

QT aralığı ile antropometrik ve otonomik faktörler arasındaki ilişkiler

The relationship between the QT interval and autonomous and anthropometric features

Dr. Tolga Doğru,¹ Dr. Serdar Günaydın,² Dr. Vedat Şimşek,¹ Dr. Murat Tulmaç,¹ Dr. Mahmut Güneri¹

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kardiyoloji Anabilim Dalı, ²Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale

Amaç: Her iki cinsiyette QT aralığı üzerinde etkili olabilecek antropometrik ve otonomik faktörler incelendi.

Çalışma planı: Çalışmaya, asemptomatik olan ve tetkikler sonrasında herhangi bir patolojik durum saptanmayan 237 kişi (114 erkek, 123 kadın) katıldı. Erkeklerin oluşturduğu grupta ortalama yaş 47 (dağılım 20-79), kadınların oluşturduğu grupta 39 (dağılım 20-71) idi. Katılımcılara öykü alımı ve fizik muayene yanı sıra rutin biyokimyasal tetkikler, EKG, 24 saatlik Holter monitörizasyonu, gerekli durumlarda renkli Doppler ekokardiyografi ve efor testi (treadmill) yapıldı. Erkeklerde ayrıca östrojen, serbest ve total testosteron düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Minimal QT değeri erkeklerde daha az bulundu ($p=0.043$). Kadınlarda ortalama QT, QTc aralığı, erkeklerde QT dispersiyonu daha fazla idi (sırasıyla $p=0.022$, $p<0.001$, $p=0.025$). Erkeklerde 20-44 yaş ile 45-69 yaş grubu arasında maksimal QT ve QT dispersiyonunda anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla $p=0.049$, $p=0.043$). Ortalama ve maksimal QT aralığı değerlerinde parasempatik tonusun belirleyici olduğu görüldü. Antropometrik özellikler ile QT aralığı arasındaki bağıntılarda kadın grubunda anlamlı ilişki saptanmazken, erkek grubunda bel/kalça oranı ile ortalama QT ve minimal QTc aralığı pozitif ilişki gösterdi (sırasıyla, $r=0.188$, $p=0.049$ ve $r=0.236$, $p=0.013$). Erkeklerde seks hormon düzeylerinin de QT aralığı üzerinde belirleyici olduğu saptandı.

Sonuç: Antropometrik ve otonomik faktörlerin QT aralığı üzerine etkinliği cinsiyetler arasında dikkate değer farklılıklar göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Antropometri; aritmi; otonomik sinir sistemi; elektrokardiyografi; kalp hızı; obezite; cinsiyet özellikleri.

Objectives: We investigated the effect of anthropometric and autonomous factors on the QT interval in both sexes.

Study design: The study included 237 individuals (114 males, 123 females) who were asymptomatic and had no abnormal laboratory or physical findings. The mean age was 47 years (range 20 to 79 years) for men, and 39 years (range 20 to 71 years) for women. All the participants were subjected to a careful history taking, physical examination, routine biochemical examinations, electrocardiographic recording, 24-hour Holter monitoring, and when necessary, color Doppler echocardiography and treadmill exercise test. Serum estrogen levels, serum free and total testosterone levels were also measured in males.

Results: The minimum QT interval was significantly lower in males ($p=0.043$). The mean QT ($p=0.022$) and QTc ($p<0.001$) intervals in females, and QT dispersion in males ($p=0.025$) were significantly higher. In male participants, the maximum QT interval ($p=0.049$) and QT dispersion ($p=0.043$) were significantly different between age groups of 20-44 years and 45-69 years. Parasympathetic activity played a determinant role in the mean and maximum QT intervals. Anthropometric features were not correlated with the QT interval in females, whereas in males, waist-hip ratio was positively correlated with the mean QT and minimum QTc intervals ($r=0.188$, $p=0.049$ and $r=0.236$, $p=0.013$, respectively). Serum sex hormone levels were significantly effective on the QT interval in males.

Conclusion: Concerning anthropometric and autonomic factors, the QT interval is significantly influenced by gender-related features.

Key words: Anthropometry; arrhythmia; autonomic nervous system; electrocardiography; heart rate; obesity; sex characteristics.

Geliş tarihi: 19.09.2006 Kabul tarihi: 05.02.2007

Yazışma adresi: Dr. Tolga Doğru, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 7100 Kırıkkale.
Tel: 0318 - 225 24 85 Faks: 0318 - 822 52 819 e-posta: mtolgadogru@gmail.com

QT aralığı kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyon sürecinin bir ölçüsüdür.^[1] QT ve QTc aralıkları aynı zamanda klinikte morbidite ve mortalitenin önemli belirleyicilerindedir.^[2-4] Bu nedenle, QT aralığı üzerine etkili olan faktörlerin her açıdan incelenmesi büyük önem taşımaktadır. Birçok faktör QT, QTc aralığı, QT ve QTc dispersiyonunu etkileyebilmektedir. Gerek çocukluk döneminde gerekse yetişkin dönemde QT aralığını etkileyen birçok antropometrik ve otonomik faktör tanımlanmıştır. Metabolik hastalıklar ve/veya elektrolit dengesizliklerinin olmadığı durumlarda bile bu faktörlerin QT aralığında önemli değişim ve farklılıklar yaratabileceği ortaya konmuştur. Yapılan çalışmaların önemli bir kısmında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.^[5-13] Yaş faktörü araştırılan parametrelerin başında gelmektedir. Genel olarak yaş ile birlikte QT aralığının uzadığı ve QTc dispersiyonunun arttığı gösterilmişken,^[5-7] bazı çalışmalarda yaşın önemli etkisinin olmadığı belirtilmiştir.^[8,9] Çocuklarda yaşla QTc'nin ters ilişkili olduğunu^[10] ve yetişkin grupta da yaş ile QT aralığı ilişkisinde önemli olan faktörün cinsiyet olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^[11-13] Cinsiyetle ilgili yapılan tüm çalışmalarda kadınlarda QT aralığının daha uzun olduğu gösterilmiş, yine kadınlarda buna bağlı olarak uzun QT sendromu, ilaçların tetiklediği QT uzaması gibi klinik durumlarda riskin erkeklere göre yüksek olduğu bulunmuştur.^[14-18] Cinsiyetler arası farklılıklara hormonal faktörlerin katkısı ayrıca incelenmiştir.^[19-25] QT aralığı ile ağırlık, beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı gibi antropometrik özellikler de en az cinsiyetler arası farklılıklar kadar üzerinde çalışılan bir konu olmuştur. Genel olarak obezitenin QT aralığını uzattığını ortaya koyan veriler elde edildiği halde,^[26-29] bu konuda da farklı görüşler de ortaya çıkmıştır.^[26,27] Otonomik fonksiyonlar ile QT aralığı arasındaki ilişkiler konusunda yapılan çalışmalarda kesin kanıtlara dayanan ortak sonuçlar elde edilememiştir.^[29-39]

Çalışmamızda, her iki cinsiyette QT aralığı üzerinde etkili olabilecek antropometrik ve otonomik faktörler incelendi.

OLGULAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvuran ve fizik muayene, EKG, renkli Doppler ekokardiyografi, efor testi (treadmill) ve 24 saatlik Holter incelemeleriyle herhangi bir kardiyak patoloji saptanmayan 237 kişi (114 erkek, 123 kadın; ort yaş 47; dağılım 20-69) alındı. Doğuştan kalp hastalığı, kardiyomiopati, sol ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonu, aritmi ve ileti bozukluğu, hipertansiyon, diyabetes mel-

litus, tiroid fonksiyon bozukluğu, bağı dokusu hastalığı, malignite, önceden ortaya konmuş semptomatik veya asemptomatik koroner arter hastalığı, hafif kapak yetersizliği dışında kapak patolojisi olan veya çalışmaya engel olabilecek nörolojik ve psikiyatrik sorunları olan veya incelemeler sırasında bu durumlardan herhangi birinin saptandığı olgular çalışmaya alınmadı. Çalışma için araştırma merkezimizin etik kurul onayı ve olguların tümünden çalışmaya katılım için onay belgesi alındı.

Tüm olgularda yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, BKİ (kg/cm^2), bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı verileri kaydedildi. Öykü alımı ve fizik muayene ardından, rutin biyokimyasal testler, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri; erkeklerde östrojen, serbest ve total testosteron düzeylerine ait testler yapıldı. Bu değerlere ait östrojen/serbest testosteron, östrojen/total testosteron oranları hesaplandı. Ayrıca, olgulara 12 kanallı EKG ve 24 saatlik Holter (Del Mar Reynolds Medical, Irvine, CA, ABD) uygulandı. Bunun dışında ayırıcı tanı gerektiren olgularda PA akciğer grafisi, renkli Doppler ekokardiyografi (Ge-Vivid 7 Pro, General Electric, Florida, ABD), efor testi (Quinton 4500 treadmill, Bothell, Washington, ABD) uygulandı.

QT aralığı ölçümleri. QT aralığı, Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre olarak tanımlanmasına karşın, T dalgasının bitiş noktasının belirlenmesinde çoğunlukla zorluklar yaşanmaktadır. Çalışmamızda önce 12 kanallı EKG üzerinden değerlendirme, daha sonra da Del Mar Impresario Sistemi kullanılarak QT, QTc ve ilgili diğer zaman aralıklarına ilişkin hesaplamalar yapıldı. QT aralığı inceleme ve hesapları için öncelikli olarak en uzun QT aralığının net olarak seçildiği, en az iki ayrı derivasyonun değerlendirildiği artefaktsız 12 kanallı EKG kayıtları incelendi. Ayrıca, 24 saatlik artefaktsız Holter kayıtlarından (3 kanallı) elde edilen QT aralığı hesaplamaları da Del Mar Impresario Holter programı kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler kaydedildikten sonra, gözlemci-bilgisayar programı arasında fark saptanan kayıtlar ikinci bir gözlemci tarafından tekrar incelendi ve hesaplamalar tekrarlandı.

Yapılan değerlendirme sonrasında (24 saatlik) şu veriler elde edildi: QT ölçümlerinde saptanan minimal değer (QT_{\min}), QT ölçümlerinde saptanan maksimal değer (QT_{\max}), QT ölçümlerinde saptanan ortalama değer (QT_{ort}), maksimal ve minimal QT değerleri arasındaki fark (QT_{disp}); QRS kompleksine ait R dalgasının tepe noktasından T dalgasının başlangıcı-

na kadar geçen minimal süre (RT_{\min}), QRS kompleksine ait R dalgasının tepe noktasından T dalgasının başlangıcına kadar geçen maksimal süre (RT_{\max}), QRS kompleksine ait R dalgasının tepe noktasından T dalgasının başlangıcına kadar geçen ortalama süre (RT_{ort}); QRS kompleksine ait R dalgasının tepe noktasından takip eden atımın P dalgasının başlangıcına kadar geçen minimal süre (RTP_{\min}), QRS kompleksine ait R dalgasının tepe noktasından takip eden atımın P dalgasının başlangıcına kadar geçen maksimal süre (RTP_{\max}), QRS kompleksine ait R dalgasının tepe noktasından takip eden atımın P dalgasının başlangıcına kadar geçen ortalama süre (RTP_{ort}).

EKG ölçümlerinden hesaplanan bu değerler, $QT/\sqrt{R-R}$ (Bazzett) formülü kullanılarak düzeltildi ve bu değerlere ait düzeltilmiş veriler elde edildi (QTc_{\min} , QTc_{\max} , QTc_{ort} , QTc_{disp}).^[1] Benzer şekilde RT ve RTP de $\sqrt{R-R}$ değerine bölünerek düzeltilmiş değerler elde edildi.

Ayrıca, çalışma sırasında iki cinsiyet arasındaki farklar da incelendi. İki yöntem arasında uyumsuzluk bulunduğu, sonuçlar ikinci bir gözlemci tarafından tekrar incelendi. Veriler arasında uyum sağlandıktan sonra değerlendirmelere devam edildi.

24 saatlik Holter takibi, kalp hızı değişkenliği ölçümleri. Olgulara 24 saatlik Holter takibi yapıldı. Daha sonra Del Mar Impresario Sistemi kullanılarak 24 saatlik dönemdeki artefaksız kayıtlar dikkate alınacak şekilde kalp hızı değişkenliği ölçümleri yapıldı.

Ölçümlerde maksimal kalp hızı, minimal kalp hızı, ortalama kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili değerler hesaplandı.

LF HF LF/HF oranı, VLF, VHF, total güç, normalize LF, normalize HF, global sempatik indeks, pNN50, RMSSD, SDNN, SDNN indeks değerleri saptandı.

