

## Επίδραση της Μακροπρόθεσμης Αναστολής του TNF-α με Infliximab στη Συστροφή της Αριστερή Κοιλίας σε Ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

MUSTAFA GOKHAN VURAL,<sup>1</sup>  
YASEMIN OZDEN ELDEMIR,<sup>2</sup> TOLGA HAN EFE,<sup>3</sup>  
AHMET GOKTUG ERTEM,<sup>4</sup> CEMAL KOSEOGLU,<sup>5</sup>  
MEHMET AYTURK,<sup>6</sup> EKREM YETER,<sup>3</sup>  
HUSEYIN GUNDUZ,<sup>1</sup> RAMAZAN AKDEMIR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Sakarya University Medicine Faculty, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Devrek State Hospital, Zonguldak, Turkey

<sup>3</sup> Department of Cardiology, Diskapi Education and Training Hospital, Ankara, Turkey

<sup>4</sup> Department of Cardiology, Ankara Ataturk Education and Training Hospital, Ankara, Turkey

<sup>5</sup> Department of Cardiology, Ankara Education and Training Hospital, Ankara, Turkey

<sup>6</sup> Department of Cardiology, Kecioren Education and Training Hospital, Ankara, Turkey

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα, Ινφλιξιμάμπη, Συστροφή αριστερής κοιλίας

### Tolga Han EFE

#### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Department of Cardiology Diskapi Yildirim Beyazit Education and Training Hospital

Ankara, Turkey

Phone: +90 312 5962935

Email: medisay@gmail.com

**Η** ρευματοειδής αρθρίτιδα (PA) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος, με επίπτωση 1-2% στις Δυτικές χώρες.<sup>1</sup> Συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με PA συμβάλλει στην αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.<sup>2,3</sup> Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α) παίζει ένα ρόλο κλειδί στην παθογένεση της RA, η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LV), αναδιαμόρφωση της LV, απόπτωση των μυοκαρδιακών και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>4</sup> Οι αναστολείς TNF θα μπορούσαν να μειώσουν τη συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με PA.<sup>5</sup> Το infliximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α, και είναι μία από τις θεραπείες εκλογής για PA η οποία βοηθά επίσης στη βελτίωση της συστολικής λειτουργίας της LV και στη μείωση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου.<sup>6,7</sup> Η συστροφή της LV (LVtor) περιγράφεται ως αριστερόστροφη περιστροφή της LV γύρω από τον επιμήκη άξονα και αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα της συστολικής και διαστολικής απόδοσης της LV ενώ έχει αναγνωριστεί πρόσφατα ως ευαίσθητος δείκτης καρδιακής λειτουργίας.<sup>8,9</sup> Υπερηχοκαρδιογραφία Speckle tracking (STE) είναι μια νέα απεικονιστική μέθοδος για την αξιολόγηση της συστροφής της LV.<sup>10</sup> Έχει δείχθει ότι η αρτηρική ακαμψία και η κοιλιακή διαστολική ακαμψία αυξάνονται σε ασθενείς με PA.<sup>11,12</sup> Σε αυτή τη μελέτη, έχουμε ως στόχο να διερευνήσουμε την επίδραση του infliximab στη συστροφή της LV σε ασθενείς με PA.

### Μέθοδοι

#### ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Τριάντα οκτώ ασθενείς με PA από τη ρευματολογική κλινική που πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρείας<sup>13</sup> και 30 υγιή άτομα (ομάδα ελέγχου) ίδιας ηλικίας και φύλου, από την καρδιολογική κλινική στρατολογήθηκαν στη μελέτη μεταξύ Ιανουαρίου 2011 και 2012. Οι ασθενείς με PA είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε φάρμακα τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) και κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς με PA είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη 15 mg / εβδομάδα, leflunamide 20 mg / ημέρα και πρεδνιζολόνη 5-7,5 mg / ημέρα πριν από την συμμετοχή τους σε αυτή τη μελέτη. Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε αγωγή κατά καιρούς με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα για 6 μήνες. Το σύνθετο σκορ φλεγμονώδους δραστηριότητας της νόσου (DAS), το οποίο περιλαμβάνει τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το οπτικό αναλογικό σκορ της καλής κλινικής κατάστασης και τον αριθμό των επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου στη PA.<sup>14</sup> Χρησιμοποιήσαμε το δείκτη δραστηριότητας Duke (DASI), ένα σύντομο ερωτηματολόγιο με σκοπό να εκτιμηθεί η ικανότητα άσκησης των ασθενών, σε μεταβολικά ισοδύναμα.<sup>15</sup> Είκοσι ασθενείς έλαβαν infliximab (αρχικά, 3 mg / kg, 2 και 6 εβδομάδες μετά

την πρώτη έγχυση των 3 mg / kg και στη συνέχεια η ίδια δόση που εφαρμόστηκε κάθε 8 εβδομάδες) και 18 ασθενείς έλαβαν πρεδνιζολόνη (μέση δόση 40 mg / ημέρα) για 180 ημέρες και στις δύο ομάδες. Η μεθοτρεξάτη συνεχίστηκε σε 14 ασθενείς στην ομάδα του infliximab και σε 12 ασθενείς στην ομάδα της πρεδνιζολόνης. Οι ασθενείς προσέρχονταν στα Εξωτερικά Ιατρεία κάθε μήνα για να αξιολογηθεί η κλινική τους κατάσταση και η συμμόρφωση τους με τη θεραπεία. Οι ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη στεφανιαία νόσο, καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο ή ισχαιμικά επεισόδια και αρρυθμίες κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς της ομάδας της ινφλιξιμάμπης όσο και οι ασθενείς της ομάδας της πρεδνιζολόνης υπεβλήθησαν σε βιοχημικές εξετάσεις και μέτρηση της λειτουργικότητας της αορτής και της αριστερής κοιλίας με υπερηχοκαρδιογραφία κατά την έναρξη και μετά από 180 ημέρες θεραπείας. Τα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου είχαν μόνο βασικές μετρήσεις των προαναφερόμενων παραμέτρων. Η μελέτη μας εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας και λήφθηκε αίτηση συγκατάθεσης από κάθε συμμετέχοντα.

