

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena M. Bogdanović**

**ISPITIVANJE EFEKTA AKUTNE  
HIPERGLIKEMIJE NA FUNKCIJU  
MIOKARDA U PACIJENATA SA  
DIJABETESOM**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Beograd, 2019. god.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE**

**Jelena M. Bogdanović**

**ASSESSMENT OF EFFECT OF ACUTE  
HYPERGLYCEMIA ON MYOCARDIAL  
FUNCTION IN PATIENTS WITH  
DIABETES**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**Belgrade, 2019.**

**Mentor**

Profesor dr Katarina Lalić  
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Klinički Centar Srbije, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Komentor**

Profesor dr Milika Ašanin  
Klinika za kardiologiju  
Klinički Centar Srbije, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Članovi komisije**

1. Profesor dr Aleksandra Jotić, predsednik komisije  
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Klinički Centar Srbije, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Profesor dr Goran Stanković  
Klinika za kardiologiju  
Klinički Centar Srbije, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Profesor dr Aleksandar Đukić  
Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Klinički Centar Kragujevac  
Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu.

**Datum odbrane:** \_\_\_\_\_

*Izražavam duboko poštovanje i najiskrenije se zahvaljujem svom mentoru Prof. dr Katarini Lalić, divnom čoveku i vrsnom pedagogu, zbog njene stalne vere u mene. Zahvaljujem se na strpljenju, dragocenim savetima i stručnoj pomoći koju je uložila u moj profesionalni razvoj, a naročito na ljudskoj toplini.*

*Najiskrenije se zahvaljujem komentoru Prof. dr Miliki Ašaninu na mudrim savetima, podršci, strpljenju, stručnoj pomoći i velikom razumevanju.*

*Akademiku Nebojši Laliću najiskrenije se zahvaljujem na podršci i razumevanju.*

*Najtoplije se zahvaljujem Prof. dr Aleksandri Jotić na bezrezervnoj podršci i stručnim savetima.*

*Zahvaljujem se Doc. dr Gordani Krljanac koja je imala strpljenje i energije u sprovođenju ehokardiografskih snimanja, bez kojih ovo istraživanje ne bi bilo moguće.*

*Zahvaljujem se Doc. dr Sanji Stanković na podršci, profesionalnom pristupu i kvalitetnoj obradi bihemijskih analiza.*

*U izboru metoda statističke analize i obradi podataka, veliku pomoć i podršku pružila mi je Ass. dr Jelena Milin na čemu se najtoplije zahvaljujem.*

*Zahvaljujem se Doc. dr Nataši Rajković, Doc. dr Ljiljani Lukić, Doc. dr Tanji Miličić, Ass. dr Ljubici Stošić, Ass. dr Mariji Maćešić, Ass. dr Ljiljani Popović, dr Ivi Rasulić, na pomoći i toplom prijateljskom odnosu.*

*Zahvaljujem se lekarima Metaboličke jedinice na razumevanju.*

*Medicinskim sestrama Metaboličke jedinice, najtoplije se zahvaljujem na neophodnoj pomoći i podršci koju su mi pružile u svakodnevnom radu i prikupljanju uzoraka krvi za laboratorijske analize.*

*Veliko hvala iskrenom prijatelju Ivi koja mi je pružila podršku i pomoć.*

*Najveću zahvalnost dugujem mojoj porodici sestri Ljiljani, majci Branislavki i ocu Milisavu na ljubavi, toplini koju su mi pružili, verovanju, bezrezervnoj podršci i razumevanju za sve godine školovanja bez kojih ne bi bilo i ove disertacije.*

*Na kraju, zahvaljujem se svima onima koji su očekivali da se nađu u ovoj zahvalnici, a koje sam nenamerno izostavila, za podršku koju su mi pružili tokom izrade ovog rada.*

*Rad posvećujem sestri i roditeljima*

# ISPITIVANJE EFEKTA AKUTNE HIPERGLIKEMIJE NA FUNKCIJU MIOKARDA U PACIJENATA SA DIJABETESOM

## REZIME

**Uvod:** Akutna hiperglikemija se može javiti kod osoba sa ranije dijagnostikovanom šećernom bolesti ili poremećenim metabolizmom glukoze. Prva klinička manifestacija nedijagnostikovane šećerne bolesti može biti elevacija nivoa glukoze u krvi. Akutna hiperglikemija se najčešće definiše kao koncentracija glukoze u krvi veća od 10.0 mmol/l ili 11.0 mmol/l pri prijemu. Poslednjih godina, razvijena je nova dvodimenzionalna tehnika tzv. speckle tracking ehokardiografija (2D-STE) koja omogućava procenu regionalne deformacije u tri pravca i to: longitudinalnom, radijalnom i cirkumferentnom. Njenom primenom moguća je kvantifikacija globalne i regionalne sistolne i dijasolne funkcije miokarda. Velika prednost ove tehnike u odnosu na druge tehnike snimanja je u tome što ona omogućava praćenje i prikaz deformacije miokarda kroz njegove različite slojeve (subendokardni, srednji i subepikardni sloj).

**Cilj** ovog istraživanja je bio da se ispita efekat akutne hiperglikemije na ultrazvučne karakteristike miokardne funkcije i da se utvrdi stepen i reverzibilnosti uočenih miokardnih promena u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i očuvanom ejekcionom frakcijom.

**Metode:** U istraživanje je uključeno ukupno 67 bolesnika sa dijabetesom tip 1 i tip 2 (grupa A) sa akutnom hiperglikemijom. Pacijenti koji su uključeni u ovu studiju pažljivo su odabrani od pacijenata primljenih u jedinicu intenzivnog lečenja prema sledećim kriterijumima uključivanja: 1) pacijenti sa poznatim i novootkrivenim DM sa akutnom hiperglikemijom na prijemu (glukoza u krvi  $\geq 11,1$  mmol/l); 2) bez prethodno poznatih ili novodijagnostikovanih kardiovaskularnih bolesti (KVB) (uključujući i hipertenziju); 3) bez poznatih ili tek dijagnostikovanih mikro- i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Iz istraživanja su isključeni pacijenti mlađi od 18 godina ili stariji od 65 godina, s nestabilnom anginom pektoris, AIM, srčanom insuficijencijom,

atrijalnom fibrilacijom ili nepravilnim ritmom na EKG-u, malignim bolestima, obstruktivnom bolesti pluća, insuficijencijom jetre ili bubrega, sa akutnim/hroničnim infekcijama, ketoacidozom, lečeni kortikosteroidima ili imunosupresivnim lekovima. Određene su dve kontrolne grupe: 1) grupa B koja se sastojala od pažljivo odabranih bolesnika sa dijabetesom koji su, u vreme uključivanja u studiju, imali zadovoljavajuću metaboličku kontrolu ( $HbA1c \leq 7,0\%$ , glukoza u plazmi  $< 7$  mmol/l) bez poznatih ili tek dijagnostikovanih mikro- i makrovaskularnih komplikacija; 2) grupa C koja se sastojala od zdravih dobrovoljaca. Svi bolesnici su bili podvrgnuti istim terapijskim merama do uspostavljanja euglikemije (tretirani brzodelujućim insulinom u kontinuiranoj infuziji pomoću pumpe). Svim ispitanicima su urađene biohemijske analize i ehokardiografski pregled (aparatus Vivid e9 (General Electric)). Snimci su analizirani naknadno (GE EchoPAC, verzija 113), a korišćene su standardne ehokardiografske metode M-mode, 2D, kolor, pulsni, kontinuirani doppler, zatim tkivni doppler i 2D speckle tracking. U analizu su ušli parametri sistolne i dijastolne funkcije i miokardne mehanike. 2D-STE je korišćen za procenu globalne i regionalne funkcije leve komore. U grupi A, posle 72 h i.v. kontinuiranog lečenja insulinom (u vreme kada je postignuta euglikemija) (drugi pregled) i nakon 3 meseca posle akutne hiperglikemije (treći pregled) sve analize su ponovljene.