Kalp hızı değişkenliği ölçümlerinde şu parametreler değerlendirildi:

(i) VLF (very low frequency; 0.003-0.04 Hz; msn^2): Fizyolojik rolü ve önemi henüz bilinmemekte-

dir. Miyokard infarktüsü sonrası prognostik önemi vardır. Termoregülasyon ile ilgili olduğu da düşünülmektedir.

(ii) LF (low frequency; 0.04-0.15 Hz; msn^2): LF bandı hem parasempatik hem de sempatik aktiviteyi gösterir ve barorefleks yanıtla ilgilidir.

(iii) HF (high frequency; 0.15-0.40 Hz; msn^2): HF bandı ise solunum frekansı ve sonuyluyla bağlantılı kalp hızı değişimi (solunumsal sinus aritmisi) ile yakından ilgilidir ve kardiyak vagal kontrolü yansıtır.

(iv) VHF (very high frequency; 0.40 Hz ve üstü; msn^2): Fizyolojik rolü ve önemi henüz bilinmemektedir.

(v) LF/HF oranı: Bazı araştırmacılar tarafından sempatik/parasempatik aktivite oranı olarak kabul edilmektedir.

(vi) Normalize LF oranı [$LF/(LF+HF)$]: LFn olarak ifade edilir ve sempatik aktivite göstergesidir.

(vii) Normalize HF oranı [$HF/(LF+HF)$]: HFn olarak ifade edilir ve parasempatik aktivite göstergesidir.

LFn ve HFn oranları hesaplanan salt frekans gücünün toplam güce oranının yüzde (%) olarak ifadesidir.^[1]

(viii) Toplam güç (msn^2): VLF, LF, HF ve VHF frekans aralıklarının tümündeki toplam band genişliğini ifade eder.

(ix) pNN50 (%): Ardışık R-R aralıkları arasındaki, 50 msn 'nin üzerine çıkan net farka sahip olanların yüzdesidir. Parasempatik etkinliğin önemli göstergesidir.

(x) RMSSD (msn): Ardışık sinus iletimli N-N aralığı farklılıklarının karelerinin toplamının karekökünü ifade eder (root mean square of successive differences). Parasempatik etkinliğin önemli göstergesidir.^[40]

(xi) SDNN (msn): 24 saatlik izlemde normal sinus iletimli N-N atımlar arası aralıkların tümüne ait standart sapma.

(xii) SDNN indeksi (msn): 24 saatlik izlemde, 5 dakikalık segmentlerde N-N aralıklarının standart sapmalarının ortalaması. Parasempatik etkinliğin önemli göstergesidir.

(xiii) Global sempatik indeks (GSİ): $[(VLF+LF)/HF]$ sempatovagal denge göstergelerinin

Tablo 1. Erkek ve kadın olgu gruplarının özellikleri

	Erkek (n=114)		Kadın (n=123)	
	Ort.±SS	Dağılım	Ort.±SS	Dağılım
Yaş	47±11	20-79	39±10	20-71
Boy (cm)	170.9±6.9	143-185	161.2±6.1	143-176
Ağırlık (kg)	81.9±12.7	65-145	77.9±15.4	45-114
Beden kütle indeksi (kg/m^2)	28.2±5.1	21.5-50.2	30.0±5.9	18.7-45.7
Bel çevresi (cm)	97.2±9.3	77-127	94.2±16.8	46-125
Kalça çevresi (cm)	93.0±7.8	78-120	95.2±15.1	57-125
Bel/kalça oranı	1.04±0.08	0.87-1.33	0.99±0.08	0.77-1.18

dendir. LF/HF oranında olduğu gibi sempatik tonus artışı ile pozitif korelasyon göstermektedir.^[41]

Çalışmada frekans tabanlı ölçüm değerlerindeki korelasyonlarda bu değerlerin hem nominal hem de logaritmik değerleri ile olan ilişkiler değerlendirilmiş ve yaş, ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı faktörlerinin tümü kontrol altında iken elde edilen maksimal korelasyon değerleri göz önüne alındı.

İstatistiksel değerlendirme. Değerlendirmeler SPSS 11.5 for Windows programında yapıldı. Tüm sonuçlar ortalama±standart sapma (SS) ile ifade edildi. Verilerde, dağılım durumlarına göre bağımsız değişkenlere ait karşılaştırmalarda Student t-testi ve Mann-Whitney U-testi; veriler arasındaki korelasyonlarda Pearson ve Spearman testleri ve takiben veriler üzerine etkin olduğu düşünülen faktörlerin sonuçları üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için ise iki yönlü kısmi korelasyon analizi yapıldı. Erkek ve kadın grubunda yaş, boy, ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı faktörlerinin sonuçları üzerindeki etkileri elendikten sonra elde edilen verilerde 0.05'in altındaki *p* değerleri anlamlı sonuç olarak kabul edildi. Daha sonra çoklu doğrusal regresyon analizinde, ele alınan morfometrik ve otonomik faktörlerin QT aralığı ölçümleri üzerindeki etkileri ve bunların önem sırası incelendi. Ayrıca, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanarak, erkek ve kadın gruplarında yaş grupları arasındaki farklar ince-

lendi. Yine tek yönlü varyans analizi altında Bonferoni post-hoc analiziyle çoklu karşılaştırmalarda gruplar arasındaki farkların önemi incelendi. Yaş grupları arasında olası değişimlerin cinsiyetler arasındaki farkları incelendi.

BULGULAR

Erkek ve kadın olgu gruplarına ait özellikler Tablo 1'de özetlendi. Çalışmaya alınan olgularda açlık kan şekeri, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ elektrolit sonuçları normal sınırlar içindeydi. Erkeklerde ortalama östrojen düzeyi 27.7±13.6 pg/ml (dağılım 5.0-65.4 pg/ml), serbest testosteron düzeyi 11.2±6.4 pmol/ml (dağılım 1.2-28.1 pmol/ml), total testosteron düzeyi 4.7±1.6 ng/ml (dağılım 1.1-8.1 ng/ml), östrojen/serbest testosteron oranı 5.3 (dağılım 0.6-23.5), östrojen/total testosteron oranı 6.7 (dağılım 1.0-21.3) bulundu.

Erkek ve kadın olgular arasında yaş, boy, bel/kalça oranı ve BKİ değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı (*p*<0.001). Ağırlık, bel çevresi ve kalça çevresi açısından anlamlı farklılık yoktu (*p*>0.05).