## 2D ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ DOPPLER

Όλες οι υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις γίνονταν από έναν συγκεκριμένο έμπειρο ιατρό που γνώριζε τις κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη διεξήχθη με υπερηχοβολέα 2.5-3.5 MHz (ie33, Philips Medical System, Bothell, Washington, USA). Η κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων και η παραστερνική λήψη της LV ελήφθησαν σε τελοεκπνευστική θέση σε αριστερή πλάγια θέση κατάκλισης. Αποθηκεύθηκαν τρεις καρδιακοί κύκλοι σε κάθε προβολή σε μορφή συνεχούς κίνησης για μέτρηση και ανάλυση από έναν ερευνητή που δεν γνώριζε τις κλινικές πληροφορίες του ασθενούς.

Μετρήσαμε τις ακόλουθες παραμέτρους από τις υπερηχοκαρδιογραφικές εικόνες των καρδιακών κοιλοτήτων: (i) τελοδιαστολικό πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVS), τελοδιαστολικό πάχος οπισθίου τοιχώματος (PW) (mm) της LV, και (ii) τελοδιαστολικό όγκο (EDV), τελοσυστολικό (ESV) όγκο (ml) και κλάσμα εξώθησης (%) της LV, και τελοσυστολικό όγκο (ml) του αριστερού κόλπου (LAV) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Simpson, σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας υπερηχοκαρδιογραφίας.<sup>16,17</sup> Η ροή της μιτροειδούς και οι ταχύτητες του δακτυλίου μετρήθηκαν με τη χρήση συμβατικού και ιστικού Doppler. Η τελευταία περιελάμβανε τη μέ-

γιστη συστολική ταχύτητα του δακτυλίου της μιτροειδούς (S), τη μέγιστη πρῶμη διαστολική ταχύτητα του δακτυλίου της μιτροειδούς (E), και την μέγιστη ὀψιμη διαστολική ταχύτητα του δακτυλίου της μιτροειδούς (A).<sup>18</sup>

## ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ SPECKLE TRACKING

Η Speckle tracking ανάλυση διεξήχθη off-line από το εμπορικά διαθέσιμο λογισμικό QLAB 6.0 (Philips Medical System, Bothell, Washington, USA). Οι μέθοδοι ακολουθίας εικόνων και μετρήσεων παραμόρφωσης σε δεύτερο χρόνο με speckle tracking έχει περιγραφεί προηγουμένως.<sup>19</sup> Όλες οι εικόνες ελήφθησαν με ταχύτητα 50 έως 80 frames / δευτερόλεπτο. Εν συντομία, ο ερευνητής εντόπιζε το ενδοκαρδιακό και επικαρδιακό ὄριο στην τελοδιαστολή και το λογισμικό αυτόματα ανίχνευε τα ὅρια αυτά στα επόμενα frames. Η επαρκής οριοθέτηση μπορεί στη συνέχεια να επαληθευτεί σε πραγματικό χρόνο και να διορθωθεί με την προσαρμογή της περιοχής ενδιαφέροντος ή να διορθωθεί χειροκίνητα, διορθώνοντας τα ὅρια για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη οριοθέτηση. Η σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας με το Doppler ορίζει στο τέλος της συστολής. Το λογισμικό είναι σε θέση να απεικονίσει την παραμόρφωση σε γραφήματα χρόνου- παραμόρφωσης, όπου είναι δυνατόν να προσδιορισθούν οι διάφορες φάσεις του καρδιακού κύκλου.

## ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΡΟΦΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Ο παραστερνικός βραχύς άξονας του βασικού τοιχώματος της LV λήφθηκε με την παρουσία της μιτροειδούς βαλβίδας, και το κορυφαίο τοίχωμα λήφθηκε άνωθεν των θηλοειδών μυών. Σε κάθε επίπεδο ο στόχος ήταν η απόκτηση κυκλικών διατομών της LV. Η περιστροφή ελήφθη με την οριοθέτηση των εικόνων στο βασικό και το κορυφαίο επίπεδο. Η συστρόφη της LV προέκυπε αυτόματα από το λογισμικό από τις τιμές της βασικής και της κορυφαίας περιστροφής  $V_{tor} = \text{Κορυφαία περιστροφή} - \text{Βασική περιστροφή}$ .<sup>20</sup> Όπως φαίνεται από την κορυφή, η αριστερόστροφη περιστροφή εκφράστηκε ως θετική τιμή και η δεξιόστροφη εκφράστηκε ως αρνητική τιμή. Προκειμένου να αναλυθεί η λειτουργία της αριστεράς κοιλίας στο βραχύ άξονα προσδιορίστηκαν με STE, η συνολική επιμήκης παραμόρφωση (G-LS), η ακτινωτή παραμόρφωση (G-RS) και η κυκλωτερής (περιμετρική) παραμόρφωση (G-CS).