**Rezultati:** Globalni longitudinalni strain (GLS) u grupi A bio je značajno manji u odnosu na obe kontrolne grupe na prijemu u bolnicu, dok nije bilo razlike između grupa B i C. Peak sistolni longitudinalni strain u endokardu (Endo), srednjem sloju miokarda (Mid) i epikardu (Epi) je bio značajno niži u grupi A u odnosu na obe grupe B i C. Pogoršanje u peak sistolnom cirkumferentnom strain-u uočeno je na bazalnom nivou leve komore u sva tri sloja (Endo, Mid i Epi) i na nivou papilarnog mišića u Epi sloju u grupi A u poređenju sa grupom C. Uočen nepovoljan efekat akutne hiperglikemije na sistolnu funkciju miokarda u asimptomatskih dijabetesnih bolesnika održava se i 3 meseca nakon uspostavljanja optimalne glikoregulacije.

**Zaključak:** Akutna hiperglikemija u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i očuvanom ejekcionom frakcijom ima značajne negativne učinke na sistolnu mehaniku miokarda leve komore prvenstveno smanjenjem globalnog longitudinalnog strain-a, peak sistolnog longitudinalnog strain-a (na Endo, Mid i Epi slojevima) i peak

cirkumferentnog strain-a (na sva tri sloja na bazi leve komore). Opažene promene u sistolnoj funkciji leve komore nisu bile reverzibilne ni nakon kratkotrajnog (72h), ali ni nakon dugotrajnog (3 meseca) uspostavljanja i održavanja dobre metaboličke kontrole dijabetesa.

**Ključne reči:** dijabetes, akutna hiperglikemija, leva komora, dvodimenzionalna ehokardiografija

**Naučna oblast:** medicina

**Uža naučna oblast:** interna medicina-endokrinologija



## ASSESSMENT OF EFFECT OF ACUTE HYPERGLYCEMIA ON MYOCARDIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES

### ABSTRACT

**Introduction:** Acute hyperglycemia has also been documented to occur in people with previously diagnosed diabetes or impaired glucose metabolism. The first clinical manifestation of undiagnosed diabetes can be increased blood glucose levels. Acute hyperglycemia is generally defined as blood glucose concentration greater than 10,0 mmol/l or >11,0 mmol/l upon admission in hospital. Over the past couple of years, a new two-dimensional speckle tracking echocardiography (2D-STE), has been developed that enables assessment of regional deformation in three directions: longitudinal; radial; and circumferential. With the use of this technique it is possible to both measure myocardial function parameters, and quantify global and regional systolic and diastolic myocardial function. The great advantage of this technique compared to other imaging techniques lies in the fact that it allows one to track and display myocardial deformation through its' different layers (subendocardial; middle; and subepicardial).

The **aim** of these study was to examine the effect of acute hyperglycemia on ultrasound characteristics of myocardial function and to determine the degree and reversibility of observed myocardial changes detected in asymptomatic patients with diabetes and preserved ejection fraction

**Methods:** A total of 67 patients with diabetes type 1 and type 2 (Group A), and acute hyperglycemia were included in this study. Patients included in this study were carefully selected from patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) according to the following inclusion criteria: (1) patients with previously known diabetes or newly onset diabetes with acute hyperglycemia upon admission (blood glucose  $\geq 11$  mmol/l ); (2) free of previously known or newly diagnosed cardiovascular diseases CVD (including hypertension); (3) free of known or newly diagnosed micro and macrovascular diabetic complications. Those patients younger than 18 or older than 65 years of age, with

unstable angina pectoris, AMI, heart failure, atrial fibrillation or irregular rhythm on ECG, malignant diseases, obstructive pulmonary disease, hepatic or renal failure, acute or chronic infections, ketoacidosis, treated with corticosteroids or immunosuppressive agents were excluded from the study. Two control groups were identified: (1) Group B consisting of carefully selected patients with diabetes who had optimal metabolic control at the time of inclusion in the study ( $HbA1c \leq 7,0\%$ , plasma glucose  $< 7\text{mmol/l}$ ) without any known or newly diagnosed micro- and macrovascular diabetic complications; (2) Group C consisting of healthy volunteers. All patients were subjected to the same treatment measures until euglycemia was established (treated with fast-acting insulin in continuous insulin infusion pump). Biochemical analyses as well as echocardiographic examination (Vivid E9, General Electric) was performed for all patients. All patients were subjected to examined and 2D-STE (Vivid E9, General Electric) as well as: M-mode, 2D, colour, pulsed, continuous Doppler; followed by tissue Doppler and 2D speckle tracking, was performed and data analyzed retrospectively (GE EchoPAC, version 113). Parameters of systolic and diastolic function and myocardial mechanics were examined. 2D-STE was used to assess the global and regional function of the left ventricle. In group A, after 72 h of i.v. continuous insulin treatment (at the time euglycemia was achieved) (second examination) and after 3 months following acute hyperglycemia (third examination) all analyses was repeated.

**Results:** Global longitudinal strain (GLS) ( $-19.6 \pm 0.4\%$ ) in Group A was significantly lower in comparison to both groups B ( $-21.3 \pm 0.4\%$ ;  $p < 0.05$ ) and C ( $-21.9 \pm 0.4\%$ ;  $p < 0.01$ ) at baseline, while we could not detect the differences between groups B and C. Peak systolic *longitudinal* endocardial (Endo), mid-myocardial (Mid) and epicardial (Epi) layer strain were significantly lower in group A at baseline compared to both groups B and C. Deterioration in peak systolic *circumferential* strain was observed at basal LV level, in all three layers (Endo, Mid and Epi) and in mid-cavity LV level in Epi layer in group A in comparison to group C. Moreover, in group A, after euglycemia was achieved (at second and third examination) GLS, as well as peak longitudinal and circumferential strain remain the same. observed changes in systolic LV functions was not reversible after three months of good glycemetic control.