Kadınlarda ortalama, minimal ve maksimal kalp hızlarının erkeklere göre daha yüksek olduğu izlendi (sırasıyla, *p*<0.001, *p*=0.031, *p*<0.001). Ortalama QT aralığı kadınlarda daha yüksek bulunurken, erkeklerde minimal QT aralığının kadınlara göre daha az olduğu görüldü (sırasıyla, *p*=0.022 ve *p*=0.043; Tablo 2).

Tablo 2. Erkek ve kadın olgu gruplarında QT aralığı ölçümlerinin karşılaştırılması

	Erkek (n=114)	Kadın (n=123)	<i>p</i>
Student t-testi			
Maksimal kalp hızı	119.01±15.72	133.80±15.86	<0.001
Minimal kalp hızı	53.04±6.42	54.99±7.34	0.031
Ortalama kalp hızı	73.36±8.20	77.75±8.69	<0.001
QT dispersiyonu	208.00±51.82	193.91±44.59	0.025
QTc dispersiyonu	240.12±70.62	245.00±51.03	0.541
Mann-Whitney U-testi			
	Kadın-Erkek değeri	<i>z</i>	<i>p</i>
QT _{ort}	K>E	2.297	0.022
QT _{min}	K>E	2.028	0.043
QT _{maks}	K>E	0.722	0.470
RT	K>E	2.571	0.010
RTP	K>E	2.974	0.003
QTc _{ort}	K>E	5.478	<0.001
QTc _{min}	K>E	0.748	0.322
QTc _{maks}	K>E	1.546	0.122
RTc _{ort}	K>E	5.703	<0.001
RTc _{min}	K<E	0.853	0.185
RTc _{maks}	K>E	1.717	0.086
RTPc _{ort}	K>E	5.597	<0.001
RTPc _{min}	K>E	0.722	0.470
RTPc _{maks}	K>E	2.761	0.006

Tablo 3. Erkeklerde morfometrik, otonomik ve hormonal değerlerin QT ölçümleriyle kısmi korelasyon analizi*

	QT _{min}	QT _{maks}	QT _{ort}	QTc _{min}	QTc _{maks}	QTc _{ort}	QT _{disp}	QTc _{disp}
Morfometrik								
Yaş	N	p=0.041 r=0.195	N	N	N	N	N	N
Boy	N	N	N	N	N	N	N	N
Ağırlık	N	N	N	N	N	N	N	N
Bel çevresi	N	N	N	N	N	N	N	N
Kalça çevresi	N	N	N	N	N	N	N	N
Beden kütle indeksi	N	N	N	N	N	N	N	N
Bel/kalça oranı	N	N	p=0.049 r=0.188	p=0.013 r=0.236	N	N	N	N
Otonomik								
VLF	N	p=0.001 r=0.311	N	N	N	N	p=0.032 r=0.205	p=0.005 r=0.270
LogVLF	N	N	N	N	N	N	N	N
LF	N	p=0.002 r=0.299	p=0.033 r=0.207	N	N	N	p=0.034 r=0.203	p=0.012 r=0.240
LogLF	N	p<0.001 r=0.360	N	N	N	N	p=0.044 r=0.193	p=0.023 r=0.218
LFn	N	N	N	N	N	N	N	N
HF	N	p=0.021 r=0.223	p=0.004 r=0.276	N	N	N	N	p=0.035 r=0.202
LogHF	N	p<0.001 r=0.337	p=0.020 r=0.220	N	N	N	N	p=0.020 r=0.223
HFn	N	N	N	N	N	N	N	N
Toplam güç	N	p=0.001 r=0.327	p=0.017 r=0.230	N	N	N	N	N
Log toplam güç	N	p=0.001 r=0.357	N	N	N	N	N	N
LF/HF	N	N	N	N	N	N	N	N
LogLF/HF	N	N	N	N	N	N	N	N
Global sempatik indeks	N	N	N	N	N	N	N	N
pNN50	N	p=0.004 r=0.277	p=0.003 r=0.283	N	p=0.014 r=0.235	N	N	p=0.015 r=0.233
RMSSD	N	p=0.012 r=0.242	p=0.001 r=0.314	N	p=0.015 r=0.233	N	N	p=0.010 r=0.245
SDNN	N	p=0.040 r=0.201	N	N	N	N	N	N
Hormonal								
Östrojen	N	N	p=0.027 r=(-)0.551	N	N	N	N	N
Total testosteron	p=0.012 r=(-)0.577	N	N	N	N	N	N	N
Serbest testosteron	N	N	N	N	N	N	N	N
Östrojen/T. testosteron	p=0.012 r=0.577	N	N	p=0.015 r=(-)0.593	N	N	N	N
Östrojen/S. testosteron	N	N	N	N	N	N	N	N

Parsiyel korelasyon analizi: Yaş, kilo, beden kütle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranı parametreleri kontrol edildikten sonra elde edilen korelasyon değerleri.

İki cinsiyet arasında, repolarizasyonu yansıtan ve bu anlamda QT aralığı değerine benzer özellikler taşıyan RT, RTP, RTc_{ort}, RTc_{min}, RTc_{maks}, RTPc_{ort}, RTPc_{min}, RTPc_{maks} değerlerinde görülen farklılıkların, QT zaman aralığındaki farklılıkla aynı yönde olduğu görüldü. QT dispersiyonu erkeklerde daha yük-

sek bulunmasına karşın, QTc dispersiyonunda aynı fark izlenmedi (Tablo 2).

Tek yönlü varyans analizi, Bonferroni post-hoc testi ile çoklu karşılaştırmada, yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede, erkeklerde 20-44 ve 45-69 yaş grupları arasında QT maksimal (p=0.049) ve QT

Tablo 4. Erkeklerde QT aralığı ve QT dispersiyonu değerleri üzerinde etkili faktörler ve önem sıralamaları

	Çoklu regresyon analizine göre önem sıralaması		
	1.	2.	3.
QT _{ort}	LogHF (Beta: 1.011)	LogLF (Beta: 0.585)	–
QT _{min}	Östrojen/Total testosteron (Beta: 0.287)	Total testosteron (Beta: 0.135)	–
QT _{maks}	LogLF (Beta: 0.321)	RMSSD (Beta: 0.100)	–
QT _{Cmin}	Östrojen/Total testosteron (Beta: 0.422)	Bel/Kalça oranı (Beta: 0.111)	–
QT _{Cmaks}	PNN50 (Beta: 0.394)	–	–
QT _{disp}	LF (Beta: 0.238)	LogLF (Beta: 0.051)	–
QT _{Cdisp}	RMSSD (Beta: 0.193)	LogLF (Beta: 0.065)	LF (Beta: 0.040)

dispersiyonu ($p=0.043$) değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Yaş ilerledikçe erkeklerde bu değerlerin arttığı görüldü. Kadınlarda ise bu değerler yaş grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Yaş, antropometrik özellikler ve otonomik değerler arasındaki bağıntılar değerlendirildiğinde, erkeklerde yaş faktörü ile maksimal QT değeri arasındaki pozitif ilişki dışında, diğer QT aralığı ölçümleri ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 3). Antropometrik özelliklerden ağırlık, boy, bel çevresi ve kalça çevresi ile QT aralığı verileri arasında da anlamlı ilişki yoktu. Bu açıdan QT aralığı verileri ile anlamlı ilişki sergileyen tek antropometrik parametre bel/kalça çevresi oranı idi. Bel/kalça oranındaki artış, özellikle erkeklerde QT_{ort} ve QT_{Cmin} aralıkları ile pozitif ilişki göstermekteydi (sırasıyla, $r=0.188$, $p=0.049$ ve $r=0.236$, $p=0.013$). Kadınlarda ise bel/kalça oranı ile QT aralığı değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu.

Otonomik fonksiyonların önemli sayısal göstergelerinden olan kalp hızı değişkenliği verilerinin QT_{min} ile anlamlı ilişkide olmadığı; ancak, özellikle QT, QT_{Cmaks}, QT_{ort} değerleri ve QT_{disp}, QT_{Cdisp} ile ilişki gösterdiği saptandı. Genel olarak, parasempatik tonusun bu değerlerin belirlenmesinde önemli rolü olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Sempatik tonus parametrelerinden LF/HF, logLF/HF ve global sempatik indeks değerleri QT zaman aralığı verileri ile bağıntılı çıkmadı. Bununla birlikte, hem parasempatik hem de sempatik tonus özelliklerini yansıtan ve barorefleks aktivite ile yakın ilişkili olan LF ve logLF değerleri ile QT aralığı ve dispersiyon verileri arasında yakın

ilişki saptandı. LF değeri arttıkça QT_{maks}, QT_{ort} ve QT_{disp}, QT_{Cdisp} değerleri artmaktaydı (Tablo 3). Ayrıca, HF değerleri ile QT_{maks}, QT_{ort} ve QT_{Cdisp} arasında da ilişki vardı (sırasıyla, $r=0.223$, $p=0.021$; $r=0.276$, $p=0.004$; $r=0.202$, $p=0.035$).

QT dispersiyonu ve özellikle QT_C dispersiyonu değerleri ile pNN50, RMSSD, HF gibi parasempatik tonus göstergeleri arasında güçlü bağıntı olduğu görüldü (Tablo 3).

Total testosteron düzeyindeki artış daha kısa QT_{min} ile ilişkili bulunurken, östrojen/total testosteron oranındaki artışın daha uzun QT_{min} ile ilişkili olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Erkeklerde çoklu regresyon analizinde, minimal QT aralığını etkileyen en önemli faktörün, morfolojik veya otonomik değil hormonal faktörler olduğu görüldü. Bu değerler içinde de östrojen/total testosteron oranı ön plandaydı. QT, QT_{Cort}, QT_{Cmaks} değerleri üzerinde etkin en önemli faktörün ise parasempatik tonus olduğu görüldü. Daha önce de belirtildiği gibi, sempatik ve parasempatik tonus QT dispersiyonu üzerinde bir arada etkili olurken, QT_C dispersiyonu üzerinde parasempatik tonus rolünün daha ön plana çıktığı görüldü (Tablo 4).

Kadınlarda QT aralığı ile kalp hızı değişkenliği verileri ve dolayısıyla otonomik tonus değerleri arasındaki ilişkiler Tablo 5'te gösterildi. Bu grupta QT ile kalp hızı değişkenliği verileri arasındaki ilişkiler erkek grubuna göre daha zayıf idi. İki grup arasında en önemli ortak nokta, QT_C dispersiyonunun parasempatik tonus verilerinden RMSSD ile göstermiş

Tablo 5. Kadınlarda morfometrik, otonomik ve hormonal değerlerin QT ölçümleriyle kısmi korelasyon analizi*

	QT _{min}	QT _{maks}	QT _{ort}	QTc _{min}	QTc _{maks}	QTc _{ort}	QT _{disp}	QTc _{disp}
Morfometrik								
Yaş	N	N	N	N	N	N	N	N
Boy	N	N	N	N	N	N	N	N
Ağırlık	N	N	N	N	N	N	N	N
Bel çevresi	N	N	N	N	N	N	N	N
Kalça çevresi	N	N	N	N	N	N	N	N
Beden kütle indeksi	N	N	N	N	N	N	N	N
Bel/kalça oranı	N	N	N	N	N	N	N	N
Otonomik								
VLF	N	N	N	N	N	N	p=0.028 r=0.203	N
LogVLF	N	N	N	N	N	p=0.025 r=0.213	N	N
LF	N	N	N	N	N	N	p=0.020 r=0.213	N
LogLF	N	N	N	N	N	p=0.046 r=0.184	N	p=0.046 r=0.186
LFn	N	N	N	N	N	N	N	N
HF	N	N	N	N	N	N	N	N
LogHF	N	N	N	N	N	N	N	N
HFn	N	N	N	N	N	N	N	N
Toplam güç	N	N	N	N	N	N	N	N
LogToplam güç	N	N	N	N	N	p=0.032 r=0.192	N	N
LF/HF	N	N	N	N	N	N	N	N
LogLF/HF	N	N	N	N	N	N	N	N
LFn/HFn	N	N	N	N	N	N	N	N
Global sempatik indeks	N	N	N	N	N	N	N	N
pNN50	N	N	N	N	N	N	N	N
RMSSD	N	p=0.002 r=0.284	p=0.050 r=0.183	N	p=0.046 r=0.186	N	p=0.013 r=0.230	p=0.003 r=0.270
SDNN	N	N	N	N	N	p=0.036 r=0.196	N	N

Parsiyel korelasyon analizi: Yaş, kilo, beden kütle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranı parametreleri kontrol edildikten sonra elde edilen korelasyon değerleri.

olduğu pozitif ilişkiydi (erkeklerde $r=0.245$, $p=0.010$; kadınlarda $r=0.270$, $p=0.003$). İki grupta da sempatik tonus değerleri ile QT aralığı verileri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (Tablo 3 ve 5).