## Στατιστική ανάλυση

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας SPSS for Windows (version 15.0,

# ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

**Πίνακας 1. Κλινικά, βιοχημικά και υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης**

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ (N = 30)	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΑ (N = 38)	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ INFILIXIMAB (N = 20)	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ (N = 18)	p* value	p* value
Νόσος, Διάρκεια (μήνες)	-	85,7±66,8	98,4±77,4	71,6±51,1	-	0.21
Ηλικία (έτη)	50,7±3,4	52,1±11,1	53,4±13,5	50,7±7,6	0.52	0.44
Δείκτης Μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	30,5±3,7	30,5±5,5	31,0±5,9	29,9±5,2	0.91	0.70
Παχυσαρκία (%)	7 (23)	5 (13)	2 (10)	3 (16)	0.21	0.47
Υπέρταση (%)	10 (33)	17 (44)	9 (45)	8 (44)	0.24	0.63
Ενεργό κάπνισμα (%)	8 (26)	5 (13)	2 (10)	3 (16)	0.13	0.32
Δυσλιπιδαιμία (%)	8 (26)	8 (21)	3 (15)	5 (27)	0.39	0.56
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	2 (6)	8 (21)	4 (20)	4 (22)	0.09	0.24
ΣΑΠ (mmHg)	121,6±9,8	124,7±13,9	122,1±14,4	127,4±13,2	0.33	0.24
ΔΑΠ (mmHg)	79,0±6,6	78,7±8,9	75,5±9,1	82,2±7,5	0.92	0.12
Καρδιακή συχνότητα (beats/min)	70,6±6,3	74,4±10,5	74,9±12,2	71,1±7,7	0.45	0.50
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	171,1±29,7	163,0±24,6	170,3±20,2	166,5±10,8	0.40	0.74
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	39,1±8,1	41,3±11,3	40,4±12,9	43,7±9,5	0.36	0.53
LDL χοληστερόλη(mg/dl)	112,4±16,4	117,2±26,6	115,6±25,4	119,0±22,9	0.44	0.76
Σάκχαρο (mg/dl)	96,7±10,7	98,4±15,9	102,3±13,1	98,6±10,0	0.77	0.47
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,8±0,1	0,8±0,2	0,8±0,1	0,8±0,1	0.62	0.82
CRP (mg/dl)	1,2 (0,6-4,3)	20,4 (8,0-34,9)	20,4 (10,5-34,9)	17,6 (8,0-33,5)	<0.01	0.16
DAS-28	-	6,4±0,7	6,4±0,5	6,1±0,8	-	0.06
RF (mg/dl)	-	226,8 (25,2-366,1)	194,4 (25,2-321,8)	165,8 (30,5-366,1)	-	0.57
<b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ</b>						
RAAS-αναστολείς(%)	5 (16)	11 (28)	6 (30)	5 (27)	0.18	0.48
β-blocker (%)	5 (16)	4 (10)	1 (5)	3 (16)	0.34	0.43
CCB (%)	4 (13)	4 (10)	3 (15)	1 (5)	0.50	0.62
Στατίνες (%)	7 (23)	4 (10)	2 (10)	2 (11)	0.13	0.36
<b>ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>						
LV EDV (ml)	80,1±10,1	83,2±6,1	85,7±6,6	83,9±4,7	0.74	0.20
LV ESV (ml)	29,3±5,6	28,8±6,2	28,3±4,2	29,2±5,3	0.49	0.51
LV EF (%)	64,6±4,1	64,2±3,0	63,8±4,0	64,1±3,3	0.35	0.70
IVS (mm)	9,5±0,6	9,7±0,5	9,7±1,7	9,5±2,5	0.39	0.06
PW (mm)	8,5±0,6	8,5±0,4	8,6±0,6	8,5±0,8	0.91	0.82
S' (cm/s)	7,6±2,9	7,3±3,2	7,2±1,8	7,4±2,5	0.16	0.10
E' (cm/s)	9,0±3,1	8,6±2,1	7,9±2,5	8,3±1,9	0.18	0.09
E/ E'	7,8±2,0	9,0±2,6	9,4±3,9	8,5±2,5	0.03	0.02
IVRT (ms)	86,8±5,5	93,7±10,4	96,7±10,8	90,3±10,1	<0.01	0.56

*Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD. Οι τιμές για CRP και RF είναι διάμεσες σε διατεταρτημοριακό φάσμα. \* Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ΡΑ και των ελέγχων. \*Για συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με infliximab και των ασθενών που έλαβαν πρεδνιζολόνη. RF:ρευματοειδής παράγοντας, RAAS:σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης CCB:αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, LV: αριστερά κοιλία, EDV: τελοδιαστολικός όγκος, ESV: τελοσυστολικός όγκος, EF: κλάσμα εξώθησης, IVS: μεσοκοιλιακό διάφραγμα, PW: οπίσθιο τοίχωμα, LAV: όγκος αριστερού κόλπου, IVRT: χρόνος ισογκωτικής χάλασης*

SPSS Inc., Chicago, Illinois). Οι συνεχείς μεταβλητές εξετάστηκαν για την ομαλότητα χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test. Οι μεταβλητές με φυσιολογική κατανομή δόθηκαν ως μέσος όρος (SD). Η ανάλυση συσχέτισης Spearman χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών. Επειδή οι βιοδείκτες είχε μια μη-κανονική κατανομή, τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος) και αναλύθηκαν μετά από μετασχηματισμό σε τάξεις. Propensity scores, τα οποία χρησιμοποιούνται για να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των διαφορετικών θεραπειών και να εξετάσει κατά πόσον οι ασθενείς που περιλαμβάνονται σε δύο ομάδες αγωγής (δηλαδή infliximab έναντι πρεδνιζολόνη) ομότιμα μοιρασμένοι για αθηροσκλήρωση, συγκρίθηκαν με το two-tailed t test. Το Pearson chi-square ή το Fisher exact test (δηλαδή όταν πέντε ασθενείς ή λιγότερο συμπεριλήφθηκαν σε κάθε κελί) χρησιμοποιήθηκαν για να συγκρίνουν κατηγορηματικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων της μελέτης. Συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας ελέγχου και κάθε ομάδας θεραπείας στην βασική μέτρηση και σε 180 ημέρες πραγματοποιήθηκαν με unpaired t test για κανονικά κατανομημένες μεταβλητές και για τις μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney test. Τιμές p υψηλότερες από 0.05 αξιολογήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

## Αποτελέσματα

Στη μελέτη μας συμμετείχαν 38 ασθενείς με ΡΑ και 30 υγιείς μάρτυρες. Η διαστολική πίεση πλήρωσης της LV (E / e), ο ισοογκωτικός χρόνος χάλασης (IVRT) και η CRP ήταν σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με ΡΑ (p = 0,03, p<0.01, p <0.01, αντίστοιχα). Κανένα από τα άλλα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΡΑ και των υγιών μαρτύρων. Οι ασθενείς με ΡΑ χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες: 20 ασθενείς έλαβαν infliximab και 18 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πρεδνιζολόνη. Οι τιμές E / e ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab (p = 0.02), ενώ άλλα βασικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (Πίνακας 1). Τα επίπεδα DAS-28 και της CRP

ήταν σημαντικά χαμηλότερα στον 6ο μήνα θεραπείας ( $p < 0.001$  και για τις δύο συγκρίσεις) και στις δύο ομάδες. Παρά το γεγονός ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα CRP σε 180 ημέρες μετά την αγωγή, το DAS-28 ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα της infliximab ( $p = 0.038$ ). Τα αρχικά LVEDV (τελοδιαστολικός όγκος LV) και LVEF (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας) ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Η μείωση των τελοδιαστολικών όγκων και η αύξηση του LVEF ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με infliximab μετά από 6 μήνες ( $p = 0.044$  και  $p = 0.011$ , αντίστοιχα) (Πίνακας 2). Η συνολική επιμήκης παραμόρφωση LV και η ακτινική παραμόρφωση ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς με PA από την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.01$  και για τις δύο συγκρίσεις), αλλά και η συνολική κυκλωτερής παραμόρφωση ήταν υψηλότερη στην πρώτη. Η βασική περιστροφή της LV δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων της μελέτης ( $p = 0.94$ ), αλλά η κορυφαία περιστροφή και η LVtor ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς με PA ( $p < 0.01$  και για τις δύο συγκρίσεις) (Πίνακας 3). Και οι δύο μέθοδοι θεραπείας αύξησαν σημαντικά ακτινική παραμόρφωση ( $p = 0,02$  στην ομάδα θεραπείας με πρεδνιζολόνη,  $p < 0,01$  στην ομάδα θεραπείας με infliximab). Η ακτινική παραμόρφωση προ θεραπείας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ινφλιξιμάμπη ( $p = 0.001$ ), και μετά από 180 ημέρες θεραπείας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινφλιξιμάμπη έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση όσον αφορά την ακτινική παραμόρφωση συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρεδνιζολόνη ( $p = 0.002$ ) (Πίνακας 4). Η CRP και το DAS-28 μειώθηκαν σημαντικά μετά από 180 ημέρες από την ιατρική αγωγή και στις δύο ομάδες και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές CRP ( $p = 0.150$ ), αλλά οι τιμές DAS-28 ήταν σημαντικά χαμηλότερες μετά τη θεραπεία με infliximab ( $p < 0.038$ ). Ποσοστιαίες μεταβολές της LVtor σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab συσχετίζονται με επί τοις εκατό αλλαγές στην κορυφή LV και της βασικής περιστροφής, G-LS, Ees, LVEF, CRP και DAS-28 όπως φαίνεται στον Πίνακα 5 και στο Σχήμα 1.

## Συζήτηση

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι τιμές LVtor ήταν αυξημένα σε ασθενείς με PA. Η βελτίωση της κλινικής κατάστασης (DAS-28) και της λειτουργικότητας της LV (G-LS, G-RS, κλάσμα εξώθησης και LVtor) ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab από εκείνους που έλαβαν θεραπεία με πρεδνιζολόνη.

**Πίνακας 2. Σύγκριση των κλινικών, βιοχημικών και ηχοκαρδιογραφικών χαρακτηριστικών της ομάδας infliximab και πρεδνιζολόνης πριν και μετά από 6 μήνες θεραπείας**

	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PA ΥΠΟ INFlixIMAB (N=20)			ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PA ΥΠΟ ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ (N=18)			
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ							
	Βασική μέτρηση	6-μήνες	p	Βασική μέτρηση	6-μήνες	p	p <sup>δ</sup>
DAS-28	6,4±0,5	3,9±0,8	<0.001	6,1±0,8	4,6±1,0	<0.001	0.038
Δείκτης Μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	31,0±5,9	30,3±4,7	0.656	29,9±5,2	30,2±5,0	0.751	0.789
ΣΑΠ (mmHg)	122,1±14,4	120,7±10,9	0.543	127,4±13,2	128,0±12,3	0.852	0.066
ΔΑΠ (mmHg)	75,5±9,1	78,8±11,9	0.895	82,2±7,5	81,0±10,5	0.204	0.343
Καρδιακή συχνότητα (beats/min)	74,9±12,2	72,5±18,3	0.067	71,1±7,7	70,9±11,0	0.592	0.064
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	170,3±20,2	182±45,2	0.042	166,5±10,8	172±21,4	0.049	0.528
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	40,4±12,9	39,2±20,9	0.654	43,7±9,5	42,6±10,6	0.576	0.465
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	115,6±25,4	112,7±31,0	0.528	119,0±22,9	122,5±27,1	0.790	0.442
Σάκχαρο (mg/dl)	102,3±13,1	99,5±17,2	0.584	98,6±10,0	102,2±21,0	0.500	0.111
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,8±0,1	0,8±0,1	0.521	0,8±0,1	0,8±0,1	0.895	0.966
CRP (mg/dl)	20,4 (10,5-34,9)	8,3 (5,2-14,4)	<0.001	17,6 (8,0-33,5)	9,6 (4,8-17,1)	<0.001	0.150
ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ							
LV EDV. mL	85,7±6,6	79,7±6,9	0.114	83,9±4,7	85,4±9,8	0.868	0.044
LV ESV. mL	28,3±4,2	27,2±3,6	0.140	29,2±5,3	27,9±2,6	0.557	0.809
LV EF. MI	63,8±4,0	64,6±2,8	0.096	64,1±3,3	64,9±2,8	0.350	0.011
IVS. mm	9,7±1,7	9,5±3,9	0.267	9,5±2,5	9,4±4,6	0.316	0.07
PW. mm	8,6±0,6	8,3±0,4	0.056	8,5±0,8	8,7±0,4	0.381	0.05
S'. cm/sn	7,2±1,8	6,8±0,8	0.258	7,4±2,5	7,6±0,6	0.369	<0.001
E'. cm/sn	7,9±2,5	9,0±1,3	0.181	8,3±1,9	7,8±2,4	0.600	0.076
E/E'	9,4±3,9	8,0±1,4	0.004	8,5±2,5	8,8±2,4	0.379	0.076

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD. Σχέση CRP είναι διάμεσο και διατεταρτημοριακό φάσμα. p<sup>δ</sup>: Για συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με infliximab και πρεδνιζολόνη ασθενείς που έλαβαν μετά από 180 ημέρες της μελέτης. ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, LV: αριστερά κοιλία, EDV: τελοδιαστολικός όγκος, ESV: τελοσυστολικός όγκος, E: κλάσμα εξώθησης, IVS: μεσοκοιλιακό διάφραγμα, PW: οπίσθιο τοίχωμα, LAV: όγκος αριστερού κόλπου.

**Πίνακας 3. Σύγκριση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης μεταξύ των ασθενών με PA και τους υγιείς μάρτυρες.**

	ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PA (n=38)	p value
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΥΣΤΟΛΙΚΟ LV STRAIN (%)			
Επίμηκες	-20,0±2,8	-16,5±2,9	<0.01
Κυκλωτερής	-22,4±2,5	-23,6±3,5	0.04
Ακτινικό	40,7±4,8	37,6±1,5	<0.01
ΣΥΣΤΡΟΦΗ LV (°)			
Βασική περιστροφή	-6,5±1,1	-6,3±1,0	0.45
Κορυφαία περιστροφή	8,8±2,3	9,7±2,4	0.01
Συστροφή	15,1±2,5	16,4±2,7	0.04

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD, LV: Αριστερή κοιλία

**Πίνακας 4. Χρόνιες επιδράσεις του infliximab στις παραμέτρους παραμόρφωσης της LV σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρεδνιζολόνη.**

	INFLIXIMAB (N=20)			ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ (N=18)				
	Βασική μέτρηση	6-μήνες	p value	Βασική μέτρηση	6-μήνες	p value	p§	p‡
<b>ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΥΣΤΟΛΙΚΟ LV STRAIN (%)</b>								
Επιμήκες	-16,4±2,8	-17,9±2,9	<0.01	-16,5±2,1	-17,2±3,1	0.22	0.893	0.447
Κυκλωτερές	-21,2±2,5	-21,1±3,4	0.73	-23,9±2,9	-23,8±4,3	0.90	0.002	0.074
Ακτινικό	36,8±3,0	41,8±3,3	<0.01	38,4±3,5	39,8±3,0	0.02	0.001	0.002
<b>ΣΥΣΤΡΟΦΗ LV (°)</b>								
Βασική περιστροφή	-6,6±1,3	-6,6±1,2	0.94	-6,0±0,7	-6,3±1,2	0.21	0.065	0.391
Κορυφαία περιστροφή	9,9±1,7	8,7±1,5	<0.01	9,6±1,1	9,5±1,3	0.68	0.488	0.126
Συστροφή	16,6±1,9	15,4±1,7	0.04	15,6±1,3	15,8±2,0	0.49	0.078	0.562

*Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD. p δείχνει την αλληλεπίδραση μεταξύ των παραμέτρων και της θεραπείας με infliximab και πρεδνιζολόνης στη βασική γραμμή και μετά από 180 ημέρες. LV: αριστερή κοιλία, p§: Για συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με infliximab και των ασθενών που έλαβαν πρεδνιζολόνη πριν από τη μελέτη. p‡ Για συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με infliximab και πρεδνιζολόνη ασθενείς μετά από 180 ημέρες της μελέτης.*

**Πίνακας 5. Συσχέτιση μεταξύ LVtor και άλλων παραμέτρων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab .**

	Changes (%)	r	p
Κορυφαία συστολή (°)	-10,8±9,5	0.73	<0.01
Βασική συστολή (°)	3,1±24,1	0.55	0.01
G-LS (%)	11,3±11,1	-0.40	0.04
G-RS (%)	13,5±4,5	-0.03	0.87
G-CS (%)	2,0±19,5	-0.15	0.51
LVEF (%)	3,4±3,1	-0.54	0.02
CRP (mg/dl)	-62,8±37,6	0.58	<0.01
DAS-28	-52,4±14,8	0.78	<0.01

*G-LS: συνολική συστολική επιμήκης παραμόρφωση, G-RS: συνολική συστολική ακτινωτή παραμόρφωση, G-CS, συνολική συστολική κυκλωτερές παραμόρφωση, LVEF: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; DAS-28, Δείκτης δραστηριότητας της νόσου.*

Η LVtor είναι το καθαρό αποτέλεσμα της αριστερόστροφης περιστροφής της βάσης σε σχέση με την δεξιόστροφη περιστροφή της κορυφής κατά μήκος του επιμήκους άξονα της LV. Η LVtor αποτελεί μια παράμετρο της συστολικής λειτουργικότητας της LV και συμβάλλει σε μια ενεργειακά αποδοτική εξώθηση.<sup>21,22</sup> Σε αυτή τη μελέτη βρήκαμε ότι η αύξηση σε της LVtor μεταξύ των ασθενών με PA οφείλεται κυρίως σε αυξημένη περιστροφή της κορυφής. Ο λόγος για την αύξηση της LVtor είναι αμφιλεγόμενος, αλλά θα μπορούσε να οφείλεται σε υποάρθρωση του υπενδοκαρδίου, οδηγώντας σε μειωμένη λειτουργικότητα των υποενδοκαρδιακών μυϊκών ινών, η οποία κανονικά εξουδετερώνει τη LVtor που παράγεται από τις επικαρδιακές μυϊκές ίνες.<sup>23-5</sup> Η

δυσλειτουργία των υπενδοκαρδιακών μυϊκών ινών μπορεί να είναι δευτερεύουσα σε υπενδοκαρδιακή ίνωση, ασυμπτωματικό υπενδοκαρδιακό έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μειωμένη υπενδοκαρδιακή αιμάτωση.<sup>26</sup> Μυοκαρδιακές ανωμαλίες, όπως ανιχνεύονται από τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς, είναι συχνές σε ασθενείς με PA χωρίς γνωστή καρδιακή νόσο και περιλαμβάνουν την τμηματική και τη διάχυτη υπενδοκαρδιακή υποάρθρωση. Αυτά τα ευρήματα συσχετίστηκαν με υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου της PA, προτείνοντας ένα καθοριστικό ρόλο της φλεγμονής στην παθογένεση της μυοκαρδιακής συμμετοχής στη PA.<sup>27</sup> Σε αυτή τη μελέτη, η LVtor βρέθηκε να αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς με ήπια διαστολική δυσλειτουργία. Ωστόσο, σε ασθενείς με προχωρημένο διαστολική δυσλειτουργία με αυξημένη πίεση πλήρωσης, η LVtor ομαλοποιήθηκε ή μειώθηκε.<sup>28</sup> Οι ασθενείς με PA έχουν υψηλότερη συχνότητα διαστολικής δυσλειτουργίας από εκείνους που δεν έχουν PA. Η διάρκεια της ασθένειας και των φλεγμονωδών επιπέδων κυτοκίνης συνδέονται ανεξάρτητα με τη διαστολική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας την επίδραση της χρόνιας αυτοάνοσης φλεγμονής στην μυοκαρδιακή λειτουργία ασθενών με PA.<sup>12</sup> Μια άλλη εξήγηση της αυξημένης LVtor σε ασθενείς με PA μπορεί να είναι η ήπια διαστολική δυσλειτουργία και αυξημένη πίεση πλήρωσης της LV, που εκφράζεται από το E / e. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab, το E / e μειώθηκε μετά τη θεραπεία και η ποσοστιαία μεταβολή του E / e συσχετίζεται με το ποσοστό μεταβολής της LVtor. Έτσι, μπορεί να σκεφτεί κανείς ότι η LVtor παρέχει την δυναμικά απαιτούμενη ενέργεια για μετέπειτα αποσυστολή και ως εκ τούτου όσο μεγαλύτερη η LVtor, τόσο υψηλότερο είναι το ποσοστό αποσυστολής. Επιπλέον, η αυξημένη LVtor ενδέχεται να σχετίζεται με καρδιακή δυσλειτουργία, όπως έχει προταθεί από κάποιους συγγραφείς στο παρελθόν.<sup>28</sup> Εμείς ισχυρίστηκε ότι η αυξημένη LVtor μπορεί να είναι ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός για τη μείωση της χάλασης που σχετίζεται με την παρατεταμένη διάρκεια της PA.

Οι ασθενείς με PA έχουν τροποποιημένη μυοκαρδιακή παραμόρφωση, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως.<sup>30,31</sup> Ωστόσο, τα αποτελέσματά μας έδειξαν μία αύξηση στο επίπεδο της συνολικής κυκλωτερούς παραμόρφωσης σε αντίθεση με τη συνολική ακτινική και επιμήκη παραμόρφωση, ομοιάζοντας με τη γήρανση και την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF).<sup>32</sup> Η G-CS μπορεί να είναι ένας δείκτης αντιρρόπησης για τη διατήρηση της LVtor προκειμένου να διατηρηθεί το LVEF σε ασθενείς με PA.

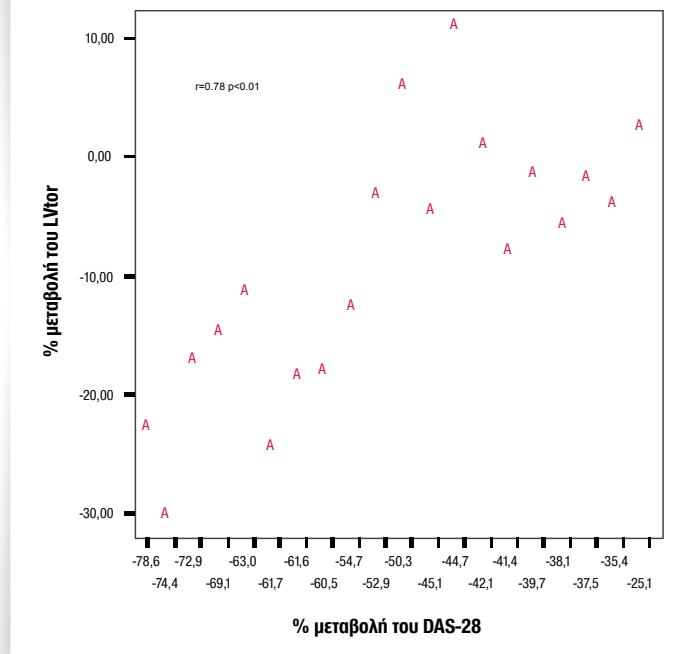
Στην παρούσα μελέτη, καταδείχθηκε βελτίωση

στους G-LS και G-RS και ομαλοποίηση της LVtor που συσχετίζεται με τη μείωση της περιστροφής της κορυφής μετά από 180 ημέρες θεραπείας με infliximab σε ασθενείς με PA. Αυτή η βελτίωση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και η ομαλοποίηση της LVtor μετά από θεραπεία με infliximab συσχετίστηκαν με το DAS-28, και το LVEF. Επιπλέον, η βελτίωση των παραμέτρων αυτών ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της infliximab από την ομάδα της πρεδνιζολόνης μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η μακροπρόθεσμη αναστολή του TNF-α μπορεί να βελτιώσει τη μυοκαρδιακή παραμόρφωση σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι τα κορτικοστεροειδή λόγω των πιθανών παρενεργειών τους στην κοιλιακή πλήρωση και στο φλεγμονώδες στρες. Έτσι, η χρόνια θεραπεία με infliximab μπορεί να βελτιώσει την παραμόρφωση του μυοκαρδίου και να ομαλοποιήσει τη LVtor όπως αποδεικνύεται στη μελέτη αυτή. Επιπλέον, ο περιορισμός της μυοκαρδιακής και αρτηριακής φλεγμονής μπορεί να συμβάλει σε αυτές ευνοϊκές επιδράσεις. Ο TNF-α παίζει έναν κεντρικό ρόλο ως δείκτη φλεγμονής στην αθηροσκλήρωση και προβλέπει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε υγιή άτομα και σε ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>33</sup> Η μειωμένη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και των αγγείων μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονώδη δραστηριότητα, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και βλάβη,<sup>31</sup> οι διαταραχές των λιπιδίων και οι παράγοντες των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών,<sup>34</sup> τα μόρια προσκόλλησης, και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορεί να είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.<sup>35</sup> Η θεραπεία με infliximab δείχνει ευεργετικά αποτελέσματα στη λειτουργικότητα της LV ασθενών με PA, αλλά οι ενδεχόμενες θετικές επιδράσεις της στο καρδιαγγειακά συμβάματα θα πρέπει να επιβεβαιωθούν από μελλοντικές μελέτες.

## Περιορισμοί

Ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επιτρέπει διερεύνηση του αιτίου αλλαγών στην LVtor μετά από αγωγή με infliximab. Η μη επεμβατική αξιολόγηση της LVtor θα πρέπει επίσης να αναγνωριστεί ως περιορισμός. Ωστόσο, οι Υip και συν έχουν καταδείξει μια εξαιρετική συσχέτιση μεταξύ αναίμακτου υπολογισμού της LVtor και της επεμβατικής μέτρησης του LVtor.<sup>20</sup> Δεν αποκλείσαμε την συμμετοχή υποκλινικής στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, δεδομένης της έλλειψης

Σχήμα 1: Σχέση μεταξύ % μεταβολής του DAS-και του LVtor



κλινικών ευρημάτων, η πιθανότητα στεφανιαίας νόσου ήταν σχετικά χαμηλή. Τέλος, όλοι οι συμμετέχοντες ήταν γυναίκες και ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επέτρεψε να ελεγχθεί η εγκυρότητα των ευρημάτων μας για όλο τον πληθυσμό με PA.

## Συμπεράσματα

Η PA συνδέεται με αυξημένη συστροφική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVtor). Η πρώιμη ανίχνευση ανωμαλιών στη συστροφή της αριστερής κοιλίας μπορεί να παρέχει μία μέθοδο για την αναγνώριση πρώιμα ασθενών υψηλού κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτή η μορφή εξέτασης μπορεί να είναι ένα σημαντικό βοήθημα στην κλινική κρίση και στη βελτιστοποίηση της θεραπείας. Επιπρόσθετα η μακροπρόθεσμη αναστολή του TNF-α βελτιώνει την επιμήκη και ακτινική συστολική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας η οποία μπορεί επίσης να φυσιολογικοποιηθεί κατά τη διάρκεια της διάρκειας της θεραπείας. Η θεραπεία με Infliximab ήταν πιο αποτελεσματική από τα κορτικοστεροειδή από την πλευρά της βελτίωσης στην φυσιολογία της αριστερής κοιλίας.

## Βιβλιογραφία

- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35
- Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Jan;30(1):36-40.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1303-7.
- Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G. TNF $\alpha$  in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2011 Jan;16(1):49-69.
- Bhatia GS, Sosin MD, Patel JV, et al. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease: an unrecognized burden? *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1169-74.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (AT-TACH) trial. *Circulation.* 2003 Jul 1;107(25):3133-40.
- Kotyla PJ, Owczarek A, Rakoczy J, et al. Infliximab treatment increases left ventricular ejection fraction in patients with rheumatoid arthritis: assessment of heart function by echocardiography, endothelin 1, interleukin 6, and NT-pro brain natriuretic peptide. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):701-
- Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 21;45(12):2034-41.
- Bell SP, Nyland L, Tischler MD, et al. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. *Circ Res.* 2000 Aug 4;87(3):235-40.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2005 Nov 15;112(20):3149-56.
- Wong M, Oakley SP, Young L, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Aug;68(8):1277-84.
- Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1665-70.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24
- Sokka T, Kankainen A, Hannonen P. Scores for functional disability in patients with rheumatoid arthritis are correlated at higher levels with pain scores than with radiographic scores. *Arthritis Rheum.* 2000 Feb;43(2):386-9
- Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol.* 1989 Sep 15;64(10):651-4.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989 Sep-Oct;2(5):358-67.
- Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 19;41(6):1036-43.
- Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Feb;20(2):199-209.
- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17(10):1021-9.
- Yip GW, Zhang Q, Xie JM, Liang YJ, Liu YM, Yan B, Lam YY, Yu CM. Resting global and regional left ventricular contractility in patients with heart failure and normal ejection fraction: insights from speckle-tracking echocardiography. *Heart.* 2011 Feb;97(4):287-94.
- Arts T, Veenstra PC, Reneman RS. Epicardial deformation and left ventricular wall mechanisms during ejection in the dog. *Am J Physiol.* 1982 Sep;243(3):H379-90.
- Beyar R, Sideman S. Left ventricular mechanics related to the local distribution of oxygen demand throughout the wall. *Circ Res.* 1986 May;58(5):664-77.
- Stuber M, Scheidegger MB, Fischer SE, Nagel E, Steinemann F, Hess OM, Boesiger P. Alterations in the local myocardial motion pattern in patients suffering from pressure overload due to aortic stenosis. *Circulation.* 1999 Jul 27;100(4):361-8.
- Young AA, Kramer CM, Ferrari VA, Axel L, Reichek N. Three-dimensional left ventricular deformation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1994 Aug;90(2):854-67.
- Delhaas T, Kotte J, van der Toorn A, Snoep G, Prinzen FW, Arts T. Increase in left ventricular torsion-to-shortening ratio in children with valvular aortic stenosis. *Magn Reson Med.* 2004 Jan;51(1):135-

- 9.
26. Lumens J, Delhaas T, Arts T, Cowan BR, Young AA. Impaired subendocardial contractile myofiber function in asymptomatic aged humans, as detected using MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Oct;291(4):H1573-9.
27. Kobayashi Y, Giles JT, Hirano M, Yokoe I, Nakajima Y, Bathon JM, Lima JA, Kobayashi H. Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R171.
28. Chung J, Abraszewski P, Yu X, Liu W, Krainik AJ, Ashford M, Caruthers SD, McGill JB, Wickline SA. Paradoxical increase in ventricular torsion and systolic torsion rate in type I diabetic patients under tight glycemic control. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):384-90. Epub 2005 Dec 20. PubMed PMID: 16412865.
29. Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Oct;21(10):1129-37.
30. Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, Atzeni F, Ricci C, Gaeta M, Sarzi-Puttini P, Turiel M. Detection of pre-clinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol*. 2011 Mar 28.
31. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, Paraskevidis I, Andreadou I, Nikolaou M, Kaplanoglou T, Katsimbri P, Skarantavos G, Soucacos P, Kremastinos DT. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2009 Sep;95(18):1502-7.
32. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Gnanadevan M, Ahmed I, Frenneaux M. Left ventricular torsion and strain patterns in heart failure with normal ejection fraction are similar to age-related changes. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Aug;10(6):793-800.
33. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000 May 9;101(18):2149-53.
34. Kavanaugh A. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998 Mar;57(3):175.
35. Wållberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, Lefvert AK, Rantapää-Dahlqvist S. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):875-82.

## Σχόλιο Σύνταξης

### Συστροφή Αριστερής Κοιλίας

Κατά τη διάρκεια της αριστερής κοιλίας (LV) στρέψη, η βάση περιστρέφεται σε μια συνολική δεξιόστροφα και κορυφή περιστρέφεται σε μια αριστερόστροφα κατεύθυνση, όταν παρατηρείται από την κορυφή προς τη βάση. Η στρέψη ακολουθείται από ταχεία αποσυστροφή (untwisting), η οποία συμβάλλει στην πλήρωση της δεξιάς κοιλίας. Επειδή η στρέψη σχετίζεται άμεσα με τον προσανατολισμό των μυοκαρδίων ινών, θα μπορούσε να αναδεικνύουν υποκλινικές ανωμαλίες στην καρδιακή λειτουργία.

Η παράμετρος της συστροφής (στρέψης torsion) της αριστερής κοιλίας υπολογίζεται διαιρώντας τη διαφορά στροφής (rotation) κορυφής-βασεως με το διαμήκες αντιστοιχο μήκος –απόσταση μεταξύ των δύο επιπέδων τομής (κορυφή-βάση) Υπερηχοκαρδιογραφία διδιαστατη speckle tracking και μαγνητική τομογραφία με tagging είναι οι δυο τεχνικές για την παραμετροποίηση της αριστερης κοιλιακής συστροφής.

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας θεωρεί-

ται η πιο ακριβής τεχνική και έχει έχει δείχθει ότι συσχετίζεται ικανοποιητικά με την περηνκαρδιογραφία speckle tracking Αν και θεωρείται πιο ακριβής, η μαγνητική τομογραφία απαιτεί σημαντικά περισσότερο χρόνο για την εκτέλεση, έχει μικρότερη χρονική ανάλυση, και είναι λιγότερο οικονομικά προσιτή και προσβάσιμη στην έρευνα και κλινικά περιβάλλοντα

Στην κλινική πράξη, εμφανείς μεταβολές στη συστροφή επισυμβαίνουν με σταθερότητα στην αορτική στένωση (σημαντική αύξηση), διαστατική μυοκαρδιοπάθεια και συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (εμφανής μείωση).

Δεν υφίστανται προγνωστικά στοιχεία για τη συστροφή.

#### Επιλεγμένη Βιβλιογραφία:

1. Left Ventricular Torsion. An Expanding Role in the Analysis of Myocardial Dysfunction.
2. Iris K. Rüssel, Marco J. W. Götte, Jean G. Bronzwaer, et al. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:648–55