

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Stevanović Angelina**

**ZNAČAJ EHOKARDIOGRAFIJE I  
AMBULATORNOG PRAĆENJA  
ARTERIJSKOG KRVNOG PRITISKA ZA  
RANO OTKRIVANJE, TOK I PROGNOZU  
DIJABETESNE KARDIOMIOPATIJE**

**Doktorska Disertacija**

**Beograd, 2017.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY**

**Stevanović Angelina**

**SIGNIFICANCE OF ECHOCARDIOGRAPHY  
AND AMBULATORY BLOOD PRESSURE  
MONITORING FOR EARLY DETECTION,  
DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF  
DIABETIC CARDIOMYOPATHY**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2017.**

**Mentor:**

Prof. Dr Milica Dekleva, vanredni profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu.

**Članovi komisije:**

Prof. dr Aleksandra Arandelović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta  
u Beogradu.

Prof. dr Miloš Žarković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u  
Beogradu.

Prof. dr Miloje Tomašević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u  
Kragujevcu.

**Datum odbrane:**

**Zahvaljujem se**

**Prof. dr Milici Dekleva**, svom mentoru, učitelju i prijatelju, koja me je svojim znanjem, iskustvom i kreativnošću usmeravala u istraživačkom radu od samog početka.

**Prof. dr Milošu Žarković**, na pomoći i dragocenim sugestijama.

**Svojim saradnicima, lekarima i sestrama Internog odeljenja Zavoda za zdravstvenu zaštitu „Železnice Srbije“** na podršci i razumevanju.

Beograd, 2017.

**Mojoj porodici,**

Brograd, 2017.

# ZNAČAJ EHOKARDIOGRAFIJE I AMBULATORNOG PRAĆENJA ARTERIJSKOG KRVNOG PRITISKA ZA RANO OTKRIVANJE, TOK I PROGNOZU DIJABETESNE KARDIOMIOPATIJE

## Rezime

**Uvod:** Učestalost subkliničke sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore (LV) kod dijabetičara može biti velika i često neblagovremeno pepoznata. Kod normotenzivnih bolesnika sa Diabetes mellitus-om tip 2 noćni pad krvnog pritiska može biti manji od 10% (non-dipper), što se može pokazati ambulatornim monitoringom krvnog pritiska (ABPM). Ovi bolesnici su u visokom riziku od neželjenih kardijalnih događaja.

**Cilj:** Istražiti dijagnostičku i prognostičku ulogu tkivnog Doppler-a i parametara miokardne deformacije za rano otkrivanje disfunkcije leve komore. Odrediti značaj Doppler ehokardiografije i AMBP za prognozu i ishod tokom tri godine praćenja.

**Metode:** U istraživanje je bio uključen 121 asimptomatski dijabetičar i grupa od 41 zdravih, po starosti i polu uporedivih ispitanika.

Dimenzije, volumeni leve pretkomore i komore procenjeni su ehokardiografski, kao i svi konvencionalni Doppler parametri. Metodom tkivnog Doppler-a merene su brzine u nivou medijalnog anulusa (Em, Am, Sm), uključujući brzinu izovolumetrijske kontrakcije (IVCv), vreme akceleracije IVCv i akceleraciju tokom izovolumetrijske kontrakcije (IVA), odnos E/Em i tkivni indeks miokardne performanse (tMPI).

Globalni longitudinalni strejn (GLS) određivan je dvodimenzionalnom speckle-tracking metodom. Svim ispitanicima je urađen ABPM.

Tokom perioda od tri godine praćena je pojava nekog od neželjenih kardijalnih događaja.

**Rezultati:** Značajne korelacije između mehanike i funkcije leve komore nađene su u odnosu na sledeće parametre: GLS sa E/Em ( $r=0.402$ ;  $p=0.0001$ ), IVCv ( $r= -0.358$ ;  $p<0.001$ ) i tMPI ( $r=0,289$ ;  $p<0,001$ ) sa signifikantno nižim vrednostima GLS ( $-17.5 \pm 2.1$  vs  $-24.4 \pm 2.4$ ;  $p<0.001$ ), IVCv ( $0.07 \pm 0.02\text{m/s}$  vs  $0.09 \pm 0.03\text{m/s}$ ;  $p<0.001$ ) i signifikantno višim E/Em ( $10.3 \pm 2.24$  vs  $7.4 \pm 1.8$ ;  $p<0.001$ ) kod dijabetičara.

ABPM je pokazao da je procentualni pad sistolnog krvnog pritiska u toku noći bio očekivano signifikantno niži u grupi dijabetičara, gde je čak 38 bolesnika (31%) imalo noćni pad sistolnog krvnog pritiska manji od 10%, a čak njih 14 je imalo porast krvnog pritiska u toku noći (inverzni dipperi).

Od ukupno 162 ispitanika kod njih 9, iz grupe dijabetičara (9/121, odnosno 7,4%), je došlo do pojave nekog od neželjenih kardijalnih događaja. U daljoj statističkoj analizi metodom univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije analiziran je prediktivni značaj pojedinih varijabli. Definitivni model je imao samo tri prediktora: GLS, sistolni pritisak u toku sna i E/Em.

**Zaključak:** Noćna hipertenzija je povezana sa subkličnom dijastolnom i sistolnom disfunkcijom leve komore u bolesnika sa šećernom bolešću. Rano otkrivanje noćne hipertenzije i subklične disfunkcije leve komore je vrlo važno za stratifikaciju bolesnika sa povišenim rizikom od nastanka neželjenih kardijalnih događaja. E/Em, GLS i sistolni pritisak u toku sna mogu biti jednostavni i korisni pokazatelji u proceni i ranom otkrivanju disfunkcije leve komore i predstavljaju jednostavan, efektivan način za procenu kardijalnog rizika kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom tip 2.

**Ključne reči:** ehokardiografija, globalni longitudinalni strain, ambulatorni monitoring krvnog pritiska, subklična disfunkcija, dijabetesna kardiomiopatija.

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Kardiologija

# **SIGNIFICANCE OF ECHOCARDIOGRAPHY AND AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING FOR EARLY DETECTION, DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY**

## **Abstract**

**Background:** Subclinical left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction is prevalent in diabetic subjects. In normotensive type 2 diabetic patients ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) can show a non-dipping nocturnal pattern of blood pressure. This patients are at risk of cardiovascular morbidity and mortality.

**Aim:** To explore the diagnostic and prognostic role of Tissue Doppler and myocardial deformation parameters for early detection of left ventricular dysfunction. To determine the significance of Doppler echocardiography and AMBP for prognosis and outcome during three years follow up.

**Methods:** The study included 121 asymptomatic normotensive typ 2 diabetic patients and 41 age and sex matched healthy subject.

Dimensions and left atrial and left ventricular volumes were assessed by echocardiography and all conventional Doppler parameters. Tissue Doppler velocities were measured from medial annulus (Em, Am, Sm), including isovolumic contraction velocity (IVCv), acceleration time of IVCv and acceleration during isovolumic contraction (IVA), E/Em and Doppler tissue myocardial performance index (tMPI)

Global longitudinal strain (GLS) was derived from two-dimensional speckle-tracking. ABPM was performed in all patients.

All patients were followed up for three years. The end point was some of the cardiac events.

**Results:** There was close correlations between values of GLS and E/Em ( $r=0.402$ ,  $p<0.001$ ), IVCv ( $r= -0.358$ ;  $p<0.001$ ) and tMPI ( $r=0,289$ ;  $p<0,001$ ) with significantly lower values of GLS ( $-17.5 \pm 2.1$  vs  $-24.4 \pm 2.4$ ;  $p<0.001$ ), IVCv ( $0.07 \pm 0.02\text{m/s}$  vs  $0.09 \pm 0.03\text{m/s}$ ;  $p<0.001$ ), and significantly higher value of E/Em ( $10.3 \pm 2.24$  vs  $7.4 \pm 1.8$ ;  $p<0.001$ ) in group of diabetic patients.

ABPM showed that 38 diabetic patients (31,4%) had a non-dipping pattern, despite the fact that they are considered normotensive and as many as 14 had an increase in blood pressure during the night (inverse-dipper). During of three years of follow up only 9 of 121 diabetic patients (7.4%) have been the emergence of some of the undesirable cardiac events. We



analysed predictive value of certain variables using a univariate and multivariate binary logistic regression. The definitive model showed only three predictors: GLS, systolic hypertension during the night and E/Em.

**Conclusion:** Nocturnal hypertension is associated with subclinical LV diastolic and systolic dysfunction in diabetic patients. Early detection of nocturnal hypertension and subclinical LV dysfunction is very important for stratification of patients with an increased risk of undesirable cardiac events. E/e, GLS and nocturnal hypertension might be simple and helpful indicators in estimation and early detection of LV dysfunction and represents a simple, effective tools for assessing cardiac risk in asymptomatic type 2 diabetic patients.

**Key words:** echocardiography, global longitudinal strain, ambulatory blood pressure monitoring, subclinical dysfunction, diabetic cardiomyopathy.

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Cardiology

# SADRŽAJ

<b>1.0. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1 Dijabetesna kardiomiopatija, definicija i uzroci.....	1
1.2 Uloga ehokardiografije u dijagnostici dijabetesne kardiomiopatije.....	2
1.2.1. Ehokardiografska procena strukturne promene leve komore.....	2
1.2.2. Ehokardiografska procena funkcionalnih promena leve komore.....	3
1.3 Profil krvnog pritiska kod dijabetičara-značaj 24h monitoringa.....	9
<b>2.0. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>10</b>
<b>3.0. MATERIJAL I METODE.....</b>	<b>11</b>
3.1 Populacija bolesnika i kontrolne grupe, antropometrijska i laboratorijska merenja.....	11
3.2 Ehokardiografska evaluacija ispitanika.....	12
3.2.1. M-mod i 2D ehokardiografska merenja.....	12
3.2.2. Merenja tehnikom konvencionalnog i tkivnog Doppler-a.....	13
3.2.3. Speckle tracking metoda.....	14
3.3 Merenje krvnog pritiska i ambulatorni monitoring (ABPM).....	15
3.4 Praćenje pojave neželjenih kardijalnih događaja.....	15
3.5 Statistička analiza podataka.....	15
<b>4.0. REZULTATI.....</b>	<b>17</b>
4.1 Poređenja standardnih ehokardiografskih parametara i indeksa leve pretkomore i komore.....	19
4.2 Poređenja parametara transmitralnog Doppler-a po grupama.....	21
4.3 Poređenje parametara tkivnog Doppler-a po grupama .....	22
4.4 Globalni longitudinalni strain (GLS).....	26
4.5 Krvni pritisak i ambulatorni monitoring krvnog pritiska (ABPM).....	32
4.6 Rezultati trogodišnjeg praćenja .....	34
<b>5.0. DISKUSIJA.....</b>	<b>40</b>
<b>6.0. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>49</b>
<b>7.0. LITERATURA.....</b>	<b>50</b>

## 1.0 UVOD

### 1.1 Dijabetesna kardiomiopatija, definicija i uzroci

Dijabetes mellitus je jedan od vodećih uzroka kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (1) čija učestalost ubrzano raste, pa se procenjuje da će se broj odraslih sa dijabetesom povećati sa 135 miliona u 1995 na 300 miliona do 2025.

Brojni su dokazi da su pacijenti sa dijabetesom pod visokim rizikom za više kardiovaskularnih bolesti: koronarna bolest srca, moždani udar, periferna arterijska bolest, kardiomiopatija, srčana insuficijencija (2, 3). Diabetes mellitus povećava rizik od srčane insuficijencije nezavisno od bolesti koronarnih arterija i mnogi vjeruju da dijabetes dovodi do kardiomiopatije.

Pre više od 30 godina Rubler i saradnici su opisali četiri osobe sa šećernom bolešću koje pate od insuficijencije srca, a koje su imale normalne koronarne arteije i nijednu drugu bolest, koja je mogla biti uzrok insuficijencije srca. Druge studije su pokazale da povećan rizik za razvoj insuficijencije srca i dalje postoji kod dijabetičara i nakon regulisanja krvnog pritiska, telesne težine, holesterola i bolesti koronarnih arterija (Kannel i McGee, 1979; Ho i saradnici 1993). To je dovelo do uvođenja pojma „dijabetesna kardiomiopatija“, koja je definisana kao ventrikularna disfunkcija kod dijabetičara u odsustvu koronarne bolesti i hipertenzije (Regan i saradnici., 1977; Fein, 1990). Patogeneza dijabetesne kardiomiopatije je multifaktorijalna. Nekoliko hipoteza je predloženo, uključujući autonomnu disfunkciju, metaboličke poremećaje, abnormalnosti jonske homeostaze sa porastom intracelularne koncentracije kalcijuma, promenu u strukturalnim proteinima, intersticijsku i perivaskularnu fibrozu i strukturne i funkcionalne promene malih koronarnih krvnih sudova sa većim zadebljanjem kapilarne bazalne membrane i formiranjem mikroaneurizama u malim kapilarnim krvnim sudovima (4). Kontinuirana hiperglikemija takođe može povećati glikozilizaciju intersticijskih proteina, kao što je kolagen, što uzrokuje miokardnu krutost i umanjenu kontraktilnost (5,6). Smatra se da ima više mehanizama koji učestvuju u smanjenju kontraktilnosti miokarda u dijabetesu (7-9), a to su:

1. poremećaj homeostaze kalcijuma,
2. pojačana aktivacija renin-angiotenzin sistema,
3. povećanje oksidativnog stresa,

4. metaboličke promene u smislu smanjenja metabolizma glukoze i laktata i pojačanog metabolizma masnih kiselina sa akumulacijom lipida u miokardijumu i ispoljavanja lipotoksičnosti i
5. mitohondrijalna disfunkcija.

Prema molekularnoj teoriji dijabetesne kardiomiopatije hiperglikemija je glavni patogenetski faktor koji izaziva abnormalnosti na nivou miocita što kao rezultat ima strukturne i funkcionalne abnormalnosti miokarda (10). U dijabetesnoj kardiomiopatiji patogenetski procesi mogu dovesti do dilatacije ili hipertrofije miokarda, kao i smanjene dijastolne i sistolne funkcije, nezavisno od koegzistencije ishemijske bolesti srca ili hipertenzije. Dijabetesna kardiomiopatija može dugo biti u subkliničkoj formi pre pojave kliničkih simptoma i znakova (11).

## **1.2 Uloga ehokardiografije u dijagnostici dijabetesne kardiomiopatije**

Dijabetesna kardiomiopatija je čest, ali često neprepoznat patološki proces, koji je već prisutan u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom tipa 2 (12). Rano otkrivanje dijabetesne bolesti srca je važno za pravovremenu prevenciju razvoja srčane insuficijencije, u čemu je ehokardiografija od neprocenjivog značaja.

### **1.2.1. Ehokardiografska procena strukturnih promena leve komore**

Hipertrofija leve komore, kao loš prognostički znak i nezavisni faktor rizika za neželjene kardijalne događaje, često je prisutna u normotenzivnih bolesnika sa dijabetesom tip 2 (DM tip2) (13), što se na osnovu rezultata ranijih istraživanja smatra posledicom hiperglikemije i hiperinsulinemije, koje predstavljaju nezavisni faktor rizika za hipertrofiju leve komore kod normotenzivnih i hipertenzivnih bolesnika sa DM (14, 15). U ranijim istraživanjima hipertrofija je bila prisutna u 30% pa čak i u 45% bolesnika sa DM tip 2, nezavisno od krvnog pritiska i upotrebe antihipertenzivnih lekova (13, 16). Naime, u Framingamskoj studiji pokazana je asocijacija između DM i porasta debljine zida i mase leve komore nezavisno od konvencionalnih faktora rizika kod žena, ali ne i kod muškaraca (17). Međutim Devero i saradnici su u svom istraživanju pokazali da nije bilo značajne razlike

između muškaraca i žena u veličini dijabetesom uslovljenih abnormalnosti u strukturi leve komore, nezavisno od indeksa telesne mase i arterijskog krvnog pritiska (18).

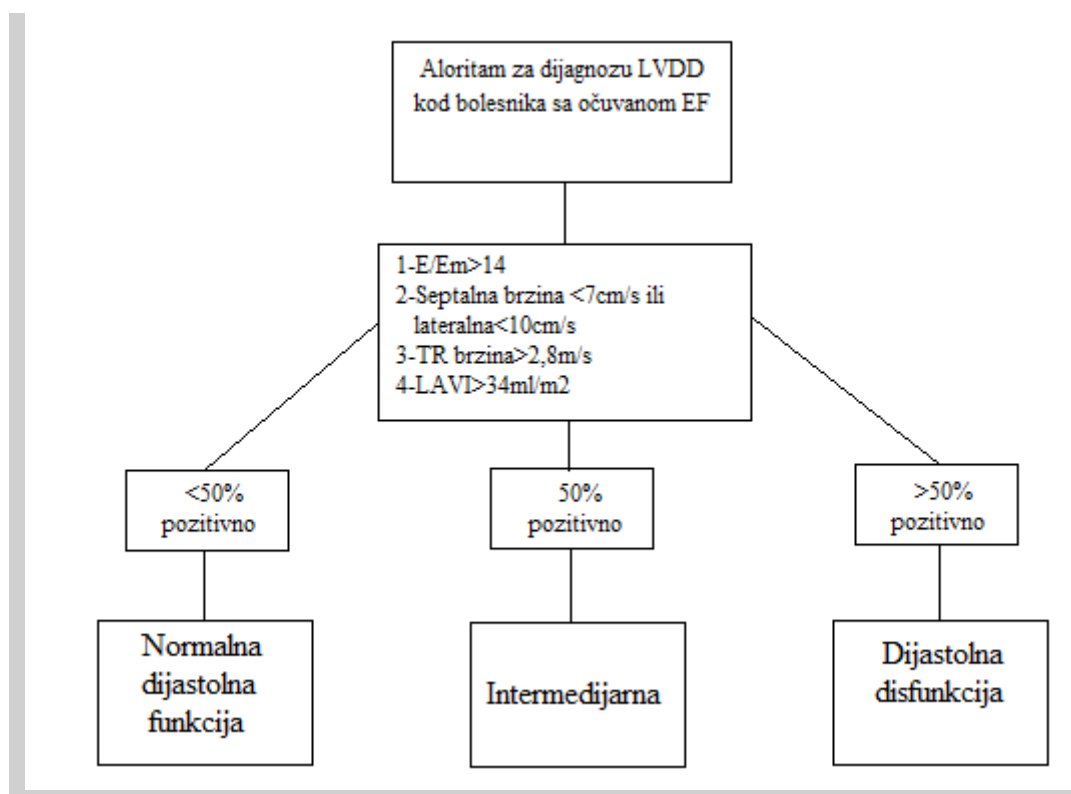
Ehokardiografska procena mase leve komore pruža prognostičke informacije pored onih koje se mogu dobiti evaluacijom tradicionalnih faktora rizika (19) i u tu svrhu koriste se standardni parametri M-mod i 2D ehokardiografije.

### **1.2.2. Ehokardiografska procena funkcionalnih promena leve komore**

Prevalenca subkliničke disfunkcije leve komore (LVD) u bolesnika sa Diabetes mellitus-om tip 2 (DM tip 2) varira od 25% do 60% u različitim studijama (20-22). Obe subkliničke disfunkcije, i sistolna i dijastolna, su opisane u ranoj fazi dijabetesne kardiomiopatije (23-25). Važno je da su nedavne studije pokazale da subklinička LVD napreduje tokom 5 godina u bolesnika sa DM tip 2 uprkos poboljšanju kontrole glikemije (26), čime se tumači pojava novonastale srčane insuficijencije kod ovih bolesnika (27).

Dijabetičari sa normalnom ejakcionom frakcijom često imaju dijastolnu disfunkciju (28, 29). Međutim, poznato je da ejakciona frakcija leve komore nije senzitivni marker za detekciju subkliničke sistone disfunkcije leve komore (30), već da u dijagnostici veliki značaj imaju novije ehokardiografske tehnike.

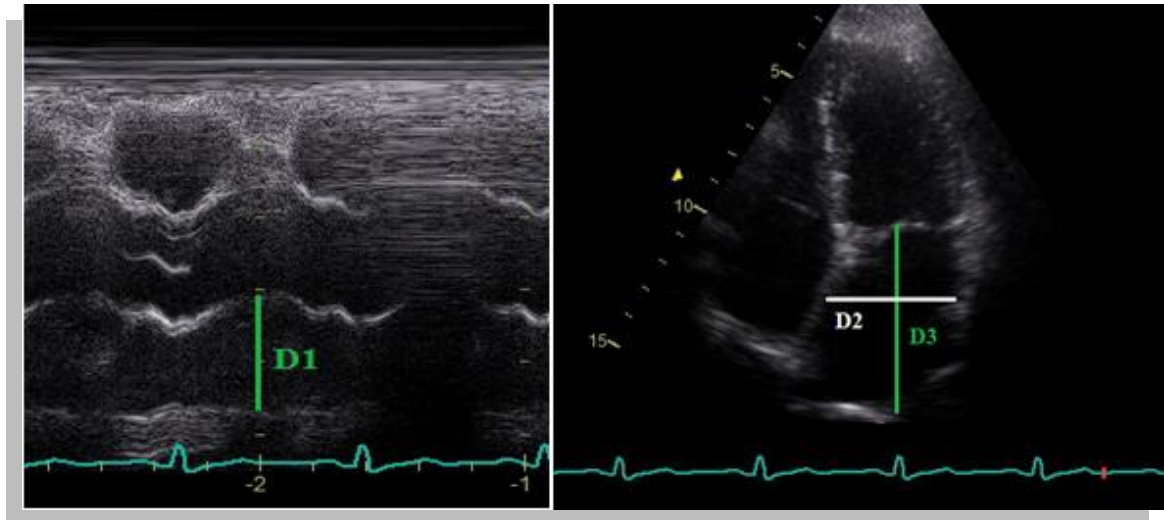
Dijastolna disfunkcija leve komore (LVDD) se može javiti kao prvi stadijum dijabetesne kardiomiopatije (30). Čak i mladi bolesnici sa dijabetesom pate od dijastolne disfunkcije, dok je sistolna funkcija normalna (31). U brojnim ranijim studijama pokušano je da se utvrdi prevalenca LVDD u asimptomatskih dijabetičara sa DM tip 2 srednjeg životnog doba (32-34) u kojima je ta prevalenca podcenjena jer nije korišćen tkivni Doppler i nisu identifikovani oni sa LVDD po tipu pseudonormalizacije, kojih je u studiji Poulsena i saradnika bilo čak 18% (35). U više studija je pokazano da postoji važna povezanost između srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom (HFPEF) i Diabetes mellitus-a tip 2 (36, 37), gde je učestalost abnormalne dijastolne funkcije uočena u 43% do 75% bolesnika (38-40). Osim toga, neke studije su pokazale povećanu smrtnost u bolesnika sa HFPEF (41). Dijastolna funkcija leve komore se može oceniti neinvazivno primenom Doppler ehokardiografije, gde prema Evropskom konsenzusu iz 2007. godine za dijagnostikovanje HFNEF Doppler ehokardiografija ima središnje mesto (42). Prema važećim preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju i Evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing (ASE/EACVI) dat je algoritam za dijagnozu LVDD kod bolesnika sa očuvanom ejakcionom frakcijom (43) (Slika 1).



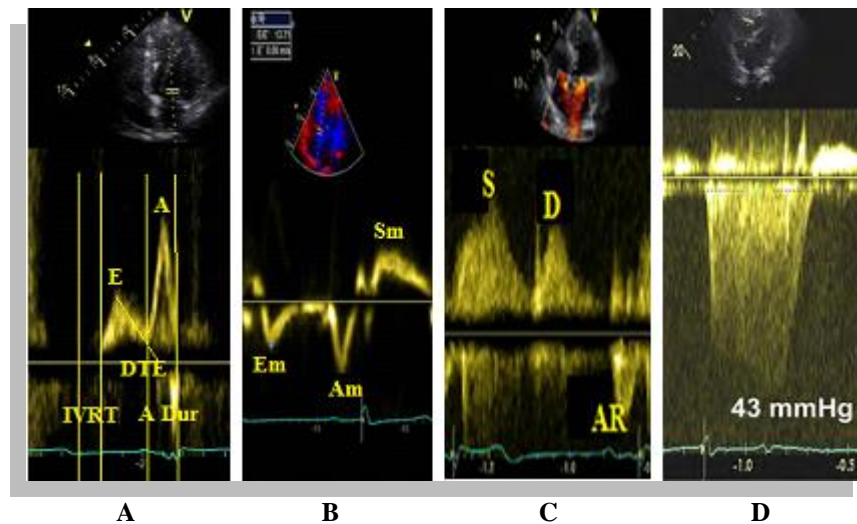
**Slika 1** Aloritam za dijagnozu dijastolne disfunkcije leve komore kod bolesnika sa normalnom ejectionom frakcijom; E/Em-odnos rane dijastolne transmitralne brzine i rane dijastolne tkivne brzine; TR –trikuspidna regurgitacija; LAVI- indeks volumena leve pretkomore

Konvencionalna ehokardiografija se tradicionalno koristi u kvantifikovanju sistolne funkcije leve komore merenjem ejectione frakcije i dijastolne funkcije kroz procenu modela dijastolnih brzina transmitralnog protoka (rane dijastolne brzine E i kasne dijastolne brzine A), njihovog odnosa (E/A) i vremena deceleracije rane dijastolne brzine (DT E). Poznato je da su E/A i DT E zavisni od uslova preopterećenja, relaksacije i komplijanse leve komore i da se ovim parametrima ne može diferencirati normalna dijastolna funkcija od dijastolne disfunkcije po tipu pseudonormalizacije bez Valsava manevra. Prema tome, sadašnje preporuke uključuju takođe i metodu tkivnog Doppler-a, pre svega parametre kao što su rana tkivna dijastolna brzina (Em) i indeks E/Em, koji predstavlja odnos rane transmitralne dijastolne brzine i rane tkivne dijastolne brzine, poznati marker relaksacije leve komore i pritiska punjenja (44-46).

U skladu sa ASE/EACVI preporukama dat je i prikaz dvodimenzionalnih (Slika 2) i Doppler ehokardiografskih parametara za procenu LVDD (Slika 3).



**Slika 2** Ehokardiografska procena indeksa volumena leve prekomore,  $LAVI=(D1xD2xD3x0,523)/BSA$ , BSA- površina tela



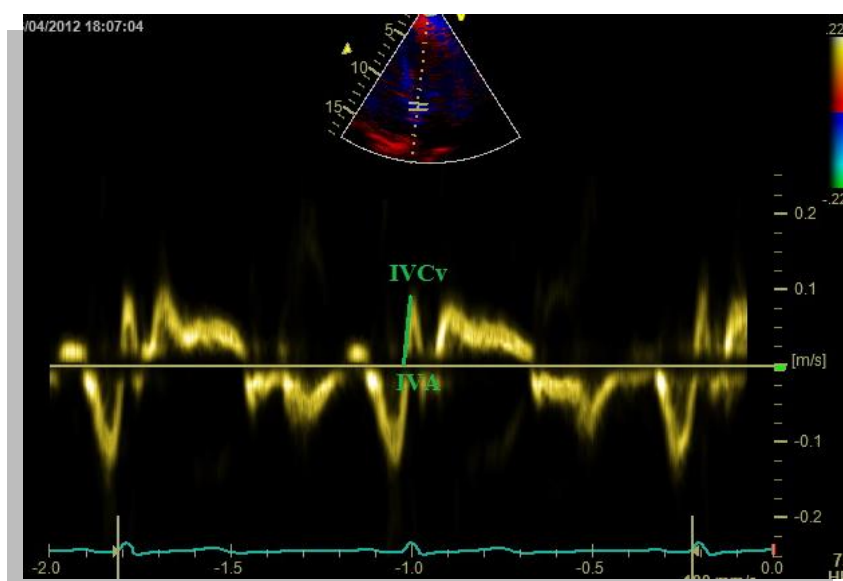
**Slika 3** Doppler ehokardiografski parametri za procenu LVDD, **A) Mitralni protok**, E-maksimalna rana dijastolna brzina, A-maksimalna kasna dijastolna brzina, A Dur-trajanje talasa kasne dijastolne brzine, DTE-vreme deceleracije rane dijastolne brzine, IVRT- vreme izovolumetrijske relaksacije, koje prema ASE/EACVI preporukama spada u sekundarna preporučena merenja, **B) Tkivni Doppler na nivou medijalnog anulusa**, Em-rana tkivna dijastolna brzina, Am-kasna tkivna dijastolna brzina, Sm-sistolna brzina, E/Em-odnos dve dijastolne brzine, koji predstavlja neinvazivnu meru pritiska punjenja leve komore, **C) Protok u pulmonalnim venama**, S-sistolni, D-dijastolni, AR-reverzni protok, **D) Brzina trikuspidne regurgitacije**

U velikom broju studija je dokazano da je dijastolna disfunkcija najranija funkcionalna promena, koja se javlja u bolesnika sa dijabetesnom kardiomiopatijom (47-50), a takođe je utvrđeno da je i važan prognostički parametar (48). S druge strane, longitudinalna miokardna depresija sistolne funkcije identifikovana je u bolesnika sa DM i sa očuvanom LVEF, bez

prepoznatljivog oboljenja koronarnih arterija ili srčane insuficijencije (51-56). Osim toga, nedavna istraživanja su pokazala da se longitudinalna sistolna disfunkcija, pre nego dijastolna disfunkcija leve komore, treba smatrati prvim markerom prekliničke forme dijabetesne kardiomiopatije u bolesnika sa očuvanom ejekcionom frakcijom i bez prisutne srčane insuficijencije (55, 57).

Subklinička sistolna disfunkcija leve komore se može identifikovati kao smanjenje longitudinalne funkcije miokarda, posebno subendokardijalnih vlakana, koja imaju uzdužnu orijentaciju (58-60). Longitudinalna funkcija leve komore može biti procenjena tkivnim Doppler-om (61). Naime, pokazano je da je sistolna miokardna brzina merena u nivou lateralnog mitralnog anulusa u korelaciji sa ejekcionom frakcijom leve komore (61). Međutim, poznato je da ejekciona frakcija leve komore nije senzitivni marker za detekciju subkliničke sistolne disfunkcije leve komore (62). Osim toga, sistolne varijable kao što je ejekciona frakcija ne koreliraju sa wedge pritiskom u plućnim kapilarima (PCWP), jer su dobijene u toku ejekcione sistolne faze zavisne od opterećenja.

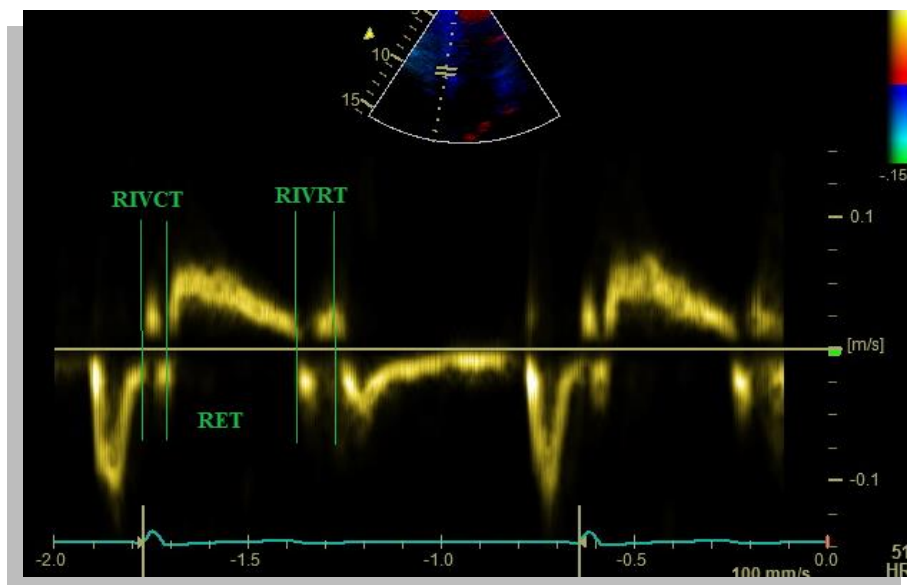
Sobzirom da je izovolumetrijska faza nezavisna od opterećenja tkivni Doppler parametri mereni u toku te faze, kao što su brzina izovolumetrijske kontrakcije (IVCv) i akceleracija (IVA), predloženi su kao parametri sistolne funkcije leve komore (Slika 4), potvrđeni u proceni miokardne kontraktilnosti obe komore (63-68). IVA može biti prediktor PCWP kod bolesnika sa redukovanom ejekcionom frakcijom i alternativa indeksu E/Em kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, kao i kod onih kod kojih je E/Em između 8 i 15 (69).



**Slika 4** Brzina izovolumetrijske kontrakcije (IVCv) i akceleracija tokom izovolumetrijske kontrakcije (IVA)



Jednostavan indeks u proceni rane faze dijabetesne kardiomiopatije je i tkivni indeks miokardne performanse (tMPI), kao indeks globalne funkcije leve komore (Slika 5), koji ima i ulogu u predikciji neželjenih kardiovaskularnih događaja (70-72). Indeks se izvodi iz regionalnih vremena izovolumetrijske kontrakcije i relaksacije i ukupnog regionalnog ejectionnog vremena procenjenih tehnikom tkivnog Doppler-a na nivou mitralnog anulusa.

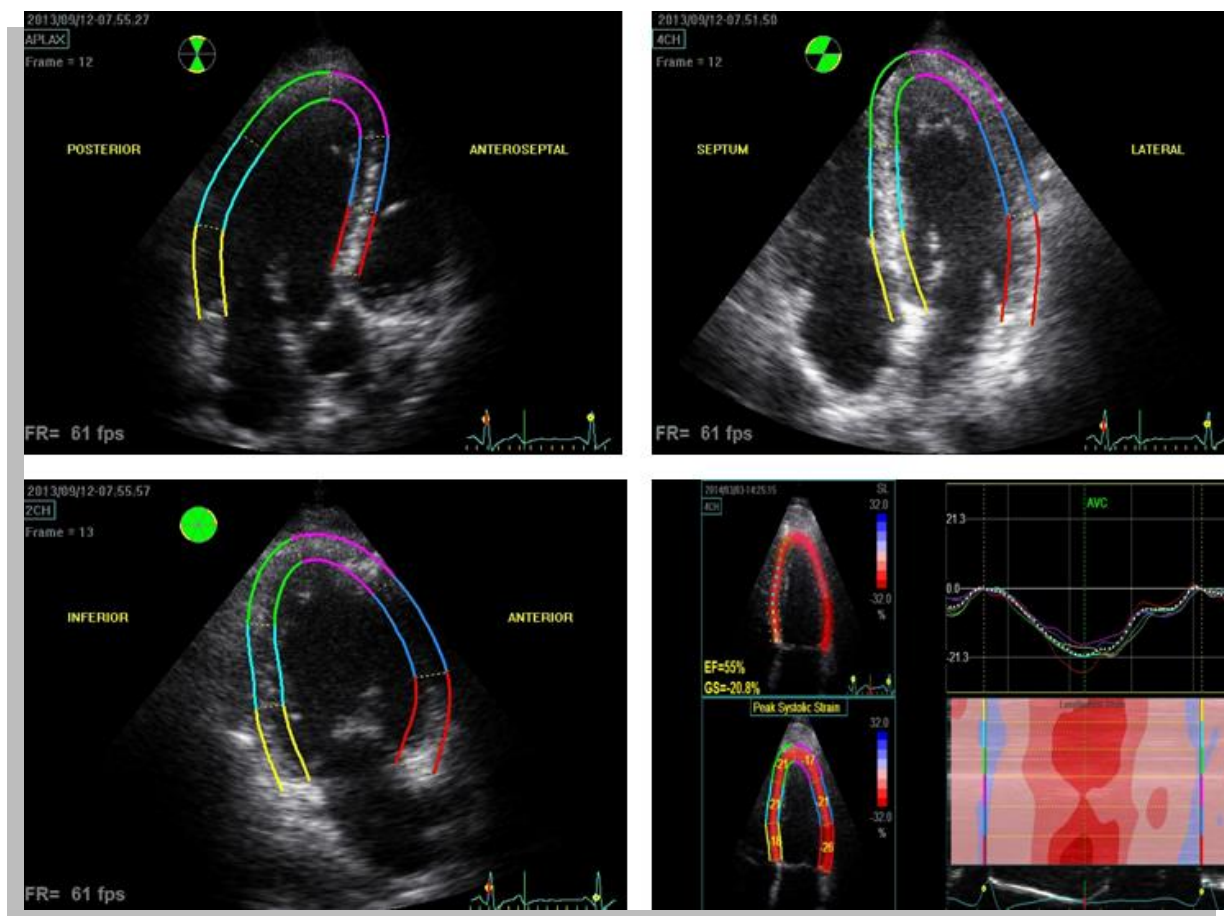


Slika 5 Tkivni Doppler indeks miokardne performanse;  $tMPI=(RIVRT+RIVCT)/RET$

Savremeniji način procene sistolne longitudinalne funkcije leve komore je zasnovan na proceni mehaničkog rada miokarda tehnikom praćenja pojedinačnih tačaka miokarda, odnosno tehnikom speckle tracking-a. Dvodimenzionalna speckle tracking ehokardiografija prevazilazi neka od ograničenja tkivnog Doppler-a (73, 74) pružajući mogućnost od ugla nezavisne kvantifikacije miokardne tkivne deformacije (strain), koja se izražava u procentima.

Dvodimenzionalna speckle tracking analiza izvodi se korišćenjem polu-automatskog algoritma za trasiranje miokarda leve komore tokom srčanog ciklusa. Površina endokarda se ručno trasira u sva tri apikalna preseka na kraju sistole, tako da cela debljina miokarda bude uključena. Nakon pažljive vizuelne inspekcije adekvatnosti trasiranja, koriguje se region od interesa u svim slučajevima nezadovoljavajućeg praćenja. Softver zatim deli svaki zid komore u tri segmenta i kreira krivu longitudinalnog strain-a sa numeričkim vrednostima parametara deformacije za svih 18 segmenata. Vrednosti maksimalnog sistolnog (peak systolic) longitudinalnog strain-a procenjuju su za svaki segment i globalni longitudinalni strain (GLS),

kao pouzdan parametar ukupne sistolne aktivnosti miokarda leve komore, se izračunava kao srednja vrednost svih segmenata (75) (Slika 6).



**Slika 6 Procena globalnog longitudinalnog strain-a (GLS) primenom tehnike 2D speckle tracking-a, gde je globalni longitudinalni strain procenjen kao srednja vrednost u tri apikalna preseka (apikalna duga osa, četiri i dve šupljine)**

Dvodimenzionalna speckle tracking ehokardiografija je pokazala da bolesnici sa tipom 2 dijabetesa bez kardijalnih komplikacija i sa očuvanom ejectionom frkcijom mogu imati subkliničku sistolnu, a ne samo dijastolnu disfunkciju (51, 52), kao i blagu progresiju subkliničke disfunkcije leve komore tokom vremena (76).

U savremenoj literaturi do sada su objavljeni rezultati nekoliko studija koje su se bavile prognostičkim značajem GLS (77, 78). U bolesnika sa srčanom insuficijijom smanjenje longitudinalnog strain-a  $>-9\%$  bilo je povezano sa kardiovaskularnim događajima, a osim toga GLS je bio superiorniji od ejectione frakcije leve komore u predikciji neželjenog ishoda (79).

### **1.3. Profil krvnog pritiska kod dijabetičara-značaj 24h monitoringa**

Ambulatornim praćenjem krvnog pritiska (ABPM) kod dijabetičara uočena je povezanost kardiovaskularne autonomne neuropatije i profila krvnog pritiska. Iako je od ranije poznato da su kod zdravih osoba vrednosti krvnog pritiska tokom noći niže, ipak su tek 1988.godine O'Brien i saradnici arbitrarno postavili granicu koja iznosi 10%. Naime, oni su prvi pokazali da bolesnici kod kojih tokom noći dolazi do pada krvnog pritiska za manje od 10% (non-dipper) imaju veći rizik od nastanka cerebrovaskularnog insulta za razliku od onih kod kojih postoji pad krvnog pritiska veći od 10% (dipper)(80). Pre nekoliko godina pojavila se dopuna postojeće podele, pa je tako među non-dipperima izdvojena podgrupa inverznih dippera kod kojih ne samo da ne dolazi do pada pritiska tokom noći, već naprotiv dolazi do njegovog skoka. Sa druge strane, među dipperima je izdvojena podgrupa u kojoj dolazi do velikog pada pritiska tokom noći, za više od 20%, ti ispitanici su nazvani ekstremni dipperi.

Ambulatornim praćenjem krvnog pritiska (ABPM) kod dijabetičara gotovo trećina navodno normotenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 je imalo maskiranu hipertenziju, tačnije non-dipping profil ABPM, što predstavlja rani znak autonomne neuropatije, odnosno posledicu noćne ekscitacije simpatikusa (81). Pokazano je da nondipperri nose visok rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (82).

## 2.0. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu detaljnog razmatranja problematike dijabetesa tip 2, radna hipoteza ove studije je bila da su asimptomatski bolesnici sa dijabetesom tip 2, koji imaju dijastolnu disfunkciju udruženu sa subkličnom longitudinalnom sistolnom disfunkcijom i procentualnim padom krvnog pritiska u toku noći manjim od 10%, odnosno sa non-dipping profilom krvnog pritiska u većem riziku za pojavu neželjenih kardijalnih događaja.

Shodno tome, konkretni **ciljevi studije** bili su:

1. Proceniti ulogu tkivnog Dopplera, parametara miokardne deformacije i profila 24h arterijskog krvnog pritiska kod asimptomatskih bolesnika sa Diabetes mellitus-om tip 2 u ranom otkrivanju dijabetesne kardiomiopatije,
2. Proceniti prognostički značaj tkivnog Dopplera, parametara miokardne deformacije i noćnog pada krvnog pritiska koji je manji od 10% (non-dipping profil krvnog pritiska) za pojavu neželjenih kardijalnih događaja tokom trogodišnjeg praćenja bolesnika sa Diabetes mellitus-om tip 2.

### **3.0. MATERIJAL I METODE**

#### **3.1. Populacija bolesnika i kontrolne grupe, antropometrijska i laboratorijska merenja**

Ova doktorska disertacija je bila prospektivna, kohortna, a u istraživanje je bio uključen 121 dijabetičar, sa trajanjem DM tip 2 najmanje 5 godina i grupa od 41 zdravih, po starosti i polu uporedivih ispitanika.

Svi dijabetičari uključeni u istraživanje bili su asimptomatski, bez bilo kakvih kardiovaskularnih tegoba, što je potvrđeno Rose upitnikom za bol u grudima (83), bez kliničkih manifestacija dijabetesnih komplikacija i sa očuvanom ejakcionom frakcijom, a što je utvrđeno na osnovu kliničkog pregleda, elektrokardiograma i ehokardiograma.

Svim ispitanicima uključenim u studiju uzete su antropometrijske mere (visina, težina) na osnovu kojih je izračunata površina tela (body surface area-BSA) i indeks telesne mase (BMI). Telesna površina je izračunata primenom Mosteller-ove formule,  $BSA (m^2) = ([visina(cm) \times težina(kg)] / 3600)^{1/2}$ , dok je indeks telesne mase (BMI) bio izračunat prema formuli  $BMI(kg/m^2) = \text{telesna težina (kg)} / \text{telesna visina (m)}^2$ .

Svm ispitanicima su urađene i laboratorijske analize sa laboratoriskim parametrima dijabetesne kontrole i metaboličkog statusa: glikemija, glikolizirani hemoglobin (HbA1c), ukupni holesterol, lipoprotein visoke gustine (HDL), lipoprotein niske gustine (LDL), urea, kreatinin, mokraćna kiselina, mikroalbuminuria.

Biohemijski parametri su određeni na biohemijskom analizatoru Architect c16000 proizvođača Abbott, originalnim reagensima, sledećim metodama: Glukoza – heksokinaza/ G-6-PDH, HbA1c – enzimski, Holesterol – enzimski, HDL holesterol – akcelerator selektivni deterđent, Trigliceridi – glicerol fosfat oksidaza, LDL holesterol – izračunat Fridvaldovom formulom, Urea – ureaza, Kreatinin – alkalni pikrat kinetički, Mokraćna kiselina – urikaza i Mikroalbumin u urinu – imunoturbidimetrijski.

## 3.2 Ehokardiografska evaluacija ispitanika

Ehokardiografija je rađena na aparatu Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway), korišćena je siva skala i vremenska rezolucija (frame rate) od 50-70 frame/s. Snimano je pet konsektivnih srčanih ciklusa, koji su zatim digitalno memorisani za buduću off-line analizu na EchoPac radnoj stanici (GE Vingmed).

### 3.2.1. M-mod i 2D ehokardiografska merenja

Ehokardiografski su mereni:

- ⊗ Dijametar leve pretkomore (LA) i indeks njenog volumena (LAVI), gde je volumen leve pretkomore izračunat po formuli koja uključuje tri dijametra leve pretkomore, postero-lateralni dijametar u parasternalnoj dugoj osi i dva ortogonalna dijametra u preseku četiri šupljine,  $D1 \times D2 \times D3 \times 0,523$  i indeksiran površinom tela (BSA).
- ⊗ Dijametri leve komore na kraju dijastole i na kraju sistole, mereni su M-mod tehnikom u parasternalnoj dugoj osi, u nivou izlaznog trakta i indeksirani površinom tela (LV EDDI, LV ESDI),
- ⊗ Volumeni leve komor na kraju dijastole i na kraju sistole određivani su pomoću dvostrukog Simpsonskog metoda diskova i takođe su indeksirani površinom tela (LV EDVI, LV ESVI). Načelo na kome počiva modifikovana Simpson metoda je da se ukupni volumen LV računa iz zbrajanja snopa eliptičnih diskova. Praćenjem endokardijalne granice leve komore u apikalnom preseku 4 šupljine softver automatski daje volumene šupljine, kao i ejectionu frakciju (EF).
- ⊗ Relativna debljina zida (RWT), izračunata kao dvostruki količnik debljine slobodnog zida leve komore i njenog dijametra na kraju dijastole ( $2 \times \text{PWT} / \text{LV EDD}$ )

- ⊗ Indeks mase leve komore (LVMI), gde je masa leve komore izračunata preko formule preporučene od Američkog društva za ehokardiografiju (ASE):  $LVmass(ASE)=0.8 \cdot (1.04 \cdot ([LVIDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVIDD]^3)) + 0,6$  g i indeksirana površinom tela.

### 3.2.2. Merenja tehnikom konvencionalnog i tkivnog Doppler-a

Analiza transmitralnih protoka je vršena u apikalnom preseku četiri šupljine postavljanjem dvomilimetarskog zapreminskog uzorka pulsno Dopplera iznad vrhova otvorenih mitralnih kuspisa tokom dijastole.

Od Doppler parametara mitralnog protoka mereni su:

- ⊗ Brzine protoka u ranoj i kasnoj dijastoli i njihov odnos (E, A, E/A),
- ⊗ Deceleraciono vreme rane dijastolne brzine protoka (DTE) i
- ⊗ Vreme izovolumetrijske relaksacije (IVRT), vreme od zatvaranja aortne do otvaranja mitralne valvule. Ova faza dijastole se karakteriše relaksacijom komorske muskulature i padom pritiska u njoj, spuštanjem baze srca i povećavanjem pretkomora..

Metoda pulsno tkivno Doppler-a (TDI) koristi se za merenje maksimalnih miokardnih brzina, posebno pogodna za merenja ventrikularnih pokreta u dužoj osi, jer su uzdužno orjentisana subendokardna vlakna paralelna sa ultrazvučnim zracima u apikalnom preseku. U toku srčanog ciklusa apeks ostaje relativno nepomičan, tako da se smatra da su pokreti mitralnog anulusa dobra surogat mera ukupne longitudinalne kontraktilnosti i relaksacije leve komore.

Za merenje longitudinalnih miokardnih brzina zapreminski uzorak je postavljan uz mitralni anulus u preseku 4 šupljine.

Metodom tkivno Doppler-a u nivou medijalnog mitralnog anulusa mereni su:

- ⊗ Rana i kasna dijastolna brzina (Em, Am),
- ⊗ Sistolna brzina (Sm),
- ⊗ Indeks E/Em, koji predstavlja odnos rane dijastolne transmitralne brzine i rane dijastolne tkivne brzine,
- ⊗ Brzina izovolumetrijske kontrakcije (IVCv), odnosno brzina talasa koji se registruje tehnikom tkivno Doppler-a u periodu izovolumetrijske

kontrakcije, tačnije u periodu od zatvaranja mitralne do otvaranja aortne valvule. Sva merenja u toku izovolumetrijske kontrakcije rađena su samo na pozitivnom talasu.

- ⊗ Vreme akceleracije brzine IVCv,
- ⊗ Akceleracija tokom izovolumetrijske kontrakcije (IVA). Akceleracija miokarda tokom izovolumetrijske kontrakcije izmerena je kao izovolumetrijska brzina podeljena sa vremenskim intervalom, koji je definisan kao vreme u milisekundama od bazalne linije do maksimalne tačke talasa brzine izovolumetrijske kontrakcije..
- ⊗ Tkivni Doppler indeks miokardne performanse, izračunat preko regionalnih vremena upotrebom formule  $tMPI = (RIVRT + RIVCT) / RET$ , kao mera globalne funkcije leve komore, gde RIVRT predstavlja regionalno vreme izovolumetrijske relaksacije, odnosno vreme od zatvaranja aortne do otvaranja mitralne valvule, RIVCT predstavlja regionalno vreme izovolumetrijske kontrakcije, a RET regionalno ejijsiono vreme.

### 3.2.3. Spackle tracking metoda

Globalni longitudinalni strain procenjivan je primenom tehnike 2D speckle tracking-a, gde je rađeno trasiranje u endsistoli u sva tri apikalna preseka, apikalna duga osa, četiri i dve šupljine. Nakon pažljive vizuelne inspekcije adekvatnosti trasiranja, rađena je korekcija u svim slučajevima nezadovoljavajućeg praćenja i ukoliko zadovoljavajuća korekcija trasiranja nije bila moguća ti ispitanici su isključeni iz studije. Analiza je rađena off-line, na EchoPac radnoj stanici (GE Vingmed).

Pacijenti su ispitani u levom bočnom položaju tokom mirnog i tihog disanja pri konstantnoj i stabilnoj frekvenci srčanog rada. Memorisana su najmanje tri uzastopna 2D ciklusa za kasniju offline analizu. Softver je zatim izračunavao maksimalni (peak) sialolni strain za svaki od 18 segmenata leve komore i prikazivao grafikon segmentnog strain-a za svaki apikalni presek i izračunavao globalni longitudinalni strejn, prikazujući ga kao krivu i u obliku bikovog oka (bull's eye format ).



### 3.3 Merenje krvnog pritiska i ambulatorni monitoring (ABPM)

Na prvom kliničkom pregledu svim ispitanicima je izmeren arterijski krvni pritisak živinim sfingomanometrom, u sedećem položaju i uzeta je srednja vrednost u dva merenja u razmaku od 15min.

Svim ispitanicima je urađen ambulatorni monitoring krvnog pritiska na aparatu marke Mediteck, koji je programiran da u toku dana meri pritisak na 15 min, a u toku noći na 30 min. Monitoring krvnog pritiska je smatran uspešnim samo ukoliko je više od 70% svih merenja bilo uspešno, a u skladu sa preporukama Evropskog udruženja za arterijsku hipertenziju (84, 85), u suprotnom je bio ponavljan. Svi ispitanici su morali da vode detaljan dnevnik aktivnosti i naročito budnog stanja u toku noći i posebno noćnog ustajanja iz bilo kog razloga. Na osnovu dnevnika aktivnosti noćni pritisak je definisan kao prosečna vrednost pritiska u periodu od odlaska pacijenta u krevet do njegovog buđenja, a dnevni kao prosečan pritisak meren tokom ostatka dana.

Za detekciju ispitanika sa noćnim padom krvnog pritiska manjim od 10% (non-dipper profil) korišćena je preporučena formula  $Dip=(1- SBP_{\text{sleeping}}/SBP_{\text{waking}}) \times 100\%$ .

### 3.4 Praćenje pojave neželjenih kardijalnih događaja

Svi ispitanici su praćeni tokom perioda od tri godine i praćena je pojava nekog od neželjenih kardijalnih događaja:

- ☼ infarkt miokarda,
- ☼ koronarna revaskularizacija,
- ☼ stabilna ili nestabilna novonastala angina i
- ☼ srčana insuficijencija.

### 3.5 Statistička analiza podataka

Dobijeni podaci su obrađeni i prikazani na tabelama i grafikonima uz propratnu diskusiju istih, a u zavisnosti od prirode posmatrane varijable.

Deskripcija numeričkih obeležja je urađena klasičnim metodama opisne statistike i to aritmetičkom sredinom od srednjih vrednosti, a od mera varijabiliteta standardnom devijacijom.

Distribucija numeričkih varijabli u našem radu je proverena testom po Kolmogorov Smirnovu i testirana je normalna raspodela. Za varijable koje su zadovoljile ovaj kriterijum u daljoj analizi su korišćene parametarske metode.

Za poređenje bazalnih karakteristika i prosečnih vrednosti posmatranih obeležja primenjeni su Hi-kvadrat test i Studentov T test i Mann-Whitney test kao dopuna kod ograničenja. Za procenu značajnosti korelacije analiziranih parametara primenjena je metoda dvostruke parametarske (Pirsonove) korelacije.

Prediktivni značaj pojedinih varijabli određen je na osnovu metoda linearne regresije, a za analizu udaljenih kardijalnih događaja korišćene su Kaplan-Mayer-ove krive i log-rank test.

Za obradu podataka korišćen je standradni statistički program SPSS verzija 12 i u svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti je bio 0.05.

## 4.0. REZULTATI RADA

U studiju je uključeno ukupno 162 ispitanika prosečne starosne dobi od  $54 \pm 7,5$  godina (127 osoba muškog pola ili 78.4% i 35 osoba ženskog pola ili 21.6%), u dve grupe, grupa od 121 dijabetičara, sa Diabetes mellitusom tip 2 u prosečnom trajanju od  $10,7 \pm 3,1$  godina, bez bilo kakvih kardiovaskularnih tegoba i kontrolna grupa od 41 zdravih i po starosti i polu uporedivih ispitanika.

U tabeli 1 date su generalne karakteristike bolesnika po grupama, gde je nađena statistički značajna razlika u sistolnom i dijastolnom pritisku između grupa, ali u nivou značajnosti od 0,05, mada se pritisak kod dijabetičara takođe kretao u granicama normalnih vrednosti (110-140 mmHg za sistolini i 70-85mmHg za dijastolni krvni pritisak).

Tabela 1	Generalne karakteristike bolesnika		
	Grupe		
	Dijabetičari (AS $\pm$ SD)	Kontrolna grupa (AS $\pm$ SD)	p
<b>Godine starosti</b>	54,9 $\pm$ 7.3	52,6 $\pm$ 5.2	0,056
<b>SBP (mmHg)</b>	124.9 $\pm$ 7.6	121.6 $\pm$ 7.2	<b>0,016</b>
<b>DBP (mmHg)</b>	78.7 $\pm$ 4.0	77.0 $\pm$ 4.6	<b>0,021</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,9 $\pm$ 5,0	26,8 $\pm$ 3,8	0,201
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	29.7 $\pm$ 4.4	28.8 $\pm$ 5.1	<b>0,015</b>
<b>FR (bit/min)</b>	69.5 $\pm$ 9.6	68.4 $\pm$ 7.9	0,499
<b>Pušenje (%)</b>	65 (53,7%)	18 (43,9%)	0,285

SBP-sistolni krvni pritisak, DBP-dijastolni krvni pritisak, BSA-površina tela, BMI-indeks telesne mase, FR-frekvenca srčanog rada, AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija  
\* nivo značajnosti 0.05, \*\*nivo značajnosti 0.01

U tabeli 2 je prikazana učestalost naših bolesnika po polu u odnosu na grupe, gde nije nađena statistički značajna razlika ( $X^2=0,168$ ,  $p=0,190$ ).

Grupe		pol		Ukupno
		žene	muškarci	
Grupe	Dijabetičari	23 (19%)	98 (81%)	121
	Kontrolna grupa	12 (29%)	29 (71%)	41
Ukupno		35	127	162

U tabeli 3 prikazna je razlika u laboratorijskim parametrima metaboličkog statusa između grupa.

Grupe	Grupe		p
	Dijabetičari (AS ± SD)	Kontrolna grupa (AS ± SD)	
Glikemia (mmo/l)	10.0 ± 3.9	5.8 ± 1.7	<0.001
HbA1c (%)	8.2 ± 1.8	5.6 ± 1.1	<0.001
Ukupni holesterol (mmol/l)	6.4 ± 1.1	6.1 ± 1.0	NS
HDL (mmol/l)	1.20 ± 0.64	1.19 ± 0,49	NS
LDL (mmol/l)	4.2 ± 0.81	3.8 ± 1.16	0.008
Trigliceridi (mmol/l)	2.0 ± 1.12	1.9 ± 0.91	NS
Kreatinin (umol/l)	103.9 ± 32.0	95.2 ± 20.7	NS
Mokraćna kiselina (mmol/l)	0.376 ± 0,120	0.304 ± 0,089	0.004
Mikroalbuminuria (mg/d)	21.3 ± 26.3	9.18 ± 3,11	<0.001

AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija, HDL-lipoprotein visoke gustine, LDL-lipoprotein niske gustine, \* nivo značajnosti 0.05, \*\* nivo značajnosti 0.01

## 4.1 Poređenja standardnih ehokardiografskih parametara i indeksa leve pretkomore i komore

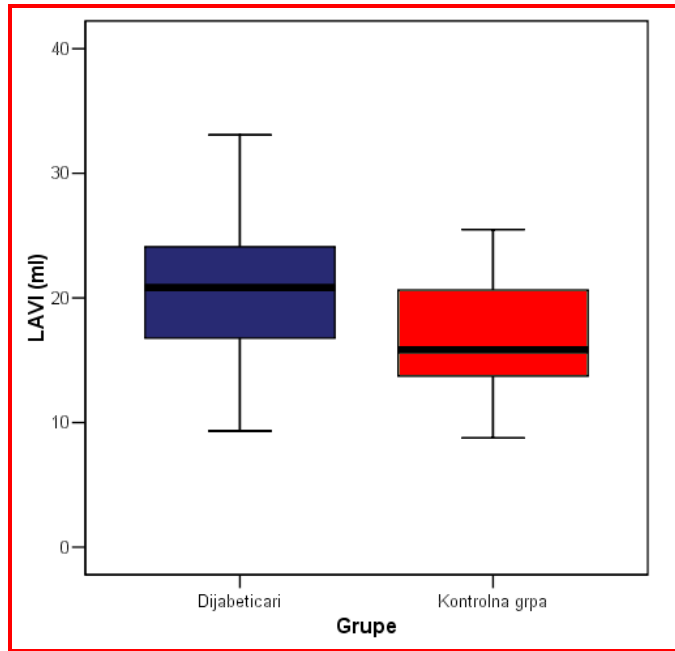
U tabeli 4. dat je prikaz ehokardiografskih parametara, koji su poređeni po grupama, a u cilju poređenja korišćen je t-test.

Nađena je statistički značajna razlika između grupa sa statistički značajno većim promerom i volumenom leve pretkomore (Grafikon 1), indeksima oba volumena leve komore, kao i indeksom mase leve komore (Grafikon 2) u grupi dijabetičara.

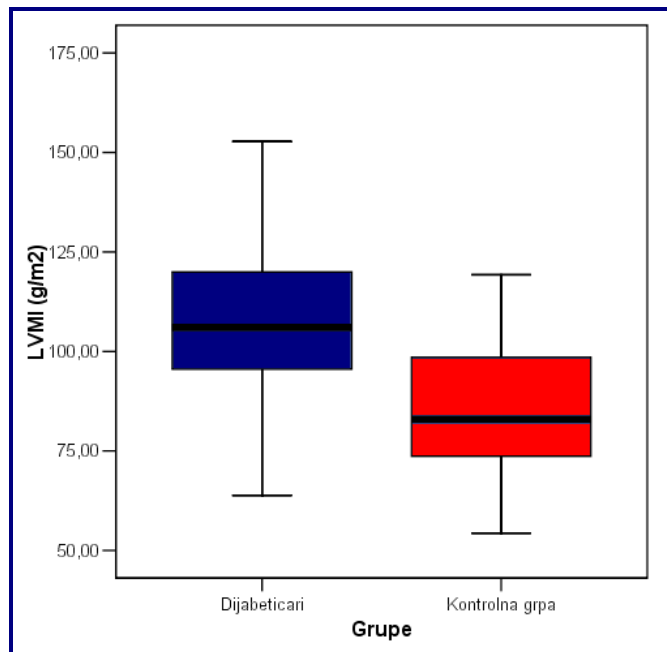
Tabela 4 Ehokardiografski parametri i indeksi leve pretkomore i komore			
	Grupe		P
	Dijabetičari	Kontrolna grupa	
	AS ± SD	AS ± SD	
<b>LA (cm)</b>	3,80 ± 0,42	3,43 ± 0,51	<b>&lt;0,001</b>
<b>LAVI (ml)</b>	20,7 ± 5,04	16,5 ± 4,35	<b>&lt;0,001</b>
<b>LV EDDI (cm/m<sup>2</sup>)</b>	2,67 ± 0,23	2,59 ± 0,22	0,081
<b>LV ESDI (cm/m<sup>2</sup>)</b>	1,81 ± 0,19	1,7 ± 0,16	0,163
<b>LV EDVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	71,3 ± 12,7	64,6 ± 12,4	<b>0,004</b>
<b>LV ESVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	27,8 ± 5,84	24,8 ± 5,4	<b>0,005</b>
<b>LV EF (%)</b>	61,5 ± 4,18	61,5 ± 5,25	0,997
<b>RWT (cm)</b>	0,39 ± 0,05	0,38 ± 0,07	0,352
<b>LVMI (g/m<sup>2</sup>)</b>	106,9 ± 19,8	85,1 ± 16,5	<b>&lt;0,001</b>

AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija, LA-dijametar leve pretkomore, LAVI-indeks volumena leve pretkomore, LV EDDI-indeks dijametara leve komore na kraju dijastole, LV ESDI-indeks dijametara leve komore na kraju sistole, LV EDVI-indeks volumena leve komore na kraju dijastole, LV ESVI-indeks volumena leve komore na kraju sistole, LV EF-ejekciona frakcija leve komore, RWT-relativna debljina zida, LVMI- indeks mase leve komore

\* nivo značajnosti 0.05, \* nivo značajnosti 0.01



**Grafikon 1** Razlika u indeksu volumena leve pretkomore (LAVI) između grupa



**Grafikon 2** Razlika u indeksu mase leve komore (LVMI) između grupa

## 4.2 Poređenja parametara transmitralnog Doppler-a po grupama

U tabeli 5 prikazani su parametri transmitralnog Doppler-a, koji su poređeni po grupama, a u cilju poređenja korišćen je student t-test.

Tabela 5 Parametari transmitralnog Doppler-a			
Grupe			
	Dijabetičari	Kontrolna grupa	
	AS ± SD	AS ± SD	p
<b>E (m/s)</b>	0,70 ± 0,15	0,74 ± 0,10	<b>0,05</b>
<b>A (m/s)</b>	0,74 ± 0,16	0,63 ± 0,17	<b>&lt;0,001</b>
<b>E/A</b>	0,98 ± 0,28	1,21 ± 0,25	<b>&lt;0,001</b>
<b>DTE (ms)</b>	202,3 ± 54,8	190,2 ± 44,9	0,206
<b>IVRT (ms)</b>	101,4 ± 26,5	95,4 ± 22,3	0,191

AS-aritmeticka sredina, SD-standardna devijacija, E-rana dijastolna brzina, A-kasna dijastolna brzina, DTE-vreme deceleracije rane dijastolne brzine, IVRT- vreme izovolumentrijske relaksacije  
 \* nivo značajnosti 0.05, \* nivo značajnosti 0.01

Nadjena je statistički značajna razlika između grupa za kasnu dijastolnu transmitralnu brzinu (A), sa statistički značajno višim vrednostima u grupi dijabetičara. Odnos rane i kasne dijastole brzine se takođe značajno statistički razlikovao (Tabela 5).

Za ranu dijastolnu transmitralnu brzinu (E) je postojalo ograničenje za primenu t-testa, pa je primenjen test sume rangova, koji je pokazao statistički značajnu razliku između grupa sa nivoom značajnosti od 0,05 ( $Z = -1,963$ ,  $p = 0,05$ ) i statistički značajno nižim vrednostima u grupi dijabetičara.

### 4.3 Poređenje parametara tkivnog Doppler-a po grupama

U tabeli 6 prikazani su parametri tkivnog Dopplera, koji su poređeni po grupama, a u cilju poređenja korišćen je t-test.

Tabela 6 Parametri i indeksi tkivnog Doppler-a			
Grupe			
	Dijabetičati	Kontrolna grupa	
	AS ± SD	AS ± SD	p
<b>Em (m/s)</b>	0,07 ± 0,02	0,10 ± 0,03	<b>&lt;0,001</b>
<b>Am (m/s)</b>	0,10 ± 0,02	0,09 ± 0,03	0,119
<b>Sm (m/s)</b>	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,02	<b>0,034</b>
<b>IVCv (m/s)</b>	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,03	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vreme akceleracije IVCv (ms)</b>	28,2 ± 10,7	35,3 ± 9,72	<b>&lt;0,001</b>
<b>IVA (m/s<sup>2</sup>)</b>	2,64 ± 0,87	2,43 ± 0,77	0,163
<b>E/Em</b>	10,4 ± 3,12	7,41 ± 1,78	<b>&lt;0,001</b>
<b>tMPI</b>	0,53 ± 0,13	0,47 ± 0,10	<b>0,009</b>

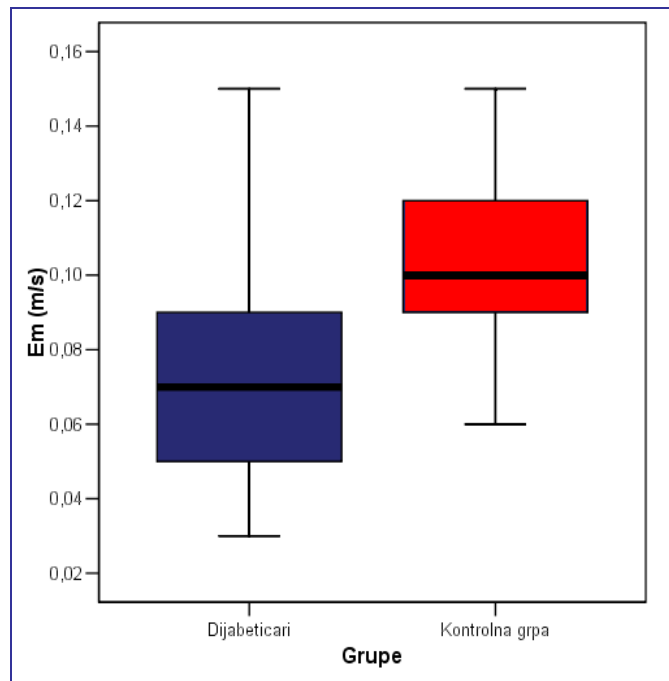
AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija, Em-rana dijastolna brzina, Am-kasna dijastolna brzina, Sm-sistolna brzina, IVCv-brzina izovolumetrijske kontrakcije, IVA-izovolumetrijska akceleracija, E/Em-odnos rane dijastolne transmitralne brzine i rane tkivne dijastolne brzine, tMPI- tkivni indeks miokardne performanse  
 \* nivo značajnosti 0.05, \* nivo značajnosti 0.01

U grupi dijabetičara nađene su statistički značajno niže vrednosti za ranu dijastolnu tkivnu brzinu (Em), brzinu izovolumetrijske kontrakcije (IVCv) i vreme akceleracije IVCv (Grafikoni 3-5) i značajno više vrednosti E/Em (Grafikon 6). Međutim E/Em>15 imalo je samo 11 bolesnika, što je 6,8% u odnosu na ukupan broj ispitanika, odnosno 9,1% u odnosu na ukupan broj dijabetičara.

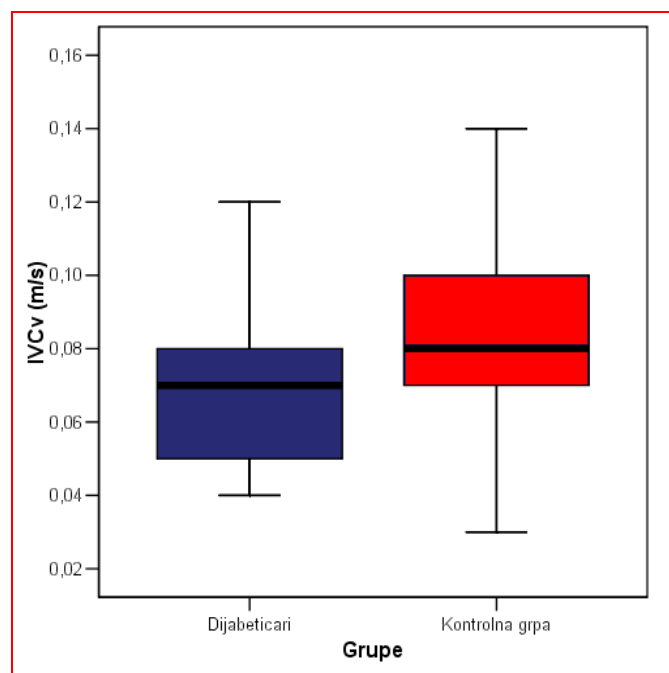
Za kasnu dijastolnu tkivnu brzinu (Am) postojalo je ograničenje za primenu t-testa, pa je primenjen test sume rangova, koji nije pokazao statistički značajnu razliku između grupa (Z= -1.558, p=0.119). Ograničenje za primenu t-testa je postojalo i za tkivni indeks miokardne performanse (tMPI) za koji je takođe primenjen test sume rangova, koji je pokazao



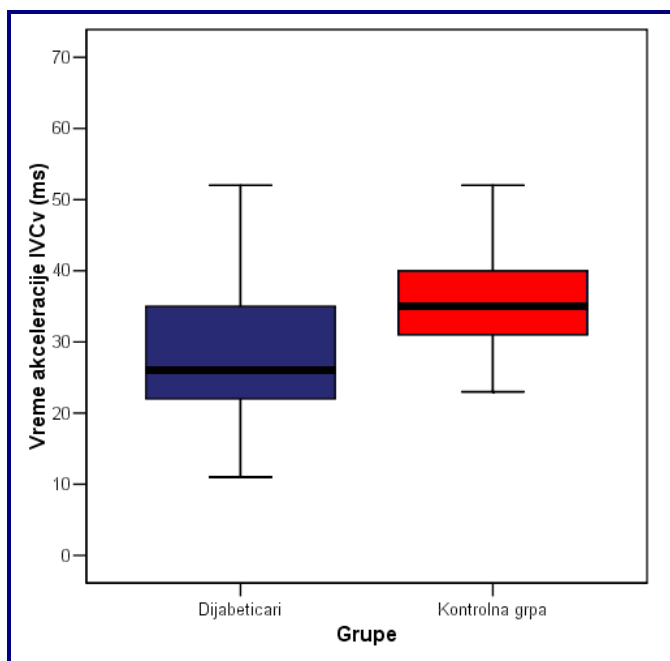
statistički visoko značajnu razliku između grupa, sa značajno višim vrednostima tMPI u grupi dijabetičara ( $Z = -2,618$ ,  $p = 0,009$ ), što je i grafički prikazano (Grafikon 7).



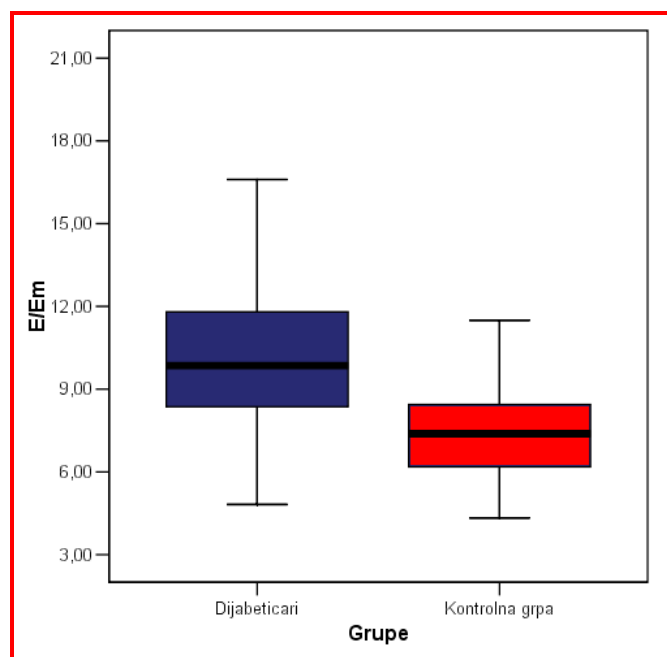
**Grafikon 3 Razlika u ranoj dijastolnoj tkivnoj brzini (Em) između grupa**



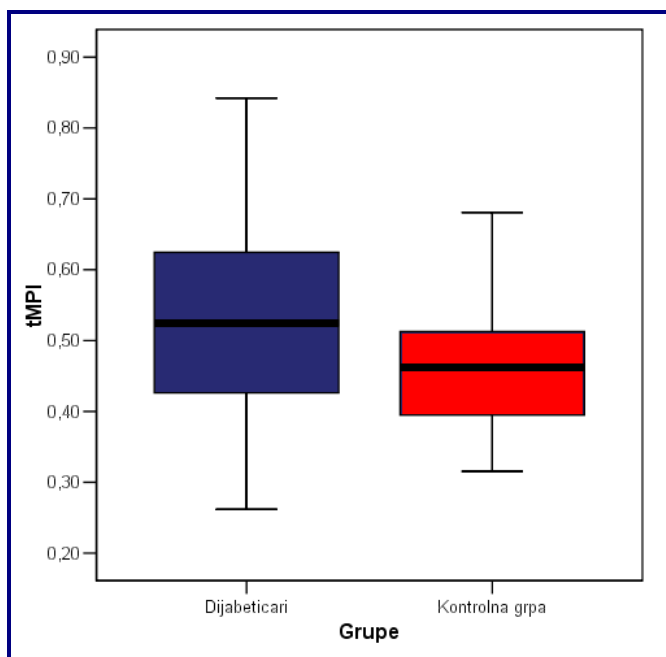
**Grafikon 4 Razlika u brzini izovolumetrijske kontrakcije (IVCv) između grupa**



**Grafikon 5** Razlika u vremenu akceleracije IVCv između grupa



**Grafikon 6** Razlika u E/Em između grupa



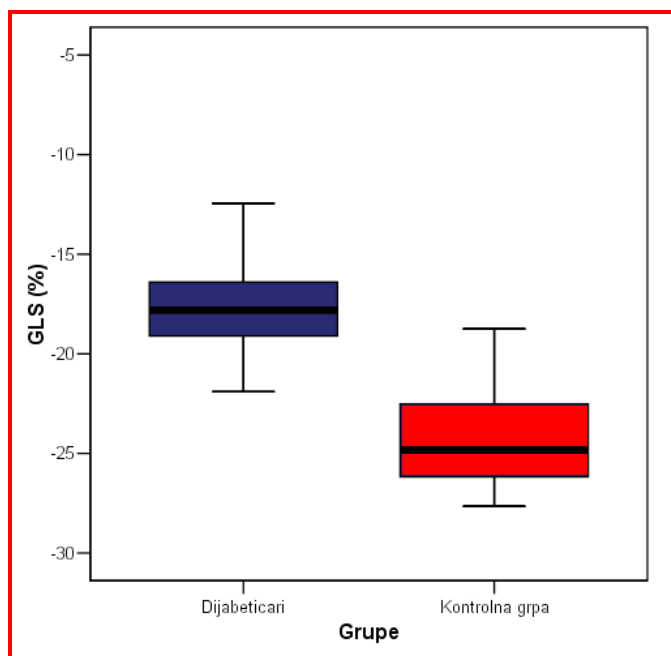
**Grafikon 7 Razlika u tkivnom indeksu miokardne performance (tMPI) između grupa**

## 4.4 Globalni longitudinalni strain (GLS)

Globalni longitudinalni strain leve komore je bio signifikantno niži, odnosno manje negativan kod dijabetičara u poređenju sa kontrolnom grupom (Tabela 7), što je i grafički prikazano (grafikon 8).

Tabela 7	Globalni longitudinalni strain		
	Grupe		p
Dijabetičari (AS ± SD)	Kontrolna grupa (AS ± SD)		
GLS (%)	-17.5 ± 2.1	-24.4 ± 2.4	<b>&lt;0,001</b>

AS- aritmeticka sredina, SD- standardna devijacija,  
\* nivo značajnosti 0.05, \* nivo značajnosti 0.01

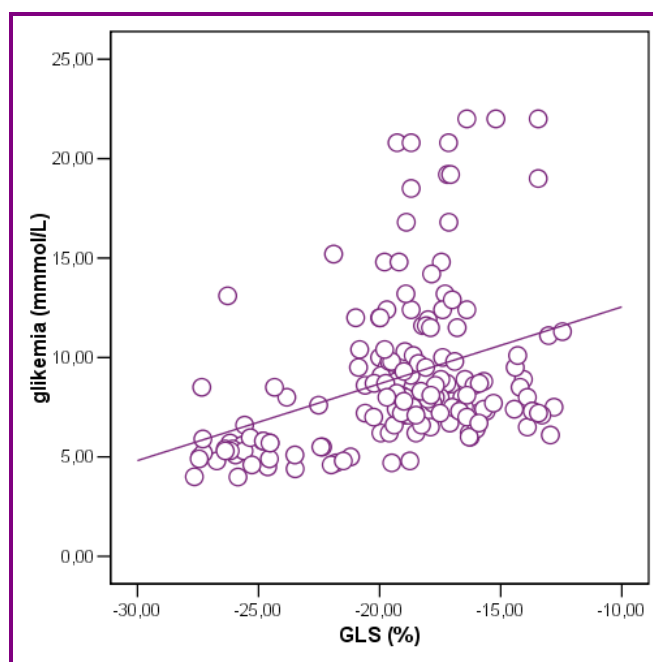


**Grafikon 8** Razlika u globalnom longitudinalnom strain-u leve komore (GLS) između grupa

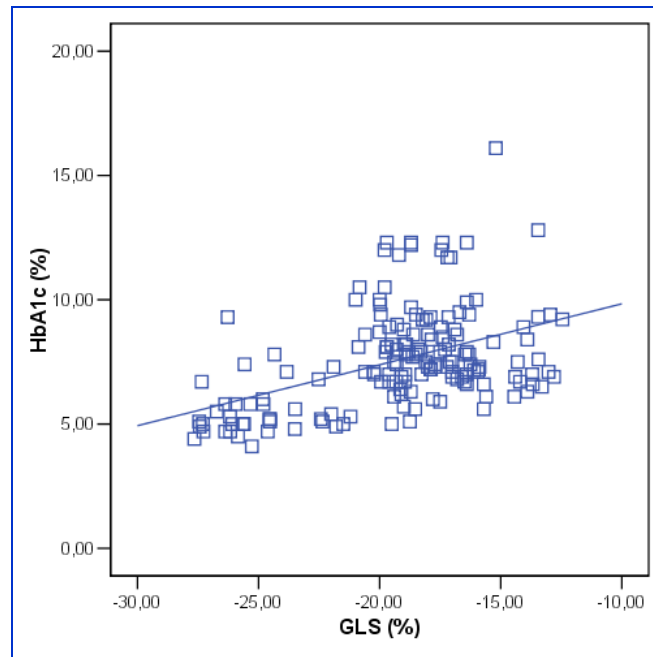
Daljom statističkom analizom pokazana je značajna korelacija GLS sa laboratorijskim pokazateljima metaboličkog statusa, gde je pokazano da što su veće vrednosti glikemije, HbA1c i mokraćne kiseline GLS je niži, odnosno manje negativan (Tabela 8), što je i grafički prikazano (Grafikoni 9-11).

Tabela 8		Korelacija GLS i laboratorijskih pokazatelja metaboličkog statusa								
		glikemia (mmol/L)	HbA1c (%)	ukupni holesterol (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	trigliceridi (mmol/L)	kreatinin (umol/L)	mokraćna kiselina (mmol/L)	mikroalbuminuria (mg/d)
GLS (%)	r	0,365(**)	0,451(**)	0,067	0,022	0,136	0,055	0,085	0,218(**)	0,234(**)
	p	<0,001	<0,001	0,395	0,778	0,085	0,487	0,283	0,005	0,003

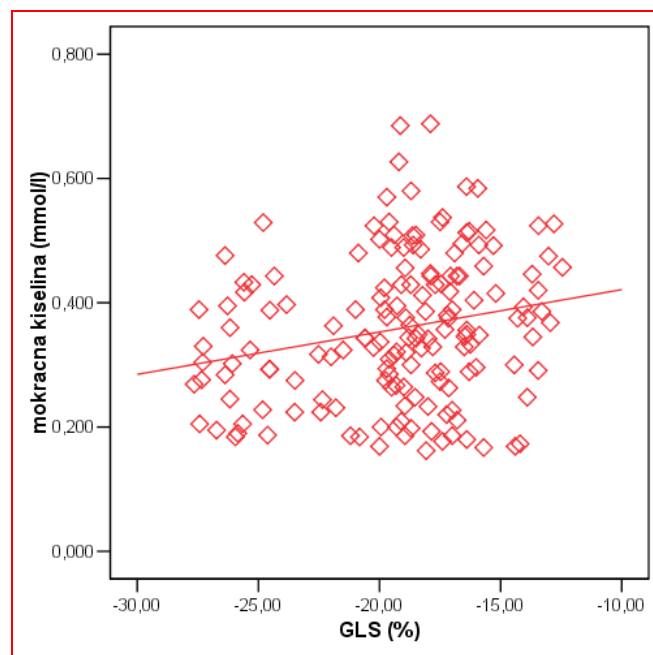
r-Pearson korelacija, \* nivo značajnosti 0.05, \*\* nivo značajnosti 0.01



**Grafikon 9 Korelacija globalnog longitudinalnog strain-a leve komore (GLS) i glikemije**



**Grafikon 10 Korelacija globalnog longitudinalnog strain-a leve komore (GLS) i HbA1c**



**Grafikon 11 Korelacija globalnog longitudinalnog strain-a leve komore (GLS) i mokraćne kiseline**

Tabela 9 je prikaz korelacije globalnog longitudinalnog strain-a leve komore (GLS) i ehokardiografskih parametara i indeksa geometrije leve pretkomore i komore, gde je pokazano da što je veći dijametar leve pretkomore (LA), indeks njenog volumena (LAVI), kao i indeksi volumena leve komore (EDVI, ESVI) to je GLS niži, odnosno manje negativan.

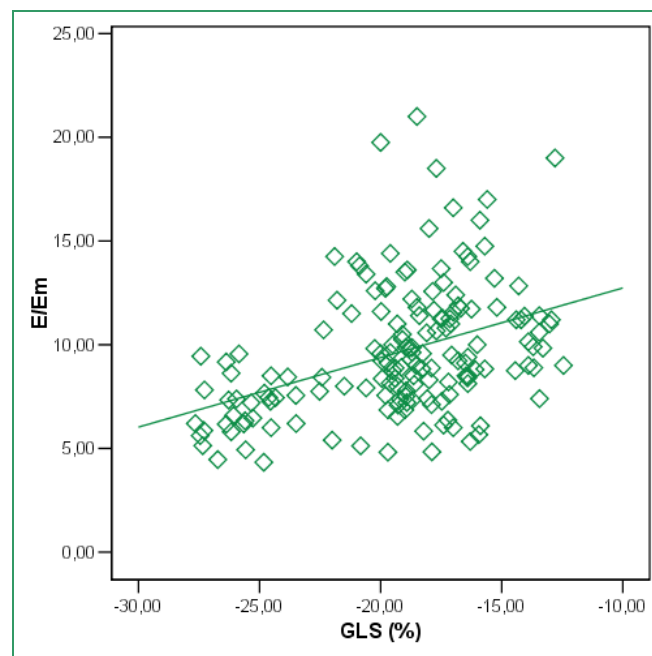
Tabela 9		Korelacija globalnog longitudinalnog strain-a sa ehokardiografskim parametrima i indeksima geometrije leve pretkomore i komore								
		LA (cm)	LAVI (ml)	LVEDDI (cm/m <sup>2</sup> )	LVESDI (cm/m <sup>2</sup> )	LVEDVI (ml/m <sup>2</sup> )	LVESVI (ml/m <sup>2</sup> )	LV EF (%)	RWT	LVTMI (g/m <sup>2</sup> )
GLS (%)	r	0,403(**)	0,389(**)	0,157(*)	0,115	0,249(**)	0,254(**)	-0,017	-0,028	0,407(**)
	p	<0,001	<0,001	0,046	0,145	0,001	0,001	0,827	0,728	<0,001
r- Pearson korelacija, * nivo značajnosti 0.05, ** nivo značajnosti 0.01										

U tabeli 10 prikazana je korelacija GLS i parametara transmitralnog protoka, a u tabeli 11 korelacija GLS sa parametrima i indeksima tkivnog Doppler-a, gde je svakako najznačajnija korelacija sa indeksom E/Em, koji predstavlja obavezni dijagnostički kriterijum za dijastolnu srčanu insuficijenciju i neinvazivni pokazatelj pritiska leve komore na kraju dijastole. Pokazano je da što je veći indeks E/Em globalni longitudinalni strain leve komore je niži, odnosno manje negativan (Grafikon 12). Nalaz je sličan i kada je u pitanju tMPI, koji predstavlja jednostavan indeks u proceni kako globalne tako i regionalne miokardne funkcije, gde je porast ovog indeksa bio praćen sniženjem GLS (grafikon 13). Značajan nalaz je i korelacija GLS sa IVCv, kao mere kontraktilnosti leve komore, što je bila manja brzina izovolumetrijske kontrakcije bio je i manji, odnosno manje negativan GLS (Grafikon 14).

Tabela 10		Korelacija GLS i parametara transmitralnog Doppler-a				
		E (m/s)	A (m/s)	E/A	DTE (ms)	IVRT (ms)
GLS (%)	r	-0,223(**)	0,251(**)	-0,393(**)	0,028	0,146
	p	0,004	0,001	<0,001	0,720	0,064
r- Pearson korelacija, * nivo značajnosti 0.05, ** nivo značajnosti 0.01						

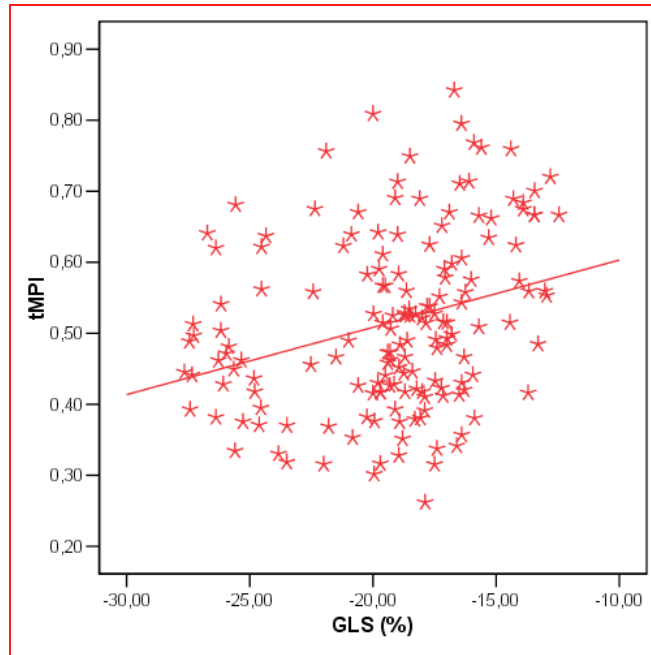
Tabela 11		Korelacija GLS i parametara i indeksa tkivnog Doppler-a							
		Em (m/s)	Am (m/s)	Sm (m/s)	IVCv (m/s)	Vreme akceleracije IVCv (ms)	IVA (m/s <sup>2</sup> )	E/Em	tMPI
GLS (%)	r	-0,521(**)	0,128	-0,146	-0,358(**)	-0,293(**)	0,074	0,402(**)	0,289(**)
	p	<0,001	0,105	0,063	<0,001	<0,001	0,354	<0,001	<0,001

r- Pearson korelacija, \* nivo značajnosti 0.05, \*\* nivo značajnosti 0.01

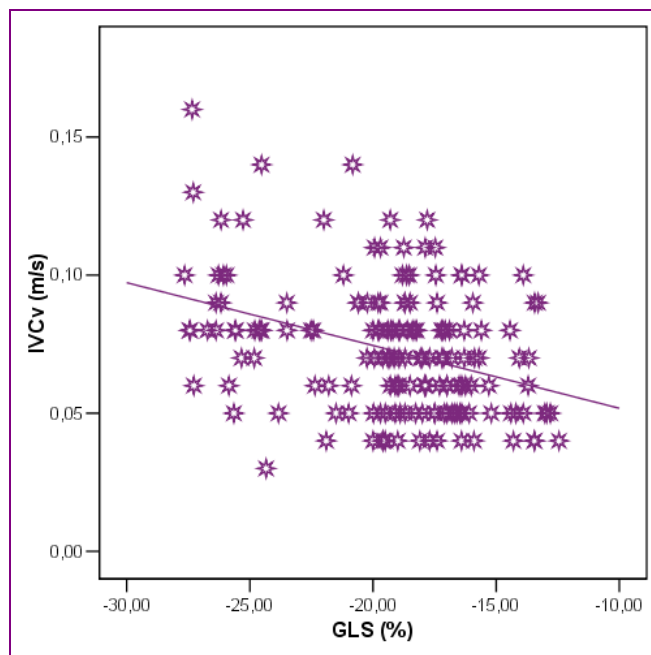


**Grafikon 12 Korelacija globalnog longitudinalnog strain-a leve komore (GLS) i indeksa E/Em**





**Grafikon 13** Korelacija globalnog longitudinalnog strain-a leve komore (GLS) i tkivnog indeksa miokardne performanse (tMPI)



**Grafikon 14** Korelacija globalnog longitudinalnog strain-a leve komore (GLS) i brzine izovolumetrijske kontrakcije (IVCv)

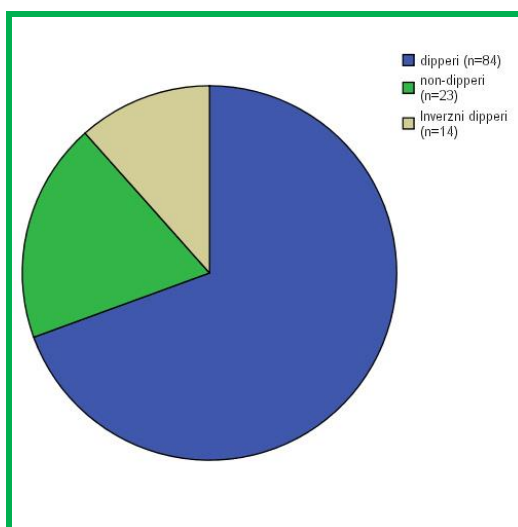
## 4.5 Krvni pritisak i ambulatorni monitoring krvnog pritiska (ABPM)

Statističkom analizom rezultata i primenom t-testa nađena je značajna razlika u prosečnim vrednostima sistolnog krvnog pritiska u budnom stanju, kao i u vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u toku sna, što je prikazano u Tabeli 12. Za podatke za koje je postojalo ograničenje za primenu t-testa primenjen je test sume rangova.

Procentualni pad sistolnog krvnog pritiska u toku noći je očekivano bio signifikantno niži u grupi dijabetičara, gde je čak 37 bolesnika (30%, 37/121, u odnosu na grupu dijabetičara, odnosno 22,5%, 37/162 u odnosu na ukupnu grupu ispitanika) imalo noćni pad sistolnog krvnog pritiska manji od 10%, a čak njih 14 je imalo porast krvnog pritiska u toku noći (inverzni dipperi) (Grafikon 15).

Tabela 12 Ambulatorni monitoring krvnog pritiska			
Grupe			
	Dijabetičari	Kontrolna grupa	
	AS $\pm$ SD	AS $\pm$ SD	p
<b>SP u budnom stanju</b>	125,5 $\pm$ 7,29	121,2 $\pm$ 7,40	<b>0,001</b>
<b>SP u toku sna</b>	107.9 $\pm$ 14.9	96.9 $\pm$ 6.66	<b>&lt;0.001</b>
<b>DP u budnom stanju</b>	77,0 $\pm$ 5,0	75,6 $\pm$ 4,8	0,113
<b>DP u toku sna</b>	66.5 $\pm$ 9.4	59.3 $\pm$ 3.7	<b>&lt;0.001</b>
<b>Procentualni pad SP (%)</b>	14,0 $\pm$ 11,3	20,0 $\pm$ 4,06	<b>0,028</b>

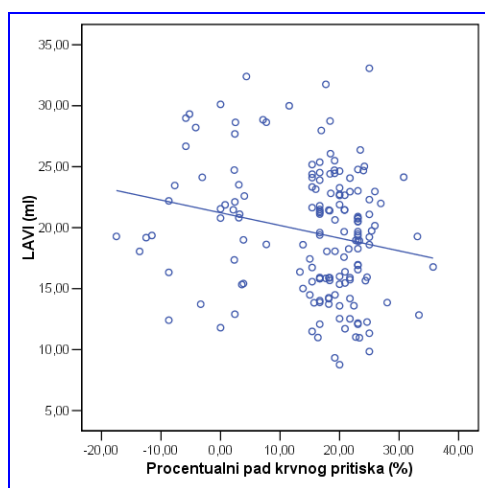
SP- sistolni krvni pritisak, DP-dijastolni krvni pritisak, AS- aritmeticka sredina, SD- standardna devijacija, \* nivo značajnosti 0.05, \*\* nivo značajnosti 0.01



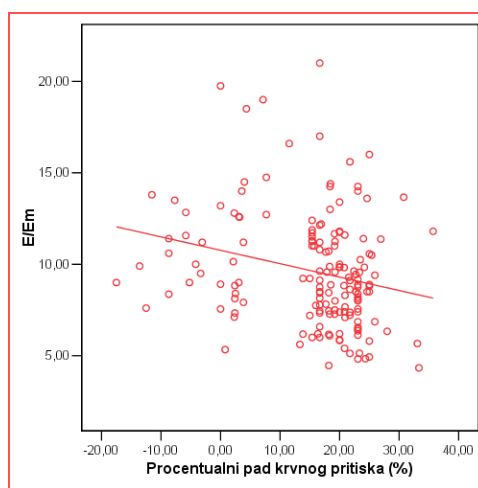
Grafikon 15 Model krvnog pritiska u grupi dijabetičara

Dalja statistička analiza je pokazala značajnu korelaciju procentualnog pada krvnog pritiska, odnosno non-dipping modela krvnog pritiska jedino sa glikemijom ( $r = -0,201$ ;  $p = 0,001$ ). Statistička analiza samo u grupi dijabetičara nije pokazala značajnu korelaciju procentualnog pada krvnog pritiska sa laboratorijskim parametrima metaboličkog statusa.

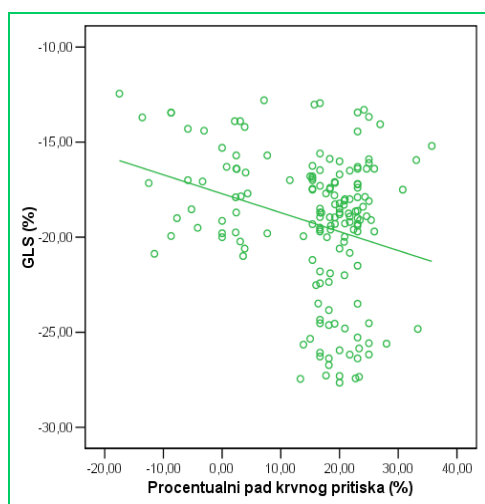
Dalja korelaciona analiza je pokazala značajnu povezanost procentualnog pada krvnog pritiska sa LAVI ( $r = -0,207$ ,  $p = 0,008$ ), E/Em ( $r = -0,247$ ,  $p = 0,002$ ), GLS ( $r = -0,275$ ,  $p = 0,0004$ ) i tMPI ( $r = -0,206$ ,  $p = 0,008$ ). Što je bio veći volumen leve pretkomore, veći indeks E/Em, niži, odnosno manje negativan GLS i tMPI viših vrednosti, odnosno lošija i dijastolna i globalna sistolna funkcija leve komore, procentualni pad krvnog pritiska u toku noći je bio manji (Grafikon 16).



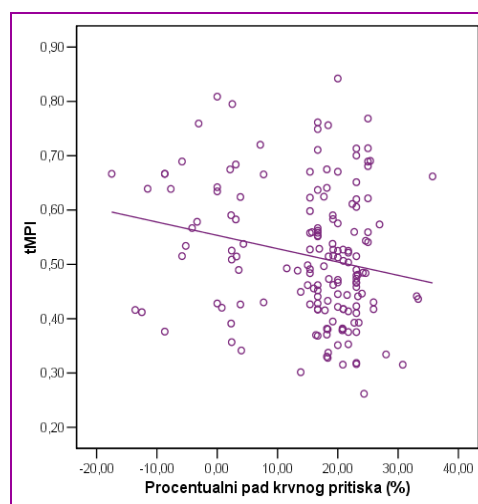
**A**



**B**



**C**



**D**

**Grafikon 16** Korelacija procentualnog pada krvnog pritiska: A- procentualnog pada krvnog pritiska i LAVI; B-procentualnog pada krvnog pritiska i E/Em; C- procentualnog pada krvnog pritiska i GLS i D- procentualnog pada krvnog pritiska i tMPI

## 4.6. Rezultati trogodišnjeg praćenja

Tokom perioda od tri godine praćena je pojava nekog od neželjenih kardijalnih događaja: infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija, stabilna ili nestabilna novonastala angina i srčana insuficijencija. Od ukupno 162 ispitanika kod njih 9, iz grupe dijabetičara (9/121, odnosno 7,4%, odnosno 5,6% u odnosu na ukupnu grupu ispitanika), je došlo do pojave nekog od neželjenih kardijalnih događaja.

Metodom univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije analiziran je prediktivni značaj pojedinih varijabli. U tabelama 13, 14 i 15 dati su rezultati univarijantne analize, gde su obeleženi svi parametri koji su pokazali prediktivni značaj.

Tabela 13 <b>Prediktori neželjenog kardijalnog događaja</b>		
<b>Univarijantni logistički model</b>		
	<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>Generalne karakteristike</b>		
Godine	0,975 (0,891-1,067)	0,582
Pol -ženski	0,963 (0,191-4,854)	0,963
Pušenje - da	0,749 (0,194-2,898)	0,676
BMI	1,474 (0,037-58,523)	0,836
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	1,063 (0,968-1,167)	0,200
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	1,039 (0,880-1,226)	0,654
Trajanje Diabetes mellitus-a*	1,075 (0,870-1,326)	0,501
<b>Laboratorijski parametri metaboličkog statusa</b>		
Glikemia (mmol/l)	0,932 (0,756-1,148)	0,506
HbA1c (%)	1,003 (0,720-1,396)	0,988
Ukupni holesterol (mmol/l)	1,005 (0,550-1,837)	0,987
HDL (mmol/l)	0,573 (0,084-3,895)	0,569
LDL (mmol/l)	0,827 (0,415-1,648)	0,590
Trigliceridi (g/l)	1,182 (0,677-2,063)	0,557
Kreatinin (umol/l)	1,013 (0,996-1,031)	0,147
Mokraćna kiselina (mmol/l)	0,302 (0,001-110,847)	0,691
Mikroalbuminuria	1,017 (1,000-1,035)	<b>0,0445</b>
* -samo za dijabetičare		

Tabela 14 <b>Prediktori neželjenog kardijalnog događaja</b>		
<b>Univarijantni Logistički model</b>		
	<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>Ehokardiografski parametri geometrije LA i LV</b>		
LA (cm)	2,313 (0,488-10,971)	0,291
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	1,103 (0,969-1,256)	0,139
LV EDDI (cm/m <sup>2</sup> )	5,659 (0,309-103,682)	0,243
LV ESDI (cm/m <sup>2</sup> )	2,797 (0,097-80,334)	0,548
LV EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	1,034 (0,984-1,088)	0,189
LV ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	1,035 (0,925-1,159)	0,547
LV EF (%)	1,060 (0,909-1,236)	0,459
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	1,003 (0,995-1,010)	0,523
<b>Transmitralni Doppler</b>		
E (m/s)	0,002 (0,001-0,635)	<b>0,035</b>
A (m/s)	4,131 (0,079-215,685)	0,482
E/A	0,028 (0,001-0,822)	<b>0,038</b>
DTE (ms)	1,007 (0,994-1,019)	0,300
IVRT (ms)	1,006 (0,980-1,033)	0,639
<b>Tkivni Doppler parametri i indeksi</b>		
Em (m/s)	1,3E-51 (2,7E-82-6,2E-21)	<b>0,001</b>
Am (m/s)	0,001 (0,001-3,2E10)	0,648
Sm (m/s)	7,2E-27 (1,6E-49-0)	<b>0,024</b>
IVCv (m/s)	7,7E-16 (2,1E-32-2,8E+1)	<b>0,074</b>
Vreme akceleracije IVCv (ms)	0,976 (0,913-1,043)	0,471
IVA (m/s <sup>2</sup> )	0,896 (0,378-2,000)	0,742
tMPI	2073,8 (6,679-643943)	<b>0,009</b>
E/Em	1,506 (1,220-1,859)	<b>&lt;0,001</b>
<b>GLS (%)</b>	1,467 (1,103-1,951)	<b>0,008</b>

Tabela 15 <b>Prediktori neželjenog kardijalnog događaja</b>		
<b>Univarijantni Logistički model</b>		
	<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>ABPM</b>		
SP u budnom stanju (mmHg)	1,112 (1,002-1,233)	<b>0,045</b>
DP u budnom stanju (mmHg)	1,075 (0,933-1,240)	0,317
SP u toku sna (mmHg)	1,085 (1,035-1,139)	<b>0,001</b>
DP u toku sna (mmHg)	1,134 (1,049-1,226)	<b>0,002</b>
Procentualni pad SP (%)	0,923 (0,873-0,975)	<b>0,004</b>
SP-sistolni krvni pritisak, DP-dijastolni krvni pritisak		

Multivarijantni model je rađen u dva koraka i prvi korak modelovanja predstavlja model sa Enter metodom. Problem malog uzorka, odnosno samo 9 pacijenata sa događajem od interesa, ograničava nas da model ima sva tri prediktora, pa je iz tog razloga modelovanje rađeno u dva koraka pri čemu je prvi Enter metod (svi prediktori u modelu zajedno), a drugi korak je bio model sa Forward metodom (redosled prediktora u modelu je prema statističkoj značajnosti) (Tabela 16).

Kao što se vidi iz tabele 16, sva tri prediktora su statistički značana kada se uzmu zajedno u modelu. To govori u prilog nezavisnog uticaja svakog pojedinačnog prediktora na ishod (događaj). Takođe, vidi se da su OR pozitivni, odnosno veći od 1 pa je jasno da je povećanje vrednosti svakog od prediktora praćeno povećanjem šanse da dođe do neželjenog događaja. Za GLS je obrnuto, jer se on meri u negativnim vrednostima, pa je smanjenje negativnosti isto što i veća pozitivnost. Iako se radi o modelu koji ima više prediktora nego što je preporučeno, model se može smatrati pouzdanim, a objašnjeni varijabilitet visok ( $R^2=0,495$ , Negelkerke). Modelovanje Forward metodom dalo je identične rezultate, pri čemu je prva varijabla koja je uneta u model E/Em, zatim sistolni pritisak (SP) u toku sna, a tek u

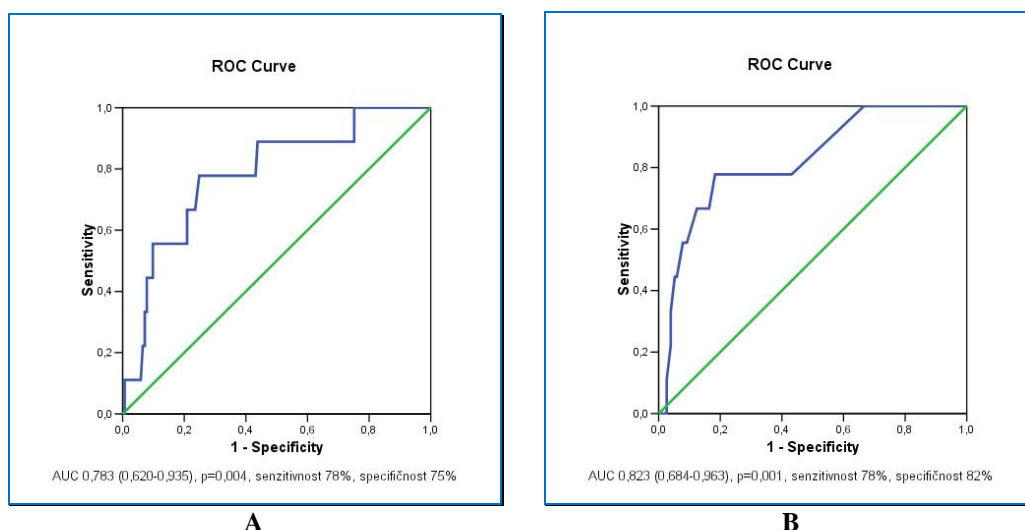
poslednjem koraku je uneta i varijabla GLS. Obzirom da su zaključci identični, ostajemo samo pri prikazu modela sa Enter metodom.

Tabela 16 Prediktori neželjenog kardijalnog događaja (multivarijantni logistički model)		
	OR	p
E/Em	1,604 (1,191-2,160)	0,002
GLS (%)	1,480 (1,000-2,190)	0,050
SP u toku sna (mmHg)	1,072 (1,011-1,137)	0,020

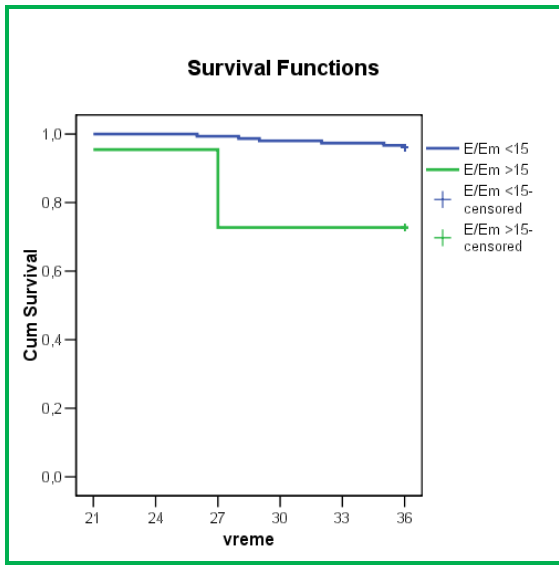
GLS-globalni longitudinalni strain, SP-sistolni pritisak

U daljoj analizi određena je granična vrednost GLS od -17% sa senzitivnošću od 78% i specifičnošću od 75% (AUC 0,783,  $p=0,004$ ) i čak 40% dijabetičara (49/121) odnosno 30% u ukupnoj grupi je imalo abnormalne vrednosti GLS, odnosno lošiju sistolnu funkciju leve komore. Takođe je određena i granična vrednost za sistolni krvni pritisak (SP) u toku noći od 119 mmHg sa senzitivnošću od 78% i specifičnošću od 82% (AUC 0,823,  $p=0,001$ ) (Grafikon 17).

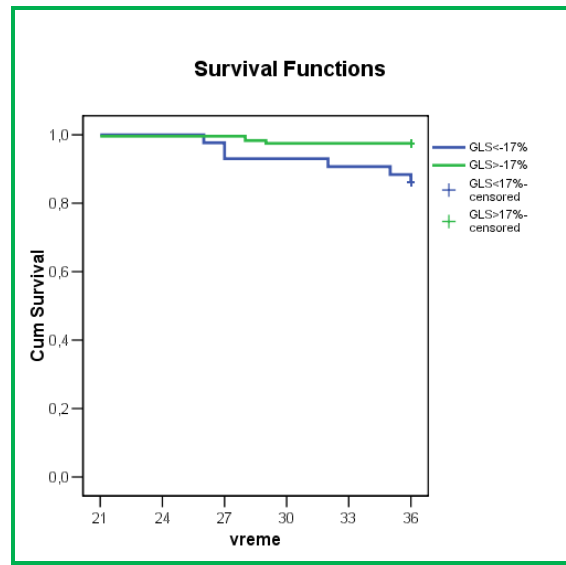
Dijabetičari sa  $E/Em > 15$ ,  $GLS < -17\%$  i sa sistolnim krvnim pritikom u toku noći  $> 119$  mmHg su bili u daleko većem riziku od pojave nekog od neželjenih kardijalnih događaja u toku perioda praćenja, što je takođe utvrđeno i Kaplan-Meier krivama preživljavanja i Log Rank testom (Grafikon 18).



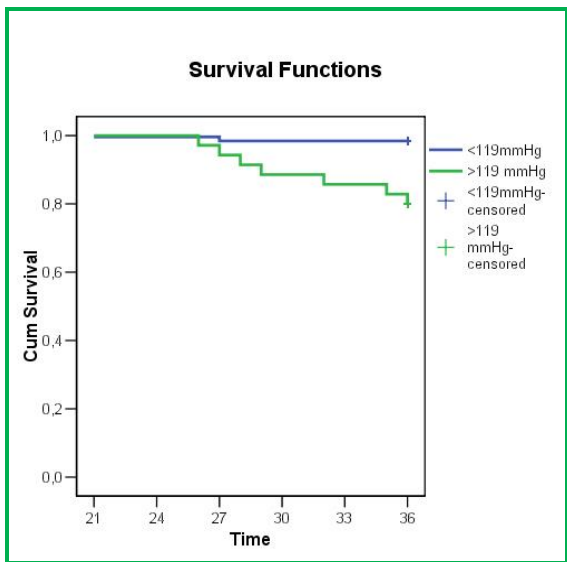
**Grafikon 17 ROC kriva graničnih vrednosti: A-ROC kriva granične vrednosti za GLS , B-ROC kriva granine vrednosti sistolnog pritiska (SP) u toku sna**



A



B



C

### Grafikon 18

**A- Kaplan-Meier kriva preživljavanja za indeks E/Em (Log Rank 10,85,  $p=0,001$ ),**

**B- Kaplan-Meier kriva preživljavanja za GLS (Log Rank 7,88,  $p=0,005$ ),**

**C- Kaplan-Meier kriva preživljavanja za sistolni pritisak (SP) u toku noći (Log Rank 18,06,  $p<0,001$ )**

Sobzirom da je do neželjenih kardijalnih događaja došlo samo u grupi dijabetičara za dalju statističku analizu ponovo je primenjen t-test radi testiranja značajnosti razlike između dijabetičara u zavisnosti od neželjenog događaja (Tabela 17).

Dijabetičari kod kojih je došlo do pojave nekog od neželjenih kardijalnih događaja razlikovali su se jedino u parametrima tkivnog Dopplera, GLS i procentualnom padu SP, sa statistički značajno nižim vrednostima Em, Sm, GLS i procentualnog pada SP, kao i značajno višim vrednostima E/Em i tMPI u odnosu na dijabetičare kod kojih do pojave neželjenog događaja nije došlo.



Tabela 17 Razlika između dijabetičara u zavisnosti od neželjenog događaja			
Neželjeni kardijalni događaj			
	Da (9)	Ne (112)	
	(AS ± SD)	(AS ± SD)	p
<b>Generalne karakteristike</b>			
Godine starosti	53,1 ± 7,3	55,3 ± 7,4	0,389
Pol -muški (%)	7 (78%)	91 (81%)	0,680
SBP (mmHg)	127,2 ± 10,9	124,9 ± 7,2	0,378
DBP (mmHg)	78,9 ± 4,2	78,9 ± 3,9	0,977
BSA (m <sup>2</sup> )	1,98 ± 0,23	1,99 ± 0,16	0,879
FR	66 ± 8,0	70 ± 9,6	0,196
Pušenje-da (%)	4 (44%)	61 (54%)	0,406
Trajanje dijabetesa	11,3 ± 2,7	10,6 ± 3,2	0,504
<b>Laboratorijski parametri</b>			
Glikemia (mmol/l)	8,1 ± 1,8	10,2 ± 4,0	0,128
HbA1c (%)	7,6 ± 1,3	8,3 ± 1,9	0,281
Ukupni kolesterol (mmol/l)	6,35 ± 1,45	6,43 ± 1,11	0,834
HDL (mmol/l)	1,09 ± 0,29	1,21 ± 0,66	0,590
LDL (mmol/l)	3,93 ± 0,99	4,23 ± 0,79	0,295
Trigliceridi (g/l)	2,18 ± 1,35	1,89 ± 1,11	0,639
Kreatinin (mmol/l)	116,1 ± 46,1	102,9 ± 30,7	0,237
Mokraćna kiselina (mmol/l)	0,343 ± 0,146	0,379 ± 0,118	0,386
Mikroalbuminuria	35,8 ± 39,7	20,13 ± 24,8	0,086
<b>Ehokardiografski parametri</b>			
LA (cm)	3,87 ± 0,35	3,79 ± 0,43	0,606
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	22,1 ± 4,08	20,5 ± 5,11	0,364
LV EDDI (cm/m <sup>2</sup> )	2,73 ± 0,30	2,66 ± 0,22	0,354
LV ESDI (cm/m <sup>2</sup> )	1,84 ± 0,26	1,81 ± 0,19	0,698
LV EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	75,2 ± 17,5	71,0 ± 12,3	0,350
LV ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	28,2 ± 7,53	27,8 ± 5,73	0,835
LV Ef (%)	63 ± 4,22	61 ± 4,18	0,427
RWT (cm)	0,39 ± 0,08	0,39 ± 0,05	0,806
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	112,0 ± 18,7	107,6 ± 19,9	0,426
<b>Transmitralni Doppler</b>			
E (m/s)	0,61 ± 0,09	0,70 ± 0,15	0,067
A (m/s)	0,75 ± 0,15	0,74 ± 0,16	0,837
E/A	0,83 ± 0,16	0,99 ± 0,28	0,108
DTE (ms)	216,9 ± 30,8	201,1 ± 56,2	0,408
IVRT (ms)	103,8 ± 35,9	101,2 ± 25,8	0,784
<b>Tkivni Doppler</b>			
Em (m/s)	0,04 ± 0,016	0,07 ± 0,025	<b>0,001</b>
Am (m/s)	0,09 ± 0,022	0,10 ± 0,020	0,462
Sm (m/s)	0,06 ± 0,013	0,08 ± 0,015	<b>0,032</b>
IVCv (m/s)	0,06 ± 0,015	0,07 ± 0,021	0,149
Vreme akceleracije IVCv (ms)	27,4 ± 8,68	28,3 ± 10,9	0,824
IVA (m/s <sup>2</sup> )	2,50 ± 0,97	2,66 ± 0,87	0,608
E/Em	14,4 ± 3,84	10,1 ± 2,83	<b>&lt;0,001</b>
tMPI	0,63 ± 0,15	0,52 ± 0,12	<b>0,017</b>
<b>ABPM</b>			
SP u budnom stanju (mmHg)	129,4 ± 8,8	124,1 ± 7,4	<b>0,039</b>
DP u budnom stanju (mmHg)	78,2 ± 4,1	76,5 ± 5,0	0,317
SP u toku sna (mmHg)	123,1 ± 14,1	104,1 ± 13,4	<b>&lt;0,001</b>
DP u toku sna (mmHg)	75,4 ± 8,1	64,0 ± 8,6	<b>&lt;0,001</b>
Procentualni pad SP	5,01 ± 7,68	14,7 ± 11,2	<b>0,013</b>
GLS (%)	-16,0 ± 2,58	-17,6 ± 2,03	<b>0,025</b>

AS- aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, \* nivo značajnosti 0.05, \* nivo značajnosti 0.01

## 5.0. DISKUSIJA

Iako je tokom godina i nakon velikog broja istraživanja definisan pojam dijabetesne kardiomiopatije i dalje njeno rano prepoznavanje na neinvazivni način, dok je još u subkliničkoj formi ostaje izazov. U tom smislu ehokardiografija je od neprocenjivog značaja, jer pruža mogućnost rane detekcije suptilnih promena, kao i njihovo praćenje. Istraživanje se i dalje nastavlja, kao i debata o tome koja je ehokardiografska metoda i koji su ehokardiografski parametri najbolji u dijagnozi, a posebno prognozi dijabetesne kardiomiopatije.

### **Morfološke manifestacije dijabetesne kardiomiopatije (strukturne abnormalnosti)**

U studiji Somaratne i saradnika (86) čak 37% dijabetičara sa DM tip 2 i bez istorije hipertenzije je imalo hipertrofiju leve komore na ehokardiogramu, što sugeriše da je DM tip 2 u asocijaciji sa hipertrofijom leve komore per se, što je u skladu sa nekim od ranijih istraživanja (87,88). U našem istraživanju LVMI je bio statistički značajno viši u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika ( $106,9 \pm 19,8$  vs  $85,1 \pm 16,5$ ), ali svakako niži od LVMI u ranijim istraživanjima u kojima je grupa dijabetičara sa DM tip 2 poređena sa zdravim ispitanicima. U istraživanju Hiroyama i saradnika (89) prosečna vrednost LVMI u grupi od 42 normotenzivna dijabetičara je bila  $133 \pm 34 \text{g/m}^2$ , a u istraživanju Nakai i saradnika (24) prosečna vrednost LVMI u grupi od 60 dijabetičara je bila  $115 \pm 30 \text{g/m}^2$ , sa statistički značajnom razlikom u relativnoj debljini zida (RWT) između grupa, gde je RWT u grupi dijabetičara bila  $0,49 \pm 0,10$ , dok je u našem radu prosečna vrednost RWT u grupi dijabetičara bila  $0,39 \pm 0,05$  i nije se razlikovala u poređenju sa kontrolnom grupom. U istraživanju Nakai i saradnika (24) grupa od 60 dijabetičara je obuhvatala i one sa hipertenzijom, zbog čega je udruženost DM i hipertenzije rezultirala i većim LVMI i RWT, dok je u istraživanju Roos i saradnika (76) u grupi od 112 dijabetičara od kojih je 64% imalo hipertenziju prosečna vrednost LVMI bila  $88 \pm 18 \text{g/m}^2$  u prvom merenju sa progresijom nakon dve godine, kada je LVMI u ponovljenom merenju bio  $95 \pm 18 \text{g/m}^2$ .

Međutim u istraživanju Fang-a i saradnika (87) pokazno je da se i nakon isključenja asimptomatske ishemije i hipertrofije, supklinička sistolna i dijastolna disfunkcija javljaju kod značajnog broja bolesnika sa dijabetesom tipa 2.

U našem istraživanju bolesnici sa DM tip 2 u poređenju sa kontrolnom grupom razlikovali su se i po drugim parametrima i indeksima geometrije leve pretkomore i komore. U grupi dijabetičara statistički su značajno bile više vrednosti dijametra leve pretkomore, indeksa njenog volumena (LAVI), što svakako predstavlja morfološke promene uslovljene dijastolnom disfunkcijom leve komore (90), a takođe je postojala i statistički značajna razlika u indeksima volumena leve komore (LV EDVI, LV ESVI), koji su bili statistički značajno viši u grupi dijabetičara, ali sa prosečnim vrednostima koje su bile u referentnim granicama prema preporukama Američkog društva za ehokardiografiju i Evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing (91). U ranijim istraživanjima je pokazano da je volumen leve komore na kraju dijastole (LV EDV) normalan ili skoro normalan kod bolesnika sa dijastolnom srčanom insuficijencijom (92, 93). Međutim, sugerisano je da je veličina komora povećana i da hronično preopterećenje volumenom doprinosi patofiziologiji srčane insuficijencije kod nekih bolesnika sa normalnom ejectionom frakcijom (94). Može doći do blagog porasta LV EDV kod pojedinih pacijenata, ali kod većine bolesnika sa dijastolnom srčanom insuficijencijom LV EDV ostaje u normalnim granicama (95).

### **Funkcionalne abnormalnosti leve komore**

Dijabetičari mogu duže vreme biti bez simptoma tako da rano otkrivanje promena u srčanoj strukturi i funkciji može pomoći u identifikaciji bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj kongestivne srčane insuficijencije.

Obe subkliničke disfunkcije, i sitolna i dijastolna, su opisane u ranoj fazi dijabetesne kardiomiopatije (23-25) sa prevalencom koja varira od 25-60% u različitim studijama (20-22), pa čak i do 75% kada je u pitanju dijastolna disfunkcija (96).

### **Subklinička dijastolna disfunkcija**

Dijastolna disfunkcija leve komore se može javiti kao prvi stadijum dijabetesne kardiomiopatije (30), čak i kod mladih bolesnika sa dijabetesom (31). U brojnim ranijim studijama pokušano je da se utvrdi prevalenca LVDD u asimptomatskih dijabetičara sa DM tip 2 srednjeg životnog doba (32-34) u kojima je ta prevalenca podcenjena jer nije korišćen tkivni Doppler i nisu identifikovani oni sa LVDD po tipu pseudonormalizacije, kojih je u studiji Poulsena i saradnika bilo čak 18% (35), dok je u istraživanju From i saradnika (48) u grupi od 1760 asimptomatskih dijabetičara učestalost subkliničke LVDD, definisane indeksom  $E/Em > 15$ , bila 23%. Tokom petogodišnjeg praćenja dijabetičari sa LVDD su

udvostručili kumulativnu verovatnoću za pojavu kongestivne srčane insuficijencije u odnosu na dijabetičare bez LVDD (36.9 vs. 16.8%,  $P < 0.001$ ). U istom istraživanju je pokazano da je porast indeksa E/Em kod dijabetičara asocirao sa kasnijom srčanom insuficijencijom i mortalitetom nezavisno od hipertenzije, koronarne bolesti i drugih ehokardiografskih parametara. Značajnu korelaciju subkliničke LVDD sa povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom utvrdili su i Owan i saradnici u svom istraživanju, kao i da je indeks E/Em bio nezavisni prediktor kardiovaskularnog morbiditeta (97). U istraživanju Nakai i saradnika (24) u grupi od 60 dijabetičara odnos E/A i Em su bili značajno niži, dok su odnos E/Em, volumen leve pretkomore i masa leve komore bili značajno veći nego u kontrolnoj grupi. Identičan nalaz su pokazali Ichikawa i saradnici (98) na grupi od čak 148 bolesnika sa DM tip 2, bez manifestne srčane insuficijencije.

U našem istraživanju odnos E/A i Em su bili takođe statistički značajno niži, a LAVI, LVMI i E/Em značajno viši u grupi dijabetičara u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika, kao i u prethodnim istraživanjima, ali sa značajno nižim vrednostima za LAVI ( $20,7 \pm 5,04 \text{ ml/m}^2$ ) i LVMI ( $106,9 \pm 19,8 \text{ g/m}^2$ ) u grupi dijabetičara u odnosu na studiju Nakai i saradnika (24), gde je prosečna vrednost LAVI u grupi dijabetičara bila  $38,1 \pm 11,4$ , a LVMI  $115 \pm 39 \text{ g/m}^2$ , veovatno uslovljeno činjenicom da je 64% dijabetičara imalo i hipertenziju. Prosečne vrednosti LAVI i LVMI u grupi dijabetičara u našem istraživanju bile su više nego u studiji Roos i saradnika (76), gde je u grupi od 42 normotenzivna dijabetičara prosečna vrednost LAVI bila  $18 \pm 5 \text{ ml/m}^2$ , a LVMI  $88 \pm 18 \text{ g/m}^2$ .

U našem istraživanju indeks  $E/Em > 15$  imalo je 11 bolesnika, što je 6,8% u odnosu na ukupan broj ispitanika, odnosno 9,1% u odnosu na ukupan broj dijabetičara. To je značajno niži postotak u odnosu na istraživanje From i saradnika (48) u kome je u grupi od 1760 asimptomatskih dijabetičara učestalost subkliničke LVDD, definisane indeksom  $E/Em > 15$ , bila 23%. U istraživanju From-a i saradnika nije bilo kontrolne grupe zdravih ispitanika, već su uključeni samo dijabetičari, koji su podeljeni u dve grupe na osnovu vrednosti indeksa E/Em i bili su veće prosečne starosti u odnosu na naše ispitanike,  $60 \pm 14$  u istraživanju From-a i saradnika u ukupnom uzorku, odnosno  $67 \pm 13$  u grupi sa  $E/Em > 15$ , što je značajna razlika u odnosu na  $54 \pm 7,5$  u našem istraživanju u ukupnom uzorku, odnosno  $56 \pm 5,0$  u grupi sa indeksom  $E/Em > 15$ . Osim toga u našem istraživanju svi dijabetičari su bili normotenzivni i bez komplikacija šećerne bolesti, dok u istraživanju From i saradnika 86% bolesnika je imalo pored dijabetesa i hipertenziju, a 36% dokazanu koronarnu bolest u ukupnom uzorku,

odnosno čak 91% je imalo hipertenziju, a 43% dokazanu koronarnu bolest u grupi sa indeksom  $E/Em > 15$ .

Ommen i saradnici (45) su pokazali u svom istraživanju da je indeks  $E/Em$  najprecizniji neinvazivni prediktor pritiska punjenja, a Hillis i saradnici (106) da je indeks  $E/Em \geq 15$  snažan prediktor preživljavanja nakon akutnog infarkta miokarda.

U našem radu indeks  $E/Em$  je i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi bio najznačajniji prediktor neželjenih kardijalnih događaja, u multivarijantnoj analizi jedini koji je bio značajan na konvencionalnom nivou značajnosti  $< 0,01$ . Model je pokazao da povećanje vrednosti  $E/Em$  doprinosi većoj šansi da dođe do neželjenog događaja.

### **Subkilička sistolna disfunkcija**

Nedavna istraživanja su pokazala da se longitudinalna sistolna disfunkcija, pre nego dijastolna disfunkcija leve komore, treba smatrati prvim markerom prekliničke forme dijabetesne kardiomiopatije u bolesnika sa očuvanom ejekcionom frakcijom i bez prisutne srčane insuficijencije (55, 57). Međutim poznato je da ejekciona frakcija leve komore nije senzitivni marker za detekciju subkliničke sistolne disfunkcije (30, 52, 99), već da u dijagnostici veliki značaj imaju novije ehokardiografske tehnike.

Jedan od ranije predloženih parametara za procenu sistolne funkcije je maksimalna brzina sistolnog talasa procenjena tehnikom tkivnog doplera (TDI). Pokazano je da je ova brzina tkivnog Dopplera u nivou mitralnog anulusa ( $S_m$ ) nezavisni prediktor u prognozi pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i jednostavna mera sistolne funkcije leve komore (100). Međutim u istraživanju Jong-Won Ha i saradnika (101) nije bilo razlike u  $S_m$  između dijabetičara i kontrolne grupe u bazičnim uslovima, međutim u toku testa fizičkim opterećenjem  $S_m$  je bio statistički značajno niži u grupi dijabetičara, dok je u istraživanju Sacre i saradnika (102)  $S_m$  bio statistički značajno niži u grupi dijabetičara sa kardijalnom autonomnom neuropatijom.

U našem istraživanju postojala je statistički značajna razlika između grupa, sa nižim  $S_m$  u grupi dijabetičara ( $p < 0,05$ ) u bazičnim uslovima, što je u skladu sa istraživanjem Nakai i saradnika (24), gde je takođe sistolna tkivna brzina  $S_m$  bila statistički značajno niža u grupi dijabetičara u poređenju sa kontrolnom grupom. Međutim u našem istraživanju sistolna tkivna brzina  $S_m$  se nije pokazala značajnom u predikciji neželjenih kardijalnih događaja.

Poznato je da ejekciona frakcija leve komore nije senzitivni marker za detekciju subkliničke sistolne disfunkcije leve komore (62). Sistolne varijable kao što je ejekciona

frakcija ne koreliraju sa wedge pritiskom u plućnim kapilarima (PCWP), jer su dobijene u toku ejekcione sistolne faze zavisne od opterećenja.

Sobzirom da je izovolumetrijska faza nezavisna od opterećenja tkivni Doppler parametri mereni u toku te faze, kao što su brzina izovolumetrijske kontrakcije (IVCv) i akceleracija (IVA), predloženi su kao parametri sistolne funkcije leve komore. U istraživanju Lindqvist i saradnika (103) pokazano je da je IVCv meren pulsni tkivnim Doppler-om neinvazivni parametar koji korelira sa klasičnim invazivnim merenjima globalne kontraktilnosti leve komore. Oba parametra, i IVCv i IVA, dokazani su u proceni miokardne kontraktilnosti obe komore (63-68). Osim toga, u istraživanju Omar i saradnika (69) pokazano je da IVA može biti prediktor PCWP kod bolesnika sa redukovanom ejekcionom frakcijom i alternativa indeksu E/Em kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom, kao i kod onih kod kojih je E/Em između 8 i 15. U našem istraživanju brzina izovolumetrijske kontrakcije IVCv je bila značajno niža u grupi dijabetičara u poređenju sa normalnom grupom, ali kao i Sm bez prediktivnog značaja za pojavu neželjenih kardijalnih događaja, dok za izovolumetrijsku akceleraciju (IVA) razlika između grupa nije bila statistički značajna.

Jednostavan indeks u proceni rane faze dijabetesne kardiomiopatije je i tkivni indeks miokardne performanse (tMPI), kao indeks globalne funkcije leve komore. U istraživanju Pattoneri i saradnika (70) na 43 dijabetičara (23 bez hipertenzije i 22 sa hipertenzijom) suptilne abnormalnosti u miokardnoj performansi leve komore detektovane su indeksom miokardne performanse tokom ranog stadijuma DM tip 2, nezavisno od prisustva hipertenzije. Turfan i saradnici (71) su u svom istraživanju, u koje je bila uključena grupa od 38 bolesnika sa DM tip 2, zatim grupa od 34 ispitanika sa intolerancijom glukoze (IGT) i kontrolna grupa od 40 zdravih ispitanika, procenjivali indeks miokardne performanse konvencionalnim i tkivnim Doppler-om i dokazali statistički značajnu razliku između sve tri grupe i značajnu korelaciju MPI sa moždanim natriuretskim peptidom (BNP). Zaključili su da je miokardna funkcija narušena i kod bolesnika sa DM, kao i kod pacijenata sa IGT i da se MPI kao i BNP može koristiti u bolesnika sa dijabetesom, kao i kod onih sa intolerancijom glukoze u cilju definisanja disfunkcije miokarda. U istraživanju Sorensena i saradnika (72) na 1915 bolesnika, koji su bili podeljeni na grupe u zavisnosti od MACE (glavni nepovoljan kardiovaskularni ishod), indeks miokardne performanse je procenjivan tehnikom tkivnog Doppler-a u M-modu i pokazano je da MPI nije samo snažni i nezavisni prediktor budućeg MACE, već osigurava i dodatne prognostičke informacije kliničkim i ehokardiografskim merama sistolne i dijastolne funkcije.

U našem istraživanju indeks miokardne performanse procenjen tehnikom tkivnog Doppler-a je bio signifikantno viših vrednosti u grupi dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu, čime je ukazivao na lošiju globalnu funkciju leve komore kod bolesnika sa DM tip 2, ali bez sposobnosti predikcije neželjenih kardijalnih događaja.

Iako je dijastolna disfunkcija opisana kao rana faza u progresiji dijabetesne bolesti srca kod bolesnika sa normalnom ejskciom frakcijm leve komore, izolovana dijastolna disfunkcija je običo retka (62) i često je povezana sa subkliničkom sistolnom disfunkcijom. Sobzirom da su subendotelna vlakna više podložna ishemiji i fibrozi i da su uzdužne, odnosno longitudinalne orijentacije, tako je i početna sistolna disfunkcija leve komore longitudinalna. Savremeniji način procene sistolne longitudinalne funkcije leve komore je dvodimenzionalna speckle tracking analiza.

U istraživanju Nakai i saradnika (24), gde je poređena grupa od 60 dijabetičara sa kontrolnom grupom od 25 zdravih ispitanika, GLS je bio signifikantno niži u grupi djabetičara ( $-17,6 \pm 2,6$  vs  $-20,8 \pm 1,8$ ). Sobzirom da je GLS u kontrolnoj grupi bio  $-20,8 \pm 1,8$  izračunata je granična vrednost abnormalnog GLS kao  $20,8 - 2SD$  i dobijena vrednost od  $-17,2$ , tako da je čak 43% dijabetičara u ovom istraživanju (26/60) imalo abnormalne vrednosti GLS. Ermande i saradnici (54) u svom istraživanju su pokazali da je 23% (36/154) dijabetičara sa očuvanom ejskcionom frakcijom imalo longitudinalnu sistolnu disfunkciju leve komore determinisanu  $GLS < -18\%$ . U ovoj studiji dijabetičari sa sniženim GLS imali su veći endsistolni volumen leve komore i veću relativnu debljinu zida u poređenju sa bolenicima koji su imali normalan GLS. Multivarijantna analiza je pokazala da je snižen GLS nezavisno asocirao sa endsistolnim volumenom leve komore i relativnom debljinom zida bazično i sa promenom oba volumena leve komore nakon tri godine. Naime, u bolesnika sa dijabetesom tipa 2 izmenjen GLS je bio povezan sa višom relativnom debljinom zida i volmenima leve komore uz odsustvo smanjenja volumena leve komore tokom vremena, što može biti rani znak njenog nepovoljnog remodelovanja. Međutin, u studiji preseka Jensen i saradnika (104), gde je bila uključena grupa od 1065 bolesnika sa DM tip 1 i kontrolna grupa od 198 zdravih ispitanika, GLS je bo snižen samo kod dijabetičara sa hiperalbuminuriom, dok se kod ostalih nije razlikovao u poređenju sa kontrolnom grupom.

U našem istraživanju GLS je bio statistički značajno niži u grupi dijabetičara u poređenju sa kontrolnom grupom, sugerišući lošiju sistolnu funkciju leve komore. Globalni longitudinalni strain je korelirao sa laboratorijskim pokazateljima metaboličkog statusa, gde je pokazano da što su veće vrednosti glikemije, HbA1c i mokračne kiseline GLS je niži,

odnosno manje negativan, sugerišući povezanost redukovane sistolne funkcije sa više izmenjenim metaboličkim statusom. Značajna je korelacija sa parametrima geometrije leve pretkomore i komore, što je veći bio volumen leve pretkomore, oba volumena leve komore i njen indeks mase to je GLS bio niži, odnosno leva komora lošije sistolne funkcije. Takođe je značajna i korelacija sa tkivnim Doppler parametrima i indeksima, GLS je bio niži, odnosno leva komora lošije sistolne funkcije što je veći bio indeks E/Em i tMPI, a niža brzina izovolumetrijske kontrakcije IVCv.

Granična vrednost abnormalnog GLS u našem radu je bila -17% (senzitivnost 78% i specifičnost 75%) i čak 40% dijabetičara (49/121) odnosno 30% u ukupnoj grupi je imalo abnormalne vrednosti GLS, odnosno lošiju sistolnu funkciju leve komore.

I pored brojnih istraživanja dijagnostička i posebno prognostička uloga globalnog longitudinalnog strain-a je još uvek nedovoljno razjašnjena. U studiji Rangela i saradnika (105) na 45 bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom GLS je asociirao sa težinom bolesti uz predikciju kraće prognostičke procene očekivanog životnog veka. Nahum i saradnici (79) su u svojoj studiji na 125 bolesnika sa srčanom insuficijencijom pokazali da je smanjenje longitudinalnog strain-a  $>-9\%$  bilo povezano sa kardiovaskularnim događajima, a osim toga GLS je bio superiorniji od ejectionne frakcije leve komore u predikciji neželjenog ishoda. Međutim, Thomas Cognet i saradnici (57) su u svom istraživanju, gde su bila uključena 63 bolesnika, od kojih je 35 imalo dijabetes dokazali da GLS meren bazično i tri min nakon davanja dipiridamola ima prediktivni značaj za mortalitet bilo kog uzroka u univarijantnoj, ali ne i u multivarijantnoj analizi.

U našem istraživanju GLS se i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi pokazao kao dobar prediktor pojave neželjenih kardijalnih događaja. Iz modela se vidi da smanjenje vrednosti GLS doprinosi većoj šansi da dođe do neželjenog događaja.

## **24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska**

Cristiane Leitao i saradnici (81) su u svom istraživanju na 135 dijabetičara selektovanih iz kohorte od 270 bolesnika pokazali da 30% (41/135) navodno normotenzivnih bolesnika ima maskiranu hipertenziju, tačnije non-dipping profil ABPM. Veća zastupljenost osoba muškog pola je bila u grupi sa maskiranom hipertenzijom (71 vs 45%,  $p=0,005$ ), zatim grupa sa maskiranom hipertenzijom je imala veće vrednosti albuminurie (21,3ug/min vs 8,1ug/min,  $p=0,001$ ), kao i veći indeks mase leve komore (150,2 $\pm$ 32,9 vs 140,5 $\pm$ 26,5g/1,73).



Kazuo Eguchi je u svom revijalnom članku (107) prikazao istraživanje na 81 bolesniku sa dijabetesom, gde je čak 46,9% (38/81) imalo maskiranu hipertenziju, signifikantno veću učestalost albuminurije (39% vs 16%,  $p=0,025$ ) i veću incidencu tihog moždanog udara, a bez razlike sa LVMI u poređenju sa istinski normotenzivnom gupom.

U našem istraživanju 31% dijabetičara (38/121) je imalo noćni pad sistolnog krvnog pritiska  $<10\%$ , međutim u toj grupi je čak 14 dijabetičara, koji su prethodno smatrani normotenzivnim, imalo porast sistolnog krvnog pritiska u toku noći (inverzni dipperi), a takođe je i dijastolni krvni pritisak u toku sna bio signifikantno viši u grupi dijabetičara. Ovaj nalaz je veoma značajan s obzirom da je u metaanalizi Cuspidi i saradnika (109) pokazana povezanost između noćne hipertenzije i povećane verovatnoće subkliničkih srčanih i karotidnih strukturnih promena. Osim toga, nalazi iz Međunarodne baze podataka ambulantnog krvnog pritiska, gde je uključeno 8711 osoba iz 10 populacija, pokazali su da bolesnici sa izolovanom noćnom hipertenzijom, odnosno sa dnevnim krvnim pritiskom (BP)  $<135/85$  mmHg, a noćnim BP  $\geq 120/70$  mmHg, pokazuju veći rizik od ukupne smrtnosti i kardiovaskularnih događaja u poređenju sa osobama koje su u toku noći bile normotenzivne (110). Jača prediktivna vrednost sistolnog krvnog pritiska u toku noći dokazana je u 24 prospektivne studije na 23856 hipertenzivnih bolesnika i 9641 individua iz populacione kohorte (111). U Dublin Outcome studiji na 859 dijabetičara, koji su praćeni 5 godina sistolni krvni pritisak u toku noći je bio snažan nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta (112).

Pokazano je da non-dipper nose visok rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (82). U istraživanju Ohkubo i saradnika (108) na 1542 ispitanika dokazana je linearna povezanost između noćnog pada krvnog pritiska i mortaliteta i za svakih 5% noćnog sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska rizik od kardiovaskularne smrtnosti je bio za 20% veći.

Procentualni pad krvnog pritiska u našem istraživanju je signifikantno korelirao sa LAVI, E/Em, GLS i tMPI. Što je bio veći volumen leve pretkomore, veći indeks E/Em, niži, odnosno manje negativan GLS i tMPI viših vrednosti, odnosno lošija i dijastolna i globalna sistolna funkcija leve komore, procentualni pad krvnog pritiska u toku noći je bio manji. U našem radu procentualni pad sistolnog krvnog pritiska u toku noći  $<10\%$  je bio linearno povezan sa pojavom neželjenog kardijalnog događaja. U univarijantnoj analizi pokazao se kao dobar prediktor pojave neželjenih kardijalnih događaja, ali ne i u multivarijantnoj analizi. Mnogo snažniji prediktor za pojavu nekog od neželjenih kardijalnih događaja i u univarijantnoj i u multivarijantnoj analizi je bio sistolni pritisak u toku sna.

## **Rezultati praćenja bolesnika**

U toku perioda praćenja ispitanika u našem istraživanju do pojave nekog od neželjenih kardijalnih događaja je došlo kod 9 dijabetičara, što je 7,4% (9/121), odnosno 5,6% u odnosu na ukupnu grupu ispitanika (9/162).

Dijabetičari kod kojih je došlo do pojave nekog od neželjenih kardijalnih događaja osim što su imali niži procentualni pad sistolnog krvnog pritiska, razlikovali su se jedino u parametrima tkivnog Dopplera i strain-u, sa statistički značajno nižim vrednostima Em, Sm, GLS i značajno višim vrednostima E/Em i tMPI, odnosno sa lošijom funkcijom leve komore u odnosu na dijabetičare kod kojih do pojave neželjenog događaja nije došlo. S obzirom da se dijabetičari kod kojih je došlo do pojave nekog od neželjenih kardijalnih događaja od onih kod kojih do toga nije došlo nisu razlikovali u morfološkim i drugim parametrima konvencionalne ehokardiografije bitno je naglasiti da primena novih ehokardiografskih tehnika u evaluaciji dijabetesne bolesti srca ima klinički značaj.

## 6.0. ZAKLJUČCI

1. Subklinička dijastolna i sistolna disfunkcija leve komore kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom tip 2 mogu se javiti rano, udruženo ili nezavisno, pre bilo kakvih strukturnih promena na miokardu, kod bolesnika kod kojih na ehokardiogramu leva pretkomora i komora imaju normalnu morfologiju.
2. Obe subkliničke disfunkcije su povezane sa noćnom hipertenzijom, čije rano otkrivanje uz naravno ranu detekciju subkliničke disfunkcije leve komore ima vrlo važnu ulogu u prevenciji neželjenih kardijalnih događaja.
3. Rutinska primena parametara tkivnog Doppler-a i novijih ehokardiografskih tehnika, kao što je speckle tracing, može imati veliki značaj u evaluaciji dijabetesne bolesti srca.
4. Index E/Em, GLS i noćna hipertenzija nisu se izdvojili samo kao jednostavni i korisni pokazatelji u proceni i ranom otkrivanju disfunkcije leve komore, već predstavljaju i jednostavan, efektivan način za procenu kardijalnog rizika kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom tip 2.
5. Indeks  $E/Em > 15$ ,  $GLS < -17\%$  i sistolni krvni pritisak u toku sna  $> 119$  mmHg detektuju asimptomatske bolesnike sa DM tip 2 koji su u povećanom riziku za pojavu nekog od neželjenih kardijalnih događaja.

## 7.0. LITERATURA

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979; 2:120–126.
2. Bell DS. Heart failure in the diabetic patient. *Cardiol Clin* 2007; 25: 523–38.
3. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25:543–67.
4. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 1998; 180:53–57.
5. Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI, Lyons MM, Soni BJ, Jyothirmayi GN, Regan TJ. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes*. 1999;48:1443–1447.
6. Capasso JM, Robinson TF, Anversa P. Alterations in collagen crosslinking impair myocardial contractility in the mouse heart. *Circ Res*. 1989;65:1657–1664.
7. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med*. 2006;144:517–524.
8. Sharma S, Adroque JV, Golfman L, Uray I, Lemm J, Youker K, Noon GP, Frazier OH, Taegtmeier H. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*. 2004;18:1692–1700.
9. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, Sartoni-D'Ambrosia G, Arbique D, Vongpatanasin W, Unger R, Victor RG. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med*. 2003;49: 417–423.
10. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Clin Sci*. 2004; 107:539–557.
11. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health and Risk Manag* 2010; 6:883-903.
12. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013, 18:149–166.
13. Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359: 1430-1432.

14. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, et al. Impact of Glucose Intolerance and Insulin Resistance on Cardiac Structure and Function: Sex-Related Differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 448-454.
15. Hirayama H, Sugano M, Abe N, Yonemochi H, Makino N. Determination of left ventricular mass by echocardiography in normotensive diabetic patients. *Jpn Circ J*. 2000; 64(12): 921-4.
16. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T et al. Association Between Diabetes Mellitus and Left Ventricular Hypertrophy in a Multi-Ethnic Population. *Am J Cardiol*. 2008; 101(12): 1787-1791.
17. Howard BV, Cowan LD, Go O, et al. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 1998; 21:1258–1265.
18. Devereux R, Roman MJ, Paranicas M et al, Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function The Strong Heart Study. *Circulation*. 2000; 101(19):2271-6.
19. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322:1561–1566.
20. Chareonthaitawee P, Sorajja P, Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ: Prevalence and prognosis of left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients without known coronary artery disease referred for stress single-photon emission computed tomography and assessment of left ventricular function. *Am Heart J* 2007, 154:567–574.
21. Giorda CB, Cioffi G, de Simone G, Di Lenarda A, Faggiano P, Latini R, Lucci D, Maggioni AP, Tarantini L, Velussi M, Verdecchia P, Comaschi M, on behalf of the DYDA study: Predictors of early-stage left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: results of DYDA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011, 18:415–423.
22. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoss AW: High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012, 55:2154–2162.
23. Fonseca CG, Dissanayake AM, Doughty RN, Whalley GA, Gamble GD, Cowan BR, Occleshaw CJ, Young AA: Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction. *Am J Cardiol* 2004, 94:1391–1395.

24. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y: Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr* 2009, 10:926–932.
25. Karagöz A, Bezgin T, Kutlutürk I, Külahçioğlu S, Tanboğa IH, Güler A, Karabay CY, Oduncu V, Aksoy H, Kıırma C. Subclinical left ventricular systolic dysfunction in diabetic patients and its association with retinopathy: A 2D speckle tracking echocardiography study. *Herz* 2015; 40 (3): 240-246.
26. Vintila VD, Roberts A, Vinereanu D, Fraser AG: Progression of subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes after 5 years despite improved glycemic control. *Echocardiography* 2012, 29:1045–1053.
27. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, Levy D: Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013, 6:279–286.
28. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1548–51.
29. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24:5–10.
30. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab* 2003; 29:455- 466.
31. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular Diastolic Dysfunction an Early Manifestation of Diabetic Cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98:33–39.
32. Nicolino A, Longobardi G, Furgi G, Rossi M, Zoccolillo N, Ferrara N, Rengo F: Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8:382–389.
33. Hiramatsu K, Ohara N, Shigematsu S, Aizawa T, Ishihara F, Niwa A, Yamada T, Naka M, Momose A, Yoshizawa K: Left ventricular filling abnormalities in noninsulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glycemic control. *Am J Cardiol* 1992;70:1185–1189.

34. Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, Sibilio G, Sabatini D, Quattrin S, Capaldo B: Diastolic dysfunction in patients with non-insulindependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 1996; 13:321–324.
35. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Johansen A et al. Left Ventricular Diastolic Function in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Association With Myocardial and Vascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 24-31.
36. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, Fabsitz RR, Howard BV. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol.* 2000; 86:1090 – 1096.
37. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001; 24:1614 –1619.
38. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004; 93:870 – 875.
39. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003; 289:194 –202.
40. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with wellcontrolled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001; 87:320 –323.
41. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006; 355:251–259.
42. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De KG, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28:2539 –2550.
43. Nagueh SF, Otto A, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An

- Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
44. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, et al: An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 448-54.
  45. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in estimation left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-94.
  46. Hills GS, et al: Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 360-367.
  47. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(8):1548–51.
  48. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(4):300–5.
  49. Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet Med*. 2005; 22(12):1720–5.
  50. Ravassa S, Barba J, Coma-Canella I, Huerta A, Lopez B, Gonzalez A, et al. The activity of circulating dipeptidyl peptidase-4 is associated with subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:143.
  51. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10(8):926–32.
  52. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009; 104(10):1398–401.
  53. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, Jalali A. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain



- velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography* (Mount Kisco, NY). 2014; 31(4):456–63.
54. Ernande L, Bergerot C, Girerd N, Thibault H, Davidsen ES, Gautier Pignon-Blanc P, et al. Longitudinal myocardial strain alteration is associated with left ventricular remodeling in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27(5):479–88.
55. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24(11):1268–75.
56. Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, De Buyzere ML, Schnell F, Groisne L, et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(12):1266–72.
57. Cognet T, Vervueren PL, Dercle L, Bastie D, Richaud R, Berry M, et al. New concept of myocardial longitudinal strain reserve assessed by a dipyridamole infusion using 2D-strain echocardiography: the impact of diabetes and age, and the prognostic value. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12:84.
58. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981; 45:248–63.
59. Henein MY, Gibson DG. Normal long axis function. *Heart* 1999; 81:111–3.
60. Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart* 1999; 81: 229–31.
61. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 609–614.
62. Sanderson JE, Fraser AG. Systolic dysfunction in heart failure with a normal ejection fraction: echo-Doppler measurements. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 49:196–206.
63. Edvardsen T, Urheim S, Skulstad H, Steine K, Ihlen H, Smiseth OA. Quantification of left ventricular systolic function by tissue Doppler echocardiography: Added value of measuring pre- and postejection velocities in ischemic myocardium. *Circulation* 2002; 105: 2071– 2077.
64. Li X, Jones M, Wang HF, Davies CH, Swanson JC, Hashimoto I, et al. Strain rate acceleration yields a better index for evaluating left ventricular contractile function as

- compared with tissue velocity acceleration during isovolumic contraction time: An in vivo study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1211–1216.
65. Hashimoto I, Li XK, Bhat AH, Jones M, Sahn DJ. Quantitative assessment of regional peak myocardial acceleration during isovolumic contraction and relaxation times by tissue Doppler imaging. *Heart* 2005; 91: 811–816.
  66. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Riemekasten G, et al. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: A Doppler tissue and speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; 8: 3.
  67. Tayyareci Y, Tayyareci G, Tastan CP, Bayazit P, Nisanci Y. Early diagnosis of right ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler-derived isovolumic myocardial acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Echocardiography* 2009; 26: 1026–1035.
  68. Tayyareci Y, Nisanci Y, Umman B, Oncul A, Yurdakul S, Altun I, et al. Early detection of right ventricular systolic dysfunction by using myocardial acceleration during isovolumic contraction in patients with mitral stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 516–521.
  69. Salem Omar AM, Tanaka H, Matsumoto K, Tatsumi K, Miyoshi T, Hiraishi M, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K, Fukuda Y, Kawai H, Hirata K. Tissue Doppler imaging-derived myocardial acceleration during isovolumetric contraction predicts pulmonary capillary wedge pressure in patients with reduced ejection fraction. *Circ J* 2012; 76: 1399–1408.
  70. Pattoneri P, Sozzi FB, Catellani E, Piazza A, Iotti R et al. Myocardial involvement during the early course of type 2 diabetes mellitus: usefulness of Myocardial Performance Index. *Cardiovascular Ultrasound* 2008; 6:27.
  71. Turfan M, Akyel A, Bolayir HA, Vatankulu MA, Aktürk M, Yetkin I, Boyaci B. Correlation of the myocardial performance index with plasma B-type natriuretic peptide levels in type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Kardiol Pol* 2012; 70, 6: 556–562.
  72. Biering-Sørensen T, Rasmus Mogelvang R, Jensen JS. Prognostic value of cardiac time intervals measured by tissue Doppler imaging M-mode in the general population. *Heart* 2015; 0:1–7.
  73. Langeland S, D’Hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnens B et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment

- of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005; 112:2157–62.
74. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:630–3.
  75. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12(3):167-205.
  76. Roos JC, Scholte AJ, Kharagjitsingh VA, Bax JJ, and Delgado V. Changes in multidirectional LV strain in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15(1):41-7.
  77. Par YH, Kang SJ, Song JK et al. Prognostic Value of Longitudinal Strain After Primary Reperfusion Therapy in Patients with Anterior-wall Acute Myocardial Infarction. *J of the Am.Soc. of Echocard.* 2008; 21 (3): 262-267.
  78. Won JS, KIM WS, Yu TK, Ha SJ et al, Prognostic Value of Serial Global Longitudinal Strain Measured by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J of Cardiol,* 2011; 108 (3): 340-347.
  79. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, Macron L, Cle´mence D, Bouhemad B, Monin JL, Dubois Rande JL, Gueret P, Lim P. Impact of Longitudinal Myocardial Deformation on the Prognosis of Chronic Heart Failure Patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:249-256.
  80. O’Brien E, Sheridan J, O’Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet.* 1988;II:397.
  81. Leitao CB, Canani LH, Kramer CK et al. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007; 30:1255–60.
  82. Parati G, Ochoa JE, et al. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36 (2): 312-324.

83. Rose G, McCartney P, Reid DD. Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *Br J Prev Soc Med* 1977; 31:42–8.
84. Mancia G, de Backe Gr, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty MA, Kjeldsen SE, Laurent S. Et al. 2007 ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-1187.
85. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bořhm M, Christiaens T, Cifkova R et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the ESH/ESC. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.
86. Somaratne BJ, Whalley GA, Poppe KK et al. Screening for left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus in the community. *Cardiovascular Diabetology* 2011; 10:29.
87. Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, Mottram PM, Prins JB, Marwick TH: Screening for heart disease in diabetic subjects. *American Heart Journal*. 2005, 149 (2): 349-354.
88. Srivastava PM, Calafiore P, Macisaac RJ, Patel SK, Thomas MC, Jerums G, Burrell LM: Prevalence and predictors of cardiac hypertrophy and dysfunction in patients with Type 2 diabetes. *Clinical Science*. 2008, 114 (4): 313-320.
89. Hirayama H, Sugano M, Abe N, Yonemochi H, Makino N. Determination of Left Ventricular Mass by Echocardiography in Normotensive Diabetic Patients. *Jpn Circ J* 2000; 64: 921-924.
90. Teo SG, Yang H, Chai P, Yeo TC. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *European Journal of Echocardiography* 2010; 11: 38–43
91. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voig JU. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J of the Am Soc of Echocardiography* 2015; 28: 1-39.
92. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation*. 2003; 107:659–663.

93. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 351:1097–1105.
94. Maurer MS, King DL, Rumbarger LE-K, Packer M, Burkhoff D. Left heart failure with a normal ejection fraction: identification of different pathophysiologic mechanisms. *J Card Fail.* 2005; 11:177–187.
95. Zile MR, LeWinter MM. Left ventricular end-diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:982–985.
96. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93:870–5.
97. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355(3):251-9.
98. Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, et al. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2013; 12:38.
99. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Gheorghide M, Butler J. Echocardiographic evaluation of left ventricular structure and function: new modalities and potential applications in clinical trials. *J Card Fail* 2012;18:159–72.
100. Nikitin NP, Loh PH, De Silva R, et al: Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006; 92: 775-779.
101. Ha JW, Lee HC, Kang ES, Ahn CM, Kim JM, Ahn JA, Lee SW, Choi EY, Rim SJ et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart* 2007;93:1571–1576.
102. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. Association of Cardiac Autonomic Neuropathy With Subclinical Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes. *JACC* 2010; 3 (12): 1207-1215.
103. Lindqvist P, Waldenstro A, Wikstro G, Kazzam E. Potential use of isovolumic contraction velocity in assessment of left ventricular contractility in man:

- A simultaneous pulsed Doppler tissue imaging and cardiac catheterization study. *Eur J Echocardiography* 2007; 8:252-258.
104. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Hansen TF et al. Global Longitudinal Strain Is Not Impaired in Type 1 Diabetes Patients Without Albuminuria. *J Am Coll Cardiol Img* 2015; 8(4):400-410.
  105. Rangel I, Gonçalves A, Sousa de C et al. Global longitudinal strain as a potential prognostic marker in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2014; 33(7); 403-409.
  106. Hillis GS, Møller JE, Pellikka PA, Gersh BJ et al. Noninvasive Estimation of Left Ventricular Filling Pressure by E/e Is a Powerful Predictor of Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:360–7.
  107. Eguchi K. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Diabetes and Obesity—A Review, *Internat J of Hypertension* 2011; 1-8.
  108. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20:2183–2189.
  109. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nocturnal Hypertension and Subclinical Cardiac and Carotid Damage: An Updated Review and Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016:1–8.
  110. Fan HQ, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*. 2010;28:2036–2045.
  111. Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:3–10.
  112. Draman MS, Dolan E, van der Poel L, et al. The importance of nighttime systolic blood pressure in diabetic patients: Dublin Outcome Study. *J Hypertens*. 2015;33:1373–1377.

## Spisak skraćenica

ABPM- ambulatorni monitoring krvnog pritiska  
A-kasna dijastolna transmitralna brzina  
Am-kasna dijastolna tkivna brzina  
BMI-indeks telesne mase  
BSA-indeks telesne površine  
E-rana dijastolna transmitralna brzina  
Em-rana dijastolna tkivna brzina  
DTE-deceleraciono vreme rane dijastolne transmitralne brzine  
DM-Diabetes mellitus  
HFPEF-srčana insuficijencija sa očuvanom ejectionom frakcijom  
IVRT-izovolumetrijsko vreme relaksacije  
IVCv-brzina izovolumetrijske kontrakcije  
IVA-akceleracija tokom izovolumetrijske kontrakcije  
LAVI-indeks volumena leve pretkomore  
LV-leva komora  
LVD-disfunkcija leve komore  
LVDD-dijastolna disfunkcija leve komore  
LV EDDI-indeks enddiastolnog dijametara leve komore  
LV EDDI-indeks volumena leve komore  
LVEF-ejekciona frakcija leve komora  
LV ESDI-indeks endsistologi dijametara leve komore  
LV ESVI-indeks endsistolnog volumena leve komore  
LVMI-indeks mase leve komore  
RET-regionalno ejectiono vreme  
RIVCT-regionalno vreme izovolumetrijske kontrakcije  
RIVRT-regionalno vreme izovolumetrijske relaksacije  
RWT-relativna debljina zida  
Sm-sistolna tkivna brzina  
tMPI-tkivni Doppler indeks miokardne performanse

## **Biografija**

**Stevanović (Milivoje) Angelina** rođena 03.12.1967. godine u Prištini.

Osnovnu i srednju školu završila u Beogradu, kao i Medicinski fakultet 1994. godine. Specijalista interne medicine od 2002. godine. Subspecijalista kardiologije i magistar medicinskih nauka od 2009. godine.

Od 1996. godine bila je zaposlena u Zavodu za zdravstvenu zaštitu „Železnice Srbije“ prvo kao lekar opšte prakse, zatim kao specijalista interne medicine, a od 2009. godine bila je šef Službe funkcionalne dijagnostike. Od maja 2017. godine zaposlena u Euromediku.

Usavršavala se iz oblasti ehokardiografije na North Western Univerzitetu u Čikagu u novembru 2008. godine.

Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja kardiologa Srbije, Udruženja za hipertenziju, prevenciju infarkta i šloga, Evropskog udruženja kardiologa, Evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing i Evropske asocijacije za kardiovaskularnu prevenciju i rehabilitaciju.

Dr Angelina Stevanović je dobitnik:

- Nagrade Evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing (EACVI) 2015. godine,
- Nagrade Evropskog udruženja za hipertenziju 2015. godine,
- Nagrade na Prvom kongresu Kardiovaskularnog Imidžinga Srbije 2015. godine,
- Nagrade Investigator grant 2014. godine Evropskog i Internacionalnog udruženja za hipertenziju,
- Nagrade Attendance Grant EUROECHO 2009.,
- Nagrade za najbolji originalni rad među radovima selektovanim za poster prezentaciju na 2. Kongresu Ehokardiografskog udruženja Srbije, ECHOS2 2008. godine,
- Nagrade Evropskog udruženja za ehokardiografiju 2007.,
- Specijalne nagrade Zavoda za zaštitu zdravlja “Železnice Srbije” 2007. godine za naučno-istraživački rad i inovacije u radu,
- Bila je kandidat za nagradu u selekciji mladih istraživača na Evropskoj konferenciji bolesti miokarda i perikarda.

Do sada ima ukupno 61 rad, u 54 radova je prvi autor, 46 je prezentovano na evropskim i svetskim kongresima, čiji su abstrakti publikovani u suplementima svetski priznatih časopisa,



a sedam je objavljeno u celini, četiri u internacionalnim časopisima, a tri u nacionalnom časopisu, 15 je prezentovano na kongresima u našoj zemlji i objavljeno u Zbornicima radova.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Angelina Stevanović

број уписа \_\_\_\_\_

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Značaj ehokardiografije i ambulatornog praćenja arterijskog krvnog pritiska  
za rano otkrivanje, tok i prognozu dijabetesne kardiomiopatije

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 19.05.2016.

Ангелина Стевановић

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Angelina Stevanović

Број уписа \_\_\_\_\_

Студијски програм Значај ехокардиографије и амбулаторног праћења артеријског крвног

Наслов рада pritiska za rano otkrivanje, tok i prognozu dijabetesne kardiomiopatije

Ментор Prof dr. Milica Dekleva

Потписани Angelina Stevanović

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 19.05.2016.

Angelina Stevanović

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Značaj ehokardiografije i ambulatornog praćenja arterijskog krvnog pritiska za  
rano otkrivanje, tok i prognozu dijabetesne kardiomiopatije

---

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, \_\_\_\_\_ 19.05.2016.

Андрејка Стојановић