Kadınlarda çoklu regresyon analizinde, QT aralığı üzerinde etkili bir morfometrik değer saptanmazken, etkinlik sıralamasında parasempatik tonus göstergesi olan RMSSD'nin ön plana geçtiği görüldü (Tablo 6).

TARTIŞMA

Son yıllarda QT aralığı, QTc aralığı ve ventriküler repolarizasyon heterojenitesini yansıtan QT dispersiyonunun etkilendiği faktörler konusunda birçok çalışma yapılmıştır. QT dispersiyonunun ancak yaygın repolarizasyon düzensizliklerini yansıtabileceğini, ventrikül repolarizasyon heterojenitesini yansıtmadığını

ğını ileri süren yayınlar da vardır.^[1,42,43] Ancak, çok sayıda çalışmada QT, QTc aralığı ve dispersiyonu değerlerinin birçok durumda morbidite ve mortalite ile anlamlı ilişki gösterdiği ortaya konmuştur.^[2-4] Bu konuda farklı bulgular olsa da,^[44] QT aralığının klinik değerlendirmedeki öneminde herhangi bir azalma söz konusu değildir. Karşıt görüşlere rağmen, QTc aralığındaki uzamanın ventrikül duyarlılığında artışı gösterdiği ve diğer klinik faktörlerle beraber morbidite ve mortalite artışına neden olduğunu gösteren önemli çalışmalar bulunmaktadır.^[2-4] QT aralığını etkileyen faktörler incelenirken yaş faktörü hemen her çalışmanın başlangıç parametrelerinden olmuştur. Yaşın, QT, QTc aralığı ve dispersiyonu üzerindeki etkileri konusunda da farklı görüşler ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalarda yaşın önemli bir etken olduğu ve bu değerlerin hepsinde uzamaya neden olabileceği

Tablo 6. Kadınlarda QT aralığı ve QT dispersiyonu değerleri üzerinde etkili faktörler ve önem sıralamaları

	Çoklu regresyon analizine göre önem sıralaması		
	1.	2.	3.
QT _{Cort}	LogToplam güç (Beta: 0.387)	SDNN (Beta: 0.154)	–
QT _{disp}	RMSSD (Beta: 0.300)	VLF (Beta: 0.139)	–
QT _{Cdisp}	RMSSD (Beta: 0.370)	LogLF (Beta: 0.206)	–

bildirilirken,^[5-7] bazılarında yaşın önemli bir etkisinin olmadığı^[8,9] veya ancak cinsiyet faktörü ile birlikte değerlendirildiğinde^[11,12] veya egzersizle daha belirgin hale gelebilen^[13] minimal bir QT uzamasına neden olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda, diğer antropometrik ve otonomik faktörlerin etkisi dışlandığında, yaş faktörü sadece erkeklerdeki maksimal QT aralığı ile pozitif ilişki göstermiştir. Korelasyon analizinde yaş ile QT ve QTc dispersiyonu arasında anlamlı ilişki görülmezken, tek yönlü varyans analizi ve post-hoc çoklu karşılaştırma testinde erkeklerde 20-44 ve 45-69 yaş grupları arasında QT maksimal ($p=0.049$) ve QT dispersiyonu ($p=0.043$) değerlerinde anlamlı farklılık görülmüştür. 45-69 yaş grubunda QT dispersiyonunda önemli ölçüde artış saptanmıştır. Aynı fark QTc dispersiyonunda görülmemiştir. Bu durumun yaşla beraber değişen östrojen/testosteron oranı ile bağlantılı olabileceği düşünülerek yapılan kısmi korelasyon analizinde elde edilen sonuçlar destekleyici olmamıştır.

Kadınlarda ise yaş ile QT aralığı değerleri ilişkili bulunmamış, yaş grupları arasında da anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda kadın grubunda hormonal değerlendirme yapılmamıştır. Yapısal olarak kalbin repolarizasyon sürecini ve dolayısıyla QT aralığını uzatan östrojen^[23-25] etkisine maruz olan kadınlarda, ek olarak oluşturulan östrojen artışlarının QT aralığı üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceği düşünülebilir.

Seks hormonlarının reseptör düzeyinden başlayan etkileri, tüm kardiyak repolarizasyon süreçlerini etkileyerek^[23-25] cinsiyetler arasındaki farklılıkları oluşturmuştur. Diğer çalışmalarda olduğu gibi,^[14-18] çalışmamızda da kadınlarda kalp hızı değerleri yüksek çıkmış ve minimal QT aralığı dışında, tüm QT aralığı ve eşlik eden repolarizasyon parametreleri daha yüksek bulunmuştur. Minimal QTc aralığının erkeklerde kadınlara göre daha kısa bulunması, testosteronun repolarizasyon sürecini kısaltan etkisini doğrular niteliktedir.^[24,25] Ayrıca, yine önceki çalışmalarla

uyumlu olarak, QT dispersiyonunun erkeklerde daha fazla olduğu görülmüştür.

QT aralığı üzerine etkide bulunan faktörlerin incelendiği diğer alan ise antropometrik ölçümler ve obezite olmuştur. Antropometrik faktörlerin etkilerinin incelendiğinde bazı çalışmalarda QT aralığı ile bu faktörler arasında anlamlı ilişki bulunmazken,^[26,27] çok sayıda çalışmada çeşitli antropometrik faktörler ile QT aralığı arasında anlamlı ilişki olduğu ortaya konmuştur. Komplike olmayan obezlerin QT aralığı açısından normal kilolulardan farklı olmadığı bildirilse de,^[26] genel olarak obezitenin QT, QTc aralığı üzerindeki uzatıcı etkisi birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur.^[29-31] Obezitenin etkilediği morfolojik ölçüm değerlerinden QT aralığı ile anlamlı ilişki sergileyen tek ölçüm çoğu çalışmada bel/kalça çevresi olarak bulunmuş, tek başına bel çevresi, kalça çevresi, BKİ değerleri ile anlamlı ilişki saptanamamıştır.^[26,27] Çalışmamızda, kısmi korelasyon analizinde bel/kalça oranı dışında, QT aralığı üzerinde anlamlı etkinlik gösteren antropometrik faktöre rastlanmadı.^[32,33] Bel/kalça oranı arttıkça minimal QT ve ortalama QT aralığı değerlerindeki dikkat çekici artış, erkeklerde görülen önemli bulgulardan biridir. Bu durumun özellikle erkeklerde artan yağ dokusu ile beraber artış gösteren periferik testosteron östrojen değişiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Obez erkeklerde östrojen değerlerinin yüksek olması ve yaşla beraber erkeklerde görülen testosteron düzeylerindeki azalma bu görüşü desteklemektedir.^[38,45,46] Çalışmamızda erkeklerde gözlenen, özellikle östrojen/total testosteron oranı verileri de bu görüşümüzü destekler niteliktedir. Östrojen/total testosteron oranının artışı minimal QT değerlerinde uzamaya neden olmaktadır. Beraberinde, artan östrojen etkisi ile uyumlu olarak ortalama QT değerleri de artış göstermektedir. QT değerlerindeki bu uzama, obezitenin kardiyovasküler riski artıran etkisinin erkeklerde çok daha fazla olabileceğini düşündürmektedir.

Otonomik tonus ve QT aralığı arasındaki ilişkilere ait değerlendirmeler de yapılan çalışmalarda önemli yer tutmuştur.^[29-39] Obezite, metabolik sendrom ve diyabetes mellitusta QT aralığı ölçümleri ve otonomik tonus parametreleri ayrı ayrı etkilenebilir.^[31,34,36,39,42] Ancak, Murakawa ve ark.^[37] QT aralığı ile otonomik tonus değerleri arasındaki doğrudan ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Logaritmik modelleme ile yapılan başka bir çalışmada, QT aralığının belirli kalp hızı aralıklarında otonomik tonus verilerinden logLF değeri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.^[35] Anılan çalışmada LogLF değerinde artış meydana geldiğinde, QT aralığında meydana gelmesi beklenen hıza bağlı kısalma miktarında azalma olduğu, bir başka deyişle kardiyak repolarizasyon sürecinin uzadığı ortaya konmuştur.^[35] Çalışmamızda, bu sonuçlarla uyumlu bulgular dışında, belirli kalp hızlarına bağlı olmadan, genel olarak logLF değeri arttıkça QT aralığı değerlerinin arttığı görülmüştür. Aslında, hem sempatik hem de parasempatik tonusa ait bilgi veren logLF değeri ile parasempatik tonusun diğer tüm verileri QT aralığı verileri ile pozitif ilişki göstermektedir. Özellikle erkeklerde parasempatik tonusun QT aralığı üzerindeki etkisinin çok daha belirgin olduğu görülmüştür. Sempatik tonus parametreleri ile QT aralığı verileri arasında her iki grupta da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çoklu regresyon analizi sonuçları da parasempatik kontrolün her iki grupta QT aralığı değerleri üzerinde önemli etkide bulunan bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Ancak, özellikle erkeklerde, üzerinde durulan parametreler arasında minimal QT değerini belirleyen ve etkileyen en önemli faktörün östrojen/total testosteron oranı olduğu göze çarpmaktadır. Ayrıca, hem LF hem de HF değerlerinin kadınlarda QT dispersiyonu, erkeklerde ise QTc dispersiyonu ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Her iki grupta da sempatik tonus değerleri ile QT ve QTc dispersiyonu değerleri arasında anlamlı bağlantı saptanmamıştır. Nitekim, başka çalışmalarda da sempatik tonus yerine parasempatik tonusun QT aralığını belirleyen primer otonomik aktivite olduğu gösterilmiştir.^[36,37] Her ne kadar obez hastalarda yapılan eşzamanlı ölçümlerde sempatik tonus artışına eşlik eden QT aralığı uzaması söz konusu olsa da,^[47] daha önce de vurgulandığı gibi, obezite aynı anda hem QT aralığı uzamasının hem de sempatik tonus artışının ortak bağlantısı olabilir.

Çalışmayı kısıtlayan faktörler. Çalışma sırasında öncelikli olarak 12 kanallı EKG'den elde edilen QT aralığı ölçümleri temel alınmıştır. Her ne kadar QT aralığına ait veriler 24 saatlik kayıtlardan da ayrıca değerlendirilmiş olsa da, bu kayıtlar teknik olarak

yalnızca üç kanaldan alınmıştır. Dolayısıyla, temelde 24 saatlik kalp hızı değişkenliği verileri ile tek bir çekimde elde edilen 12 kanallı EKG'den ve kısıtlı kanal sayısı ile 24 saatlik Holter takiplerinden elde edilen QT aralığı ölçümleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen verilerden şu sonuçları çıkarmak mümkündür: Erkeklerde kadınlardan farklı olarak, morfometrik değerler ve yaşın QT aralığı üzerinde daha önemli etkileri vardır; santral obezite, erkeklerde QT aralığını artırarak daha yüksek bir riske neden olabilir; erkeklerde yaş ve obezite ile de değişen testosteron-östrojen dengesi de kardiyak repolarizasyonu etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Castellanos A, Interian A, Myerburg JR. The resting electrocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts, R, King SB, Nash IS, et al. editors. Hurst's the heart. 11th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2004. p. 295-325.
2. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991;83: 1888-94.
3. Kohno I, Takusagawa M, Yin D, Okutani M, Mochizuki Y, Sano S, et al. QT dispersion in dipper- and nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(3 Pt 1):280-5.
4. Perkiomaki JS, Huikuri HV, Koistinen JM, Makikallio T, Castellanos A, Myerburg RJ. Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1331-8.
5. Gryglewska B, Grodzicki T, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Kocemba J. QT dispersion and hypertensive heart disease in the elderly. *J Hypertens* 2000;18:461-4.
6. Tran H, White CM, Chow MS, Kluger J. An evaluation of the impact of gender and age on QT dispersion in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:129-33.
7. Taneja T, Larsen J, Goldberger J, Kadish A. Age, gender, and autonomic tone effects on surface electrocardiographic indices of ventricular repolarization. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:290-7.
8. Rasmussen V, Jensen G, Hansen JF. QT interval in 24-hour ambulatory ECG recordings from 60 healthy adult subjects. *J Electrocardiol* 1991;24:91-5.
9. Mangoni AA, Kinirons MT, Swift CG, Jackson SH. Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing* 2003;32:326-31.
10. Pearl W. Effects of gender, age, and heart rate on QT intervals in children. *Pediatr Cardiol* 1996;17:135-6.

11. Cardoso C, Salles G, Bloch K, Deccache W, Siqueira-Filho AG. Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2001;79:253-62.
12. Bortolan G, Bressan M, Golferini F. QT dispersion in the elderly. The ILSA Study. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:342-8.
13. Mayuga KA, Parker M, Sukthanker ND, Perlowski A, Schwartz JB, Kadish AH. Effects of age and gender on the QT response to exercise. *Am J Cardiol* 2001;87:163-7.
14. Chapman N, Mayet J, Ozkor M, Foale R, Thom S, Poulter N. Ethnic and gender differences in electrocardiographic QT length and QT dispersion in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2000;14:403-5.
15. James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol* 2005 Jun 24. [Epub ahead of print]
16. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH, et al. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:93-9.
17. Kassotis J, Costeas C, Bedi AK, Tolat A, Reiffel J. Effects of aging and gender on QT dispersion in an overtly healthy population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1121-6.
18. Wolbrette D, Naccarelli G, Curtis A, Lehmann M, Kadish A. Gender differences in arrhythmias. *Clin Cardiol* 2002;25:49-56.
19. Burke JH, Ehlert FA, Kruse JT, Parker MA, Goldberger JJ, Kadish AH. Gender-specific differences in the QT interval and the effect of autonomic tone and menstrual cycle in healthy adults. *Am J Cardiol* 1997;79:178-81.
20. Gokce M, Karahan B, Yilmaz R, Orem C, Erdol C, Ozdemir S. Long term effects of hormone replacement therapy on heart rate variability, QT interval, QT dispersion and frequencies of arrhythmia. *Int J Cardiol* 2005;99:373-9.
21. Sbarouni E, Zarvalis E, Kyriakides ZS, Kremastinos DT. Absence of effects of short-term estrogen replacement therapy on resting and exertional QT and QTc dispersion in postmenopausal women with coronary artery disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(11 Pt 2):2392-5.
22. Carnethon MR, Anthony MS, Cascio WE, Folsom AR, Rautaharju PM, Liao D, et al. A prospective evaluation of the risk of QT prolongation with hormone replacement therapy: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2003;13:530-6.
23. Tanabe S, Hata T, Hiraoka M. Effects of estrogen on action potential and membrane currents in guinea pig ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1999;277(2 Pt 2):H826-33.
24. Brouillette J, Rivard K, Lizotte E, Fiset C. Sex and strain differences in adult mouse cardiac repolarization: importance of androgens. *Cardiovasc Res* 2005;65:148-57.
25. Johnson BD, Zheng W, Korach KS, Scheuer T, Catterall WA, Rubanyi GM. Increased expression of the cardiac L-type calcium channel in estrogen receptor-deficient mice. *J Gen Physiol* 1997;110:135-40.
26. Girola A, Enrini R, Garbetta F, Tufano A, Caviezel F. QT dispersion in uncomplicated human obesity. *Obes Res* 2001;9:71-7.
27. Nomura A, Zareba W, Moss AJ. Obesity does not influence electrocardiographic parameters in coronary patients. *Am J Cardiol* 2000;85:106-8, A9.
28. Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N, Alpert MA. Obesity and the electrocardiogram. *Obes Rev* 2005;6:275-81.
29. Esposito K, Nicoletti G, Marzano S, Gualdiero P, Carusone C, Marfella R, et al. Autonomic dysfunction associates with prolongation of QT intervals and blunted night BP in obese women with visceral obesity. *J Endocrinol Invest* 2002;25:RC32-5.
30. Esposito K, Marfella R, Gualdiero P, Carusone C, Pontillo A, Giugliano G, et al. Sympathovagal balance, nighttime blood pressure, and QT intervals in normotensive obese women. *Obes Res* 2003;11:653-9.
31. Kim JA, Park YG, Cho KH, Hong MH, Han HC, Choi YS, et al. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:97-103.
32. Christou DD, Jones PP, Pimentel AE, Seals DR. Increased abdominal-to-peripheral fat distribution contributes to altered autonomic-circulatory control with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H1530-7.
33. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381-5.
34. Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, De Vito B, Rabbone I, et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes Res* 2003;11:541-8.
35. Laaksonen DE, Laitinen T, Schonberg J, Rissanen A, Niskanen LK. Weight loss and weight maintenance, ambulatory blood pressure and cardiac autonomic tone in obese persons with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003;21:371-8.
36. Gutin B, Barbeau P, Litaker MS, Ferguson M, Owens S. Heart rate variability in obese children: relations to total body and visceral adiposity, and changes with physical training and detraining. *Obes Res* 2000;8:12-9.
37. Murakawa Y, Yamashita T, Ajiki K, Suzuki J, Hayami N, Fukui E, et al. Is the QT interval an indicator of autonomic state? *Jpn Heart J* 2000;41:713-21.
38. Viitasalo M, Karjalainen J, Makijarvi M, Toivonen L. Autonomic modulation of QT intervals in post-

- myocardial infarction patients with and without ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:154-9.
39. Coumel P, Maison-Blanche P, Badilini F. Dispersion of ventricular repolarization: reality? Illusion? Significance? *Circulation* 1998;97:2491-3.
40. Matsumoto T, Miyatsuji A, Miyawaki T, Yanagimoto Y, Moritani T. Potential association between endogenous leptin and sympatho-vagal activities in young obese Japanese women. *Am J Hum Biol* 2003;15:8-15.
41. Park JJ, Swan PD. Effect of obesity and regional adiposity on the QTc interval in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1104-10.
42. Malik M, Acar B, Gang Y, Yap YG, Hnatkova K, Camm AJ. QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:835-43.
43. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002;5:98-102.
44. Goldberg RJ, Bengtson J, Chen ZY, Anderson KM, Locati E, Levy D. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience). *Am J Cardiol* 1991;67:55-8.
45. Gooren L. Testosterone supplementation: why and for whom? *Aging Male* 2003;6:184-99.
46. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
47. Mshui ME, Saikawa T, Ito K, Hara M, Sakata T. QT interval and QT dispersion before and after diet therapy in patients with simple obesity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;220:133-8.