**Conclusion:** Acute hyperglycemia in asymptomatic diabetic patients has significant negative effects on systolic LV myocardial mechanics primarily by reducing GLS and multilayer peak systolic longitudinal and circumferential strain which was not reversible after three months of good glycemic control.

**Key words:** diabetes, acute hyperglycemia, left ventricle, two-dimensional speckle tracking

**Scientific field:** Medicine

**Major in:** Internal medicine-endocrinology

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	
1.1. Epidemiološki podaci o dijabetes melitusu	1
1.2. Dijabetes i kardiovaskularne bolesti	4
1.3. Mehanizmi oštećenja tkiva hiperglikemijom	7
1.4. Patogenetski mehanizmi miokardne disfunkcije kod hiperglikemije	10
2. Akutna hiperglikemija	12
2.1. Definicija nivoa akutne hiperglikemije	12
2.2. Akutna hiperglikemija i kardiovaskularni sistem	13
2.3. Efekti akutne hiperglikemije	16
2.3.1. Akutna hiperglikemija i vaskularno oštećenje	16
2.3.2. Akutna hiperglikemija i miokardno oštećenje	20
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b>	27
<b>3. MATERIJAL I METODE</b>	29
Selekcija ispitanika	29
Plan istraživanja i metode	30
Laboratorijsko ispitivanje	33
Osnovne biohemijske analize	33
Lipidni status	33
Biohemijske determinante miokardne funkcije	34
Ehokardiografsko ispitivanje	35
Dvodimenzionalna strain analiza leve komore	37
Statistička obrada	41
<b>4. REZULTATI</b>	42
4.1. Osnovne karakteristike ispitanika na prijemu u bolnicu	42
4.2. Analiza laboratorijskih parametara na prijemu u bolnicu	43
4.3. Analiza konvencionalnih ehokardiografskih parametara u posmatranim grupama na prijemu u bolnicu	48
4.4. Dvodimenzionalna speckle tracking analiza leve komore za sve tri grupe ispitanika na prijemu u bolnicu	50
4.5. Analiza parametara konvencionalne ehokardiografije i dvodimenzionalne speckle tracking analize leve komore na prijemu u bolnicu, nakon 72h i 3 meseca u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom	56
4.6. Korelacione analize	59
<b>5. DISKUSIJA</b>	64
<b>6. ZAKLJUČCI</b>	86
<b>7. LITERATURA</b>	89

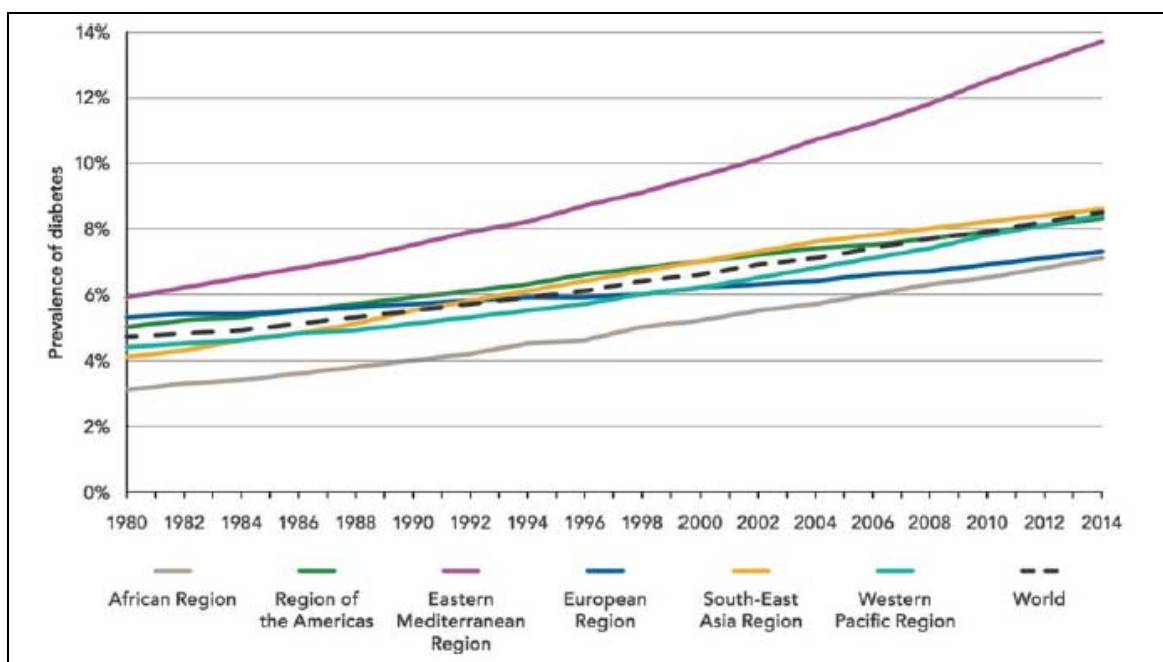
## 1. UVOD

### 1.1. Epidemiološki podaci o dijabetes melitusu

Jedan od najvećih zdravstvenih problema sa kojim se današnja civilizacija suočava, a čiji broj slučajeva i učestalost stalno raste, je *diabetes mellitus (DM)*, ozbiljno, hronično metaboličko oboljenje koje se manifestuje povišenim nivoom glukoze u krvi, a koje nastaje kada pankreas ne proizvodi dovoljno insulina (defekt u sekreciji insulina) ili kada telo ne može efikasno da koristi insulin koji proizvodi (1, 2).

Prevalencija dijabetesa se, prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization – WHO*) iz 2016. godine, skoro udvostručila poslednjih decenija. To je povećanje globalne prevalencije u odrasloj populaciji sa 4,7% u 1980. godini na 8,5% u 2014. godini. Zapravo, sve veća prevalencija dijabetesa je dovela do situacije u kojoj je 1980. godine 108 miliona odraslih osoba (1), 2011. godine 360 miliona osoba (2), a 2014. godine 422 miliona odraslih osoba imalo dijabetes (1). WHO očekuje da će se ovaj broj povećati na 552 miliona do 2030. godine (2). Najnoviji podaci *International Diabetes Federation* procenili su da je u 2015. godini 415 miliona odraslih osoba u dobi od 20 do 79 godina u svetu imalo DM, a da će taj broj iznositi 642 miliona u 2040. godini, s tim da se prevalencija povećala sa 8,8 na 10,4% (3). U Evropi je 52 miliona osoba u 2011. godini imalo dijabetes, a veruje se da će do 2030. godine preko 64 miliona osoba u Evropi imati dijabetes. Osim u Evropskoj populaciji, tokom proteklih decenija, zabeležen je porast prevalencije dijabetesa na Bliskom Istoku, Pacifiku, u Aziji i delovima Severne i Južne Amerike (1, 2). Prevalencija dijabetesa, prilagođeno starosti, je 3,8% u Africi, 10,7% na Bliskom Istoku i Severnoj Africi, 11,5% u Severnoj Americi i Karibima, 9,6% u Južnoj i Centralnoj Americi, 9,1% u jugoistočnoj Aziji i 8,8% u Pacifiku (Slika 1). Kina, Indija i Sjedinjene Američke Države (SAD) se smatraju zemljama sa najvećim brojem ljudi koji boluju od DM (3). Tako je, npr. u 2015. godini, procenjeno da je 1,5 miliona novih slučajeva dijabetesa (6,7 na 1000 stanovnika) dijagnostikovano među odraslim osobama u SAD (4).

*Tip 2 dijabetes melitusa (T2DM)* je najčešće dijagnostikovan tip dijabetesa i čini oko 90-95% svih dijagnostikovanih slučajeva dijabetesa među odraslim osobama u dobi od 45. do 64. godine. Porast učestalosti dijabetesa se uglavnom dovodi u vezu sa povećanom prevalencijom T2DM širom sveta. U znatno manjem broju slučajeva, oko 5%, dijagnostikuje se *tip 1 dijabetes melitusa (T1DM)*, ali se smatra da njegova učestalost raste paralelno sa onom kod T2DM (3, 4). Uprkos visokoj učestalosti dijagnostikovanog DM veruje se da skoro polovina svih osoba sa DM ne zna za svoje oboljenje (4). Pored toga, smatra se da je, npr. u SAD tokom 2015. godine još oko 300 miliona osoba imalo karakteristike koje ukazuju na budući rizik za razvoj dijabetesa, uključujući poremećaj glikemije naše (*impaired fasting glucose – IFG*), poremećaj glukozne tolerancije (*impaired glucose tolerance - IGT*), gestacijski dijabetes i insulinsku rezistenciju (2).



**Slika 1. Trendovi u prevalenciji dijabetesa, 1980–2014, po regionima SZO.**

*Izvor:* Global report of diabetes. World Health Organization (WHO) centre. Diabetes. 2016. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.

Podaci WHO iz 2012. godine ukazuju na to da je dijabetes izazvao 1,5 miliona smrtnih slučajeva. Procenjuje se da je povećana glukoza u krvi uzrokovala dodatnih 2,2 miliona smrtnih slučajeva povećanjem rizika od kardiovaskularnih i drugih bolesti, kao i da se 43% od ukupno 3,7 miliona smrtnih slučajeva desi pre 70. godine života (1).

Prema podacima Registra za dijabetes u Republici Srbiji procenjeno je da oko 600.000 osoba, odnosno 8,2% populacije ima DM (5). Kao i u drugim zemljama, poput SAD, Kanade i mnogih zemalja Evrope, i u Srbiji je najčešće dijagnostikovano T2DM (5, 6) i odgovoran je za 95% slučajeva dijabetesa u Srbiji. U našoj zemlji prevalencija dijabetesa raste sa godinama starosti, te je više od polovine bolesnika starije od 65 godina (5), odnosno posle ovog životnog doba dijabetes je prisutan u oko 20% populacije. Kod starijih osoba je veća i učestalost komorbiditeta: hipertenzija, kardiovaskularna oboljenja, depresija, inkontinencija i dr. (7). Dijabetes se često relativno kasno otkriva, odnosno dijagnoza dijabetesa se postavi u vreme kada su već razvijene brojne komplikacije i to pre svega kardiovaskularne, kao što je takozvani nemi infarkt jer se kod bolesnika sa dijabetesom često javljaju simptomi koji nisu specifični za kliničku sliku koronarne bolesti (malaksalost, muka, povraćanje, otežano disanje). U ovih bolesnika je često prisutna nema ishemija koja nastaje zbog neuropatije vegetativnog nervnog sistema i oštećenja aferentnih vlakana simpatikusa koja iz miokarda prenose bolne senzacije (8). Godišnje u Srbiji od dijabetesa umre čak 3.000 osoba (5).

Među najčešćim oboljenjima dece i adolescenata nalazi se T1DM, čija se godišnja incidenca, u različitim zemljama Evrope, u dece uzrasta 0 – 14 godina kreće od 3,2 na 100.000 stanovnika (Makedonija) do 64,2 na 100.000 stanovnika (Finska). Tokom 2011. – 2012. godine procenjeni broj novootkrivenih slučajeva u SAD uključivao je: 17.900 dece i adolescenata mlađih od 20 godina sa T1DM i 5.300 dece i adolescenata starosti od 10 do 19 godina sa T2DM (4). Godišnje u Srbiji u ovoj uzrasnoj grupi od T1DM oboli od 130 do 160 dece i mladih, te njegova godišnja incidenca u Srbiji iznosi 14,8 na 100.000 stanovnika (7).

U mnogim krajevima sveta, ali i u našoj zemlji, beleži se porast učestalosti dijabetesa i to naročito u grupi male i predškolske dece i adolescenata (7). Sve veća urbanizacija i promene u načinu života, sa ishranom sa visokim sadržajem masti i sve više izražena loša fizička aktivnost, doveli su do povećanja gojaznosti, pre svega kod dece, te do opravdane zabrinutosti da će se broj bolesnika sa dijabetesom, prevashodno sa T1DM, u mlađoj populaciji značajno povećati.

## 1.2. Dijabetes i kardiovaskularne bolesti

DM je dugo bio prepoznat kao glavni faktor rizika za *kardiovaskularne bolesti (KVB)* (9). Bolesnici koji boluju od dijabetesa imaju povećan rizik od smrtnosti od KVB (10).

Pojedinci sa dijabetesom i lošom metaboličkom kontrolom u vreme postavljanja dijagnoze već mogu imati razvijene *mikrovaskularne* (retinopatija, nefropatija, neuropatija) i *makrovaskularne* (infarkt miokarda, koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest) komplikacije (11). Hiperglikemija pokazuje jaču korelaciju sa mikrovaskularnim komplikacijama u odnosu na makrovaskularne komplikacije. Na primer, svako povećanje od 1% HbA1c povezano je sa povećanjem rizika od dijabetesne nefropatije i retinopatije od 37% (9). Makrovaskularne komplikacije dijabetesa, uključujući dijabetesnu kardiovaskularnu bolest, javljaju se kroz brojne mehanizme indukovane hiperglikemijom koji uključuju generisanje oksidativnog stresa, akumulaciju krajnjih (završnih) produkata glikozilacije (AGEs), i aktivaciju protein kinaze C (PKC). Srčani oksidativni stres je povezan sa povećanom srčanom fibrozom i hipertrofijom, smanjenim performansama srca i kontraktilnošću, što dovodi do ozbiljne srčane disfunkcije i potencijalno fatalnih srčanih događaja (12).

Smatra se da odrasle osobe sa dijabetesom pokazuju stopu smrtnosti zbog srčanih bolesti i moždanog udara dva do četiri puta više od onih bez dijabetesa (11). Prethodno se pokazalo da bolesnici sa hroničnom srčanom insuficijencijom i T2DM imaju skoro dva puta veći rizik od smrti povezane sa KVB od sličnih bolesnika bez dijabetesa. Iako su kod bolesnika sa dijabetesom prisutni i drugi faktori rizika, kao što su hipertenzija, gojaznost, dislipidemija, za razvoj KVB zanimljivo je da, u mnogim slučajevima, osobe sa dijabetesom razvijaju srčanu insuficijenciju čak i u odsustvu ovih kardiovaskularnih faktora rizika (10).

Velika populaciona studija sprovedena između 1997. i 2002. godine pokazala je da bolesnici sa DM kojima je neophodna terapija za snižavanje glukoze pokazuju rizik za razvoj KVB ekvivalentan bolesnicima koji nemaju dijabetes, a koji su imali infarkt miokarda. To znači da DM povećava rizik od svake komponente KVB, kao što je koronarna arterijska bolest, srčana insuficijencija, atrijalna fibrilacija i moždani udar.



Rizik za razvoj KVB kontinuirano raste sa porastom nivoa glukoze u plazmi, čak i pre nego što dostigne nivo koji je dovoljan za dijagnozu dijabetesa (9). U prilog tvrdnji da se rizik za razvoj KVB kreće ispod dijabetesnog praga idu i studije *Levitan i sar.* (13) i *Coutinh-a i sar.* (14). Tako su npr. *Coutinh-o i sar.* u svojoj metaregresionoj analizi, koja je iznela podatke iz 20 objavljenih prospektivnih studija, ukazali na linearnu povezanost između vrednosti *glukoze našte (fasting plasma glucose – FPG)* i KVB. Poređenjem nivoa glukoze od 4,2 mmol/l, 6,1 mmol/l i 7,8 mmol/l postojao je relativni rizik od 1,33 i 1,58 za kardiovaskularne događaje, te su zaključili da se rizik za razvoj KVB kreće ispod dijabetesnog praga (14). U velikoj prospektivnoj kohortnoj studiji sa skoro 19.000 učesnika iz 21. zemlje, svako povećanje od 1mmol/l (18mg/dl) u FPG povezano je sa povećanjem rizika od morbiditeta i smrtnosti od KVB od 17% (15). Na vezu između povećanih nivoa FPG i pojave makrovaskularnih komplikacija ukazali su i *Wei i sar.* (16) koji su pokazali da kod bolesnika koji imaju visoke vrednosti FPG postoji 4,7 puta veći rizik za razvoj KVB. Najuverljiviji dokaz da su IGT i IFG nezavisni faktori rizika za KVB osigurala je Evropska DECODE studija (*The Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE) study*) (17). DECODE studija je, iz 13 prospektivnih evropskih studija, analiziranjem osnovnih podataka dobijenih pomoću oralnog testa tolerancije na glukozu (*oral glucose tolerance test – OGTT*), pokazala da povećana stopa mortaliteta postoji kod osoba sa DM i IGT, ali ne i kod osoba sa IFG. Najveća smrtnost od KVB je zabeležena kod osoba sa IGT, posebno onih sa normalnom FPG (17, 18). Davne 1995. godine je pokazano da svako povećanje HbA1c za 1% ima efekat na povećanje rizika za razvoj kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta od 10% (19). Slično tome, novije studije ističu da povećanje HbA1c za 1% predviđa 18% veći rizik od kardiovaskularnih događaja i 19% veći rizik za razvoj infarkta miokarda (20, 21).

S obzirom da su KVB uobičajena komplikacija dijabetesa i da su vodeći uzrok smrtnosti i morbiditeta među osobama sa dijabetesom izuzetno je važno koristiti najefikasniju terapiju za lečenje svih faktora rizika (brzo snižavanje glikemije, najefikasnija terapija lipida i krvnog pritiska i sl.) kako bi se, ne samo, smanjio rizik od pojave mikro- i makrovaskularnih komplikacija, nego i usporila progresija ovih komplikacija (22). Zbog toga je, u poslednjih nekoliko decenija, nekoliko kliničkih ispitivanja istraživalo efekat intenzivnog snižavanja hiperglikemije na stopu smanjenja

rizika od KVB. Rezultati ovih studija su oprečni, a kao razlog tome se navode neujednačeni kriterijumi za uključivanje bolesnika u istraživanje, poput kliničkih karakteristika ispitivane populacije u pogledu prisustva KVB i trajanja dijabetesa, tipa upotrebljene terapije i postavljenih ciljeva koje je trebalo postići.

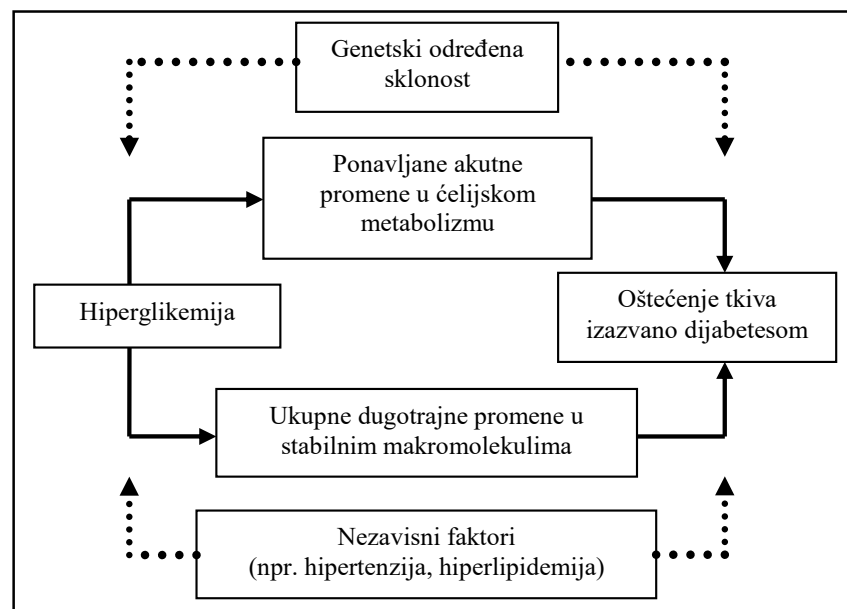
Jedan od izveštaja Prospektivne studije dijabetesa u Velikoj Britaniji (*United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS*), koja je pratila bolesnike sa T2DM koji su bili na „intenzivnoj“ kontroli glikemije sa sulfonilureom ili insulinom, je pokazao da ne dolazi do značajne promene u frekvenciji infarkta miokarda uprkos sniženju nivoa HbA1c za 0,9% koji je ovom terapijom postignut (23). Naknadni kontrolni izveštaj ove studije je pokazao da su bolesnici koji su bili podvrgnuti intenzivnoj kontroli nivoa glukoze u krvi nakon 10-godišnjeg praćenja imali značajno nižu stopu pojave mikrovaskularnih komplikacija i infarkta miokarda (24). Suprotno ovim rezultatima su rezultati *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)* studije koji su pokazali da bolesnici sa 10-godišnjim prosekom trajanja dijabetesa nisu imali kardiovaskularne koristi kada su podvrgnuti režimu intenzivne kontrole glikemije. Nedostatak ove studije je što je u njoj u istraživanje bilo uključeno 40% bolesnika sa prethodnom istorijom KVB (25). Slični rezultati ovima dobijeni su u *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamieron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)* studiji u kojoj je u poređenju sa standardnim snižavanjem glukoze u krvi (čiji je cilj da se postigne HbA1c < 7,3%), intenzivno snižavanje glukoze, koje je za cilj imalo da postigne HbA1c < 6,5%, povezana sa značajnim smanjenjem mikrovaskularnih komplikacija, a bez promene u stopi makrovaskularnih komplikacija (26). Oprečni podaci ovih studija mogu se objasniti činjenicom da su u UKPDS studiji bolesnici u vreme započinjanja terapije bili mlađi u odnosu na bolesnike u ADVANCE i VADT studiji, kao i da je dijabetes kraće trajao. Nasuprot tome, u studiji *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, koja je imala za cilj da, strogim intenzivnim lečenjem, postigne HbA1c ispod 6% kod bolesnika sa T2DM, intenzivna terapija glikemije nije imala nikakvog uticaja na smanjenje makrovaskularnih komplikacija, a dovela je do povećanja mortaliteta od KVB (27).

Kod bolesnika sa T1DM je, takođe, utvrđeno da dobra kontrola glukoze dovodi do smanjenja mikrovaskularnih komplikacija kao što su nefropatija, retinopatija i

neuropatija. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC)* studija, sprovedena između 1993. i 2003. godine, obuhvatila je 1441. bolesnika sa T1DM koji su intenzivno lečeni 6,5 godina, a praćeni su 10 godina. Studija je pokazala smanjenje stope bilo kog kardiovaskularnog događaja za 42% nakon prestanka stroge kontrole glikemije, predstavljene glikoliziranim nivoom hemoglobina ispod 7% (28).

### 1.3. Mehanizmi oštećenja tkiva hiperglikemijom

Tačan mehanizam kojim nastaju mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije kod osoba koje boluju od DM nije u potpunosti razjašnjem, ali je najprihvatljiviji opis njihovog nastanka zbog oksidativnog stresa ( 9, 12, 29). Hiperglikemija je pokretač oštećenja, a genetska sklonost i nezavisni faktori, kao što su npr. hipertenzija i hiperlipidemija, učestvuju u modifikovanju procesa oštećenja (30) (Slika 2).



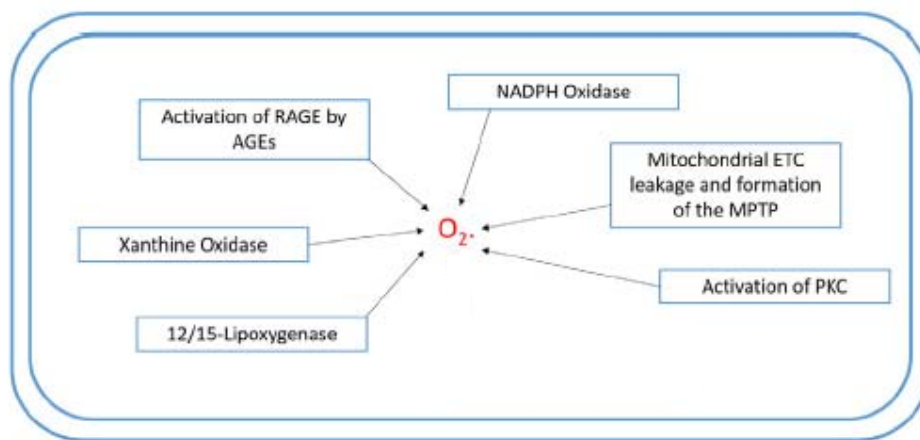
**Slika 2. Oštećenje tkiva izazvano hiperglikemijom**

*Izvor:* Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54(6):1615-25.

Nedavno je objavljeno da je streptozotocinom (*STZ*) indukovani dijabetes kod zamoraca doveo do abnormalne srčane kontrakcije i relaksacije, a u izolovanim

kardiomiocitima povećan je oksidativni stres (31). Dijastolna disfunkcija praćena hipertrofijom leve komore je zabeležena u pacova sa predijabetesom, a kojima je ubrizgana mala doza STZ (32).

Povećane intracelularne koncentracije glukoze dovode do aktivacije alternativnih puteva metabolizma kao što su heksozaminski metabolički put i poliolski put koji su uključeni u patofiziologiju hroničnih komplikacija dijabetesa. Ovi putevi pokreću povećanu proizvodnju reaktivnih vrsta kiseonika (*reactive oxygen species – ROS*). Osim toga, kao što je prethodno pomenuto, intracelularno povećanje glukoze dovodi i do formiranja AGE i aktivacije PKC. Ovi mehanizmi dovode do zajedničkog efekta, povećanja oksidativnog stresa koji je zapravo rezultat neravnoteže između proizvodnje ROS-a i antioksidativnih odbrambenih mehanizama (9, 12). Između ovih puteva stvaranja ROS u dijabetesu (Slika 3) mogu postojati i interakcije koje omogućavaju prekomernu proizvodnju ROS-a i povećan oksidativni stres što rezultira KVB u dijabetesu. Konkretno, aktivacija AGE kod dijabetesa je označena kao zajednički put koji promoviše stvaranje ROS kroz aktivnost NADPH (*Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oksidaze i povećanu aktivnost mitohondrija (12).



### Slika 3. Putevi stvaranja ROS u srcu bolesnika koji boluju od dijabetesa

U uslovima hiperglikemije javljaju se sledeće intracelularne promene koje dovode do povećane produkcije  $O_2^{\bullet-}$ : enzimi (NADPH oksidaza, ksantin oksidaza, 12/15 lipoksigenaza, PKC) se aktiviraju, stvaraju se AGE, povećava fluks kroz mitohondrijski elektron transportni lanac (electron transport chain (ETC) uzrokuje nastanak mitohondrijske permeabilne tranzicione pore (mitochondrial permeability transition pore - MPTP).

*Izvor:* Alyssa Faria, Shanta J Persaud. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017; 172:50-62.

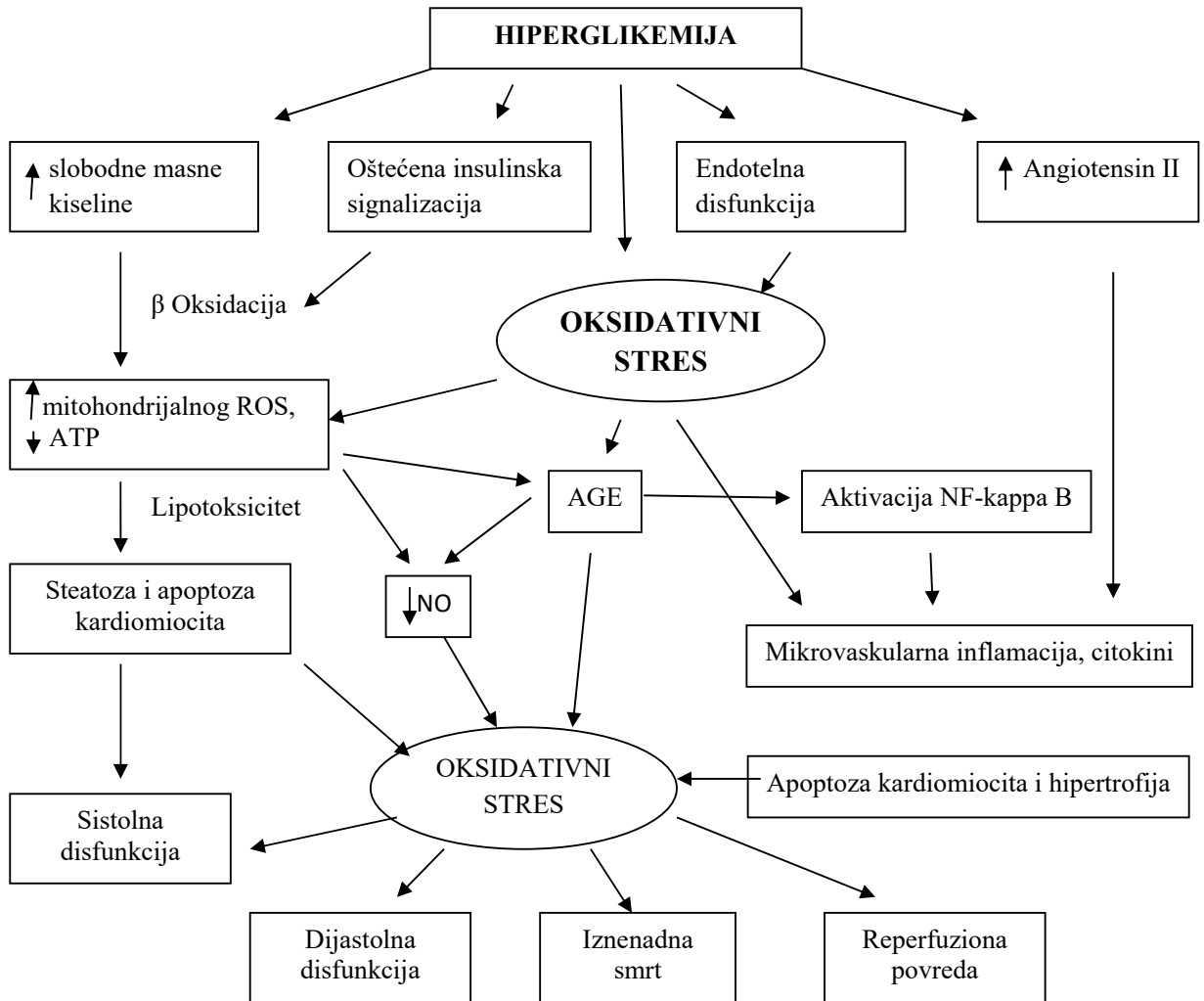
Brownlee je u svom istraživanju pružio snažne dokaze da ROS iz mitohondrija aktivira mnoge od patoloških puteva koji izazivaju komplikacije dijabetesa. Međutim, iako su jedan od najvažnijih izvora ROS-a u dijabetesu mitohondrije, postoje i dokazi o povećanoj aktivnosti citosolne ROS generacije preko NADPH oksidaze (30). Pretpostavlja se da mitohondrijski  $O_2$  anjon deluje kao faktor koji inicira kaskadu događaja koji rezultiraju povećanom proizvodnjom ROS i reaktivnih vrsta azota (*reactive nitrogen species* – *RNS*) kroz aktivaciju nuklearnog faktora beta (*nuclear factor-kappa beta* – *NF-B*). Ovo dalje uzrokuje proizvodnju inflamatornih citokina, aktivaciju PKC i NADPH oksidaze što na kraju dovodi do nastanka peroksinitrita ( $ONOO^-$ ) koji uzrokuje oštećenje, odnosno modifikacije DNK, lipida i proteina (9).

U hiperglikemijskom stanju mitohondrije prekomerno stvaraju ROS putem mitohondrijskog „curenja“ elektrona. Tokom fiziološke oksidativne fosforilacije dolazi do prenosa elektrona u elektron transportni lanac (*electron transport chain* - *ETC*) koji se nalazi na unutrašnjoj mitohondrijalnoj membrani. Niz kompleksa ugrađenih u membranu koristi energiju elektrona za pumpanje vodonikovih jona ( $H^+$ ) u međumembranski prostor. Kako je unutrašnja mitohondrijska membrana nepropusna za vodonikove jone neophodno je da se desi polarizacija, odnosno stvaranje „+“ naelektrisanja u međumembranskom prostoru i „-“ naelektrisanja sa matriksne strane. Na taj način se stvara elektrohemijski gradijent između međumembranskog prostora i mitohondrijskog matriksa što koristi ATP sintaza za endogenu sintezu ATP-a. Prenos elektrona u ETC direktno je povezan sa koncentracijom intracelularne glukoze što znači da će u uslovima hiperglikemije ETC postati zasićen što uzrokuje prenos elektrona na molekularni kiseonik stvarajući superoksid ( $O_2$ ) unutar ćelijskih mitohondrija. Superoksid koji se stvara može se konvertovati u vodonik peroksid ( $H_2O_2$ ) pomoću enzima superoksid dismutaze (*SOD*). Vodonik peroksid se može redukovati, te nastaju vrlo reaktivni hidroksidni radikali ( $OH^\bullet$ ) koji vrše oksidaciju lipida, proteina i DNK (30). U uslovima oksidativnog stresa, na unutrašnjoj mitohondrijskoj membrani se otvara mitohondrijska permeabilna tranziciona pora (*mitochondrial permeability transition pore* - *MPTP*) koja omogućava prolaz  $H^+$  niz elektrohemijski gradijent u mitohondrijski matriks bez stvaranja ATP. Ovo je poznato kao odvajane ETC i može da uzrokuje dalju proizvodnju  $O_2$ , oticanje mitohondrijskog matriksa i isticanje citohroma C, komponente ETC, u citosol uzrokujući apoptozu (12).

#### 1.4. Patogenetski mehanizmi miokardne disfunkcije kod hiperglikemije

Brojni su dokazi koji ukazuju da je srčana disfunkcija kod bolesnika koji boluju od dijabetesa povezana sa metaboličkim abnormalnostima i, daleko češće, sa disfunkcijom mitohondrija. Dijabetes karakterišu visoki nivoi slobodnih masnih kiselina (*free fatty acids – FFA*). Masne kiseline koje srce koristi kao glavni energetske supstrat potiču iz masnih kiselina vezanih za albumine ili iz masnih kiselina oslobođenih iz hilomikrona ili triacilglicerola (TAG) (33). U fiziološkim uslovima, srce normalno generiše ATP uglavnom iz mitohondrijske oksidacije masnih kiselina (60-70% generisanog ATP-a) i u manjoj meri od glukoze, laktata i drugih supstrata. Srce zahteva engeriju i stoga mitohondrijska disfunkcija koja je zapažena u miokardu ljudi sa dijabetesom ili insulinskom rezistencijom može uzrokovati energetske deficit koji, čak i suptilni, može brzo izazvati kontraktilnu disfunkciju (33, 34). *Peterson i saradnici* (35) navode da su kod žena sa gojaznošću i insulinskom rezistencijom, povećan indeks telesne mase i poremećena tolerancija glukoze povezani sa povećanom potrošnjom kiseonika u miokardu, smanjenom srčanom efikasnošću i povećanom upotrebom masnih kiselina, odnosno povećanom oksidacijom masnih kiselina. Povećanje kapaciteta oksidacije masnih kiselina miokarda je delimično posredovano povećanom aktivnošću receptora aktivacije proliferacije peroksizoma (*PPAR - receptor peroxisome proliferatoractivated receptor*) koji je važan transkripcioni regulator unosa i oksidacije masnih kiselina, odnosno reguliše većinu enzima uključenih u oksidaciju masnih kiselina. Povećanje oksidacije masnih kiselina može biti štetno jer zahteva više kiseonika i generiše mnogo više ROS. Kod osoba sa dijabetesom je smanjena kardijalna efikasnost, povećana potrošnja miokardnog kiseonika i povećana oksidacija masnih kiselina što može doprineti kontraktilnoj disfunkciji srca ovih bolesnika (33, 34).

Hiperglikemija povećava nivo slobodnih masnih kiselina i faktora rasta u miokardu i uzrokuje abnormalnosti u snadbevanju i upotrebi supstrata. Toksična je za endotelne ćelije, uzrokuje oštećenje mitohondrija i indukuje oksidativni stres i oslobađanje superoksida, što dovodi do abnormalne ekspresije gena, smanjene proizvodnje azot oksida (NO) i smanjene rastegljivosti kardiomiocita. Mehanizmi putem kojih hiperglikemija utiče na miokardnu funkciju prikazani su na slici 4.



Slika 4. Uticaj hiperglikemije na miokardnu funkciju

## **2. Akutna hiperglikemija**

Neka istraživanja su smatrala da je akutna hiperglikemija analogna postprandijalnoj hiperglikemiji (postprandial plasma glucose - PPH) koja je nezavisni prediktor loših ishoda (36). Interesantno je da je nekoliko ispitivanja sugerisalo da kontrola akutne hiperglikemije značajno poboljšava preživljavanje kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i infarktom miokarda i to bez obzira da li imaju dijabetes (37). Takođe je pokazano da je akutna hiperglikemija kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda nezavisno povezana sa disfunkcijom leve komore, većim infarktним područjem (38).

Međutim, istraživanja su potvrdila da se i u toku različitih oboljenja može javiti nagli porast ili skok glukoze u krvi što je takođe označeno kao akutna hiperglikemija. Pokazano je da se ovakav skok glukoze može javiti kod osoba sa ranije dijagnostikovanim dijabetesom ili poremećenim metabolizmom glukoze. Pored toga, istraživanja su ukazala i na to da prva klinička manifestacija prethodno nedijagnostikovanog dijabetes melitusa može biti upravo nagli porast nivoa glukoze u krvi (39, 40).

U poslednjih par godina, brojna otkrića i saznanja su otvorila nove mogućnosti za ispitivanje uticaja akutne hiperglikemije na miokardnu funkciju. Tokom ovih godina, kroz pojedine studije vezane za ispitivanje akutne hiperglikemije, postalo je jasno da akutna hiperglikemija, nezavisno od dijabetesa, može da dovode do miokardne disfunkcije, da je jedan od faktora koji utiču na veličinu infarkta, da je povezana sa većom incidencom morbiditeta i mortaliteta u akutnom infarktu miokarda (41, 42, 43), cerebrovaskularnom insultu (44) i sepsi (45, 46). Pored toga, sve je više istraživanja odnosa između akutne hiperglikemije i funkcije leve komore nakon reperfuzione terapije za akutni infarkt miokarda (47).

### **2.1. Definicija nivoa akutne hiperglikemije**

Samo definisanje nivoa akutne hiperglikemije izuzetno je teško s obzirom na činjenicu da nema jasnog stava o koncentraciji glukoze u krvi koja bi se uzimala kao



referentna vrednost i koja se značajno razlikuje od studije do studije. Usled nejednakih stavova o vrednostima akutne hiperglikemije ne može se ni njena tačna prevalencija precizno ustanoviti. Prema prethodno sprovedenim studijama prevalencija akutne hiperglikemije kreće se od manje od 10% do čak više od 80%. U jednim studijama koncentracije glukoze u krvi od 6,1 mmol/l su smatrane vrednostima akutne hiperglikemije. Suprotno ovim istraživanjima su ona koja su sugerisala da je nagli skok glikemije sa koncentracijom glukoze u krvi preko 11,0 mmol/l taj koji može da izazove promene u miokardu. Shodno tome zaključili su da je koncentracija glukoze u krvi veća od 11,0 mmol/l vrednost koja se može označiti kao akutna hiperglikemija. Naime, raspon vrednosti koje se smatraju akutnom hiperglikemijom u ovim istraživanjima kreće se od preko 7,9 mmol/l pa preko 33 mmol/l (41, 43, 47-50).

Međutim, kako *Ishihara* ističe u svom istraživanju, najveći broj autora u svojim istraživanjima, koncentraciju glukoze u krvi veću od 10,0 mmol/l ili 11,0 mmol/l pri prijemu koristi za definisanje akutne hiperglikemije (47, 48).

## **2.2. Akutna hiperglikemija i kardiovaskularni sistem**

Pretkliničke i kliničke studije su ukazale na to da je akutna hiperglikemija povezana sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih oboljenja i to putem širokog spektra mehanizama, kako na ćelijskom i tkivnom tako i na biohemijskom nivou.

Mnogobrojnim istraživanjima i višegodišnjom praksom ustanovljeno je da akutna hiperglikemija, odnosno akutni porast nivoa glukoze, ima brojne štetne učinke na kardiovaskularni sistem, odnosno da i kod osoba sa dijabetesom i kod onih koji nemaju dijabetes može da izazive različite biohemijske i elektrofiziološke promene (50). U prilog ovome idu istraživanja koja su poredila ispitanike sa visokom i sa normalnom koncentracijom glukoze u krvi. Ovakva istraživanja su zaključila da je kod osoba čije je srce izloženo visokoj koncentraciji glukoze – 33,3 mmol/l, dva puta duže vreme repolarizacije (QT interval) i da je povećan perfuzioni pritisak za razliku od onih

ispitanika čije je srce bilo izloženo nižem nivou glukoze, odnosno koncentraciji glukoze od 11,1 mmol/l (49). Ona izaziva disfunkciju, disregulaciju i insuficijenciju endotela (51), smanjuje kolateralnu cirkulaciju (52), spontanu reperfuziju kod bolesnika sa infarktom miokarda sa ST elevacijom i produbljuje QT (53), PR i skraćuje RR interval (54 - 57). