξαν αυξημένη δραστηριότητα οξειδάσης της ξανθίνης στο αριστερό κολπικό ωτίο καθώς και ελαττωμένη παραγωγή υπεροξειδίου μετά από χορήγηση οξυπουρινόλης (αναστολέας οξειδάσης της ξανθίνης).²¹

Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα ουρικού οξέος ανάμεσα στις 2 ομάδες ΚΜ θα μπορούσαν να αποδοθούν σε διαφορετικούς υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Είναι καλά γνωστό ότι στην παροξυσμική ΚΜ οι κύριοι μηχανισμοί είναι οι πυροδότες (κέντρα αυξημένου αυτοματισμού) και η κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση ενώ στην μόνιμη ΚΜ η δομική κολπική αναδιαμόρφωση έχει τον προεξάρχοντα ρόλο.¹⁷ Παρόλο που η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress έχουν σχετισθεί και με τις 2 μορφές αναδιαμόρφωσης φαίνεται ότι η δομική αναδιαμόρφωση έχει στενότερη σχέση.^{3,4,6}

Το αν το ουρικό οξύ συμμετέχει ενεργά στην κολπική αναδιαμόρφωση ή απλά αποτελεί δείκτη οξειδωτικών και φλεγμονωδών διεργασιών δεν είναι ξεκάθαρο. Δεδομένου ότι η μελέτη μας ήταν μελέτη παρατήρησης μόνο υποθέσεις πάνω σε αυτό το θέμα μπορούν να γίνουν. Όπως προαναφέρθηκε το ουρικό οξύ προέρχεται από τη μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη και της ξανθίνης σε ουρικό, ενώ και οι 2 αντιδράσεις καταλύονται από το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης που μπορεί να ανασταλεί από την αλλοπουρινόλη.¹³ Αυτό το ένζυμο χρησιμοποιεί μοριακό οξυγόνο και οδηγεί στο σχηματισμό της ελεύθερης ρίζας 'ανιόν σουπεροξειδίου' προάγοντας το οξειδωτικό stress.¹² Σε μια πρόσφατη πειραματική μελέτη, η ενζυματική δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης σε ωτία αριστερού κόλπου ήταν 4,4 φορές μεγαλύτερη στην ομάδα της ΚΜ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.²¹ Συνεπώς, το αυξημένο οξειδωτικό stress μπορεί να επιδεινώνει τις κυτταρικές βλάβες προάγοντας τη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης.⁶ Από την άλλη μεριά, δεδομένου ότι το ουρικό οξύ εμφανίζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες τόσο in vitro όσο και in vivo, η αύξησή του θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει έναν αντιρροπιστικό προστατευτικό μηχανισμό απέναντι στην οξειδωτική βλάβη.¹²

Στη μελέτη μας φάνηκε επίσης συσχέτιση ανάμεσα στην ΚΜ (παροξυσμική ή εμμένουσα) και στο ΚΕΑΚ. Επίσης, το ΚΕΑΚ ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε ασθενείς με ΚΜ. Παρά το ότι ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια, η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας ίσως παίζει ρόλο στην ΚΜ. Οι Thamilarasan και συν. έχουν δείξει σημαντική αύξη-

ση στις διαστάσεις του αριστερού κόλπου, διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και σημαντική μείωση του ΚΕΑΚ σε ασθενείς με μονήρη παροξυσμική ΚΜ.²² Ωστόσο, η αντιστρεψιμότητα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με μονήρη ΚΜ μετά από αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού υποδεικνύει ότι αυτή η δυσλειτουργία μπορεί να αποδοθεί, εν μέρει, στην ΚΜ.²³ Πρέπει επίσης να αναγνωρισθεί ότι η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου είναι αλληλένδετες διεργασίες και επομένως ο μεταβολισμός του ουρικού οξέος μπορεί να εμπλέκεται σε κοινούς παθοφυσιολογικούς οδούς.

Περιορισμοί

Στη μελέτη μας υπάρχουν μερικοί δυνητικοί περιορισμοί. Πρώτον, ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν σχετικά μικρός. Δεύτερον, δεν περιελήφθησαν ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ. Τρίτον, δεν προσδιορίστηκαν δείκτες οξειδωτικού stress. Τέταρτον, ο σχεδιασμός ως μελέτη παρατήρησης προσδιορίζει μόνο συσχετίσεις και όχι αιτιότητα. Επιπλέον, εξαιτίας του τύπου της μελέτης μόνο μία μέτρηση ουρικού οξέος ήταν διαθέσιμη. Τέλος, πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι οι ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ αποτελούν μια σχετικά ετερογενή ομάδα όσον αφορά συμπτώματα και αρρυθμικό φορτίο και επομένως η σχετική επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος μπορεί να είναι διαφορετική. Ωστόσο, πολλά επεισόδια παροξυσμικής ΚΜ είναι βραχεία και/ή ασυμπτωματικά και επομένως το ακριβές φορτίο της αρρυθμίας δεν μπορεί να προσδιοριστεί.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, το ουρικό οξύ πιθανόν αντιπροσωπεύει έναν απλό, εύκολα μετρήσιμο δείκτη φλεγμονής και οξειδωτικού stress στην ΚΜ. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ώστε να διευκρινιστεί ο ακριβής παθοφυσιολογικός και προγνωστικός του ρόλος σε αυτή την κατάσταση. Τέλος, ο ρόλος παραγόντων που ελαττώνουν το ουρικό οξύ, όπως η αλλοπουρινόλη, ως μη-κλασική αντιαρρυθμική θεραπευτική παρέμβαση στην ΚΜ αποτελεί πεδίο μελλοντικής έρευνας.

Βιβλιογραφία

1. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92: 17-40.
2. Vardas PE, Mavrikakis HE. Atrial fibrillation: a symptom

- treated as a disease? *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 191-193.
3. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit.* 2003; 9: RA225-229.
 4. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J.* 2006; 27: 136-149.
 5. Ganotakis ES, Mikhailidis DP, Vardas PE. Atrial fibrillation, inflammation and statins. *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 51-53.
 6. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 115: 135-143.
 7. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1642-1648.
 8. Lally JA, Gnall EM, Seltzer J, Kowey PR. Non-antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: a review of non-antiarrhythmic agents in prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18: 1222-1228.
 9. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. Statin use and development of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol.* 2008; 126: 160-170.
 10. Savelieva I, Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. *Europace.* 2008; 10: 647-665.
 11. Dawson J, Walters M. Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the prevention of cardiovascular disease? *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 633-644.
 12. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005; 11: 4145-4151.
 13. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17: 409-414.
 14. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* 2005; 25: 39-42.
 15. Corry DB, Tuck ML. Uric acid and the vasculature. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 116-119.
 16. Lévy S, Camm AJ, Saksena S, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace.* 2003; 5: 119-122.
 17. Nattel S. Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management? *Cardiovasc Res.* 2002; 54: 347-360.
 18. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001; 104: 2886-2891.
 19. Neuman RB, Bloom HL, Shukrullah I, et al. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation. *Clin Chem.* 2007; 53: 1652-1657.
 20. Ruggiero C, Cherubini A, Miller E 3rd, et al. Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin-6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 115-121.
 21. Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005; 112: 1266-1273.
 22. Thamilarasan M, Grimm RA, Rodriguez LL, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in lone atrial fibrillation determined by Doppler tissue imaging of mitral annular motion. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1026-1029.
 23. Reant P, Lafitte S, Jaïs P, et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 2896-2903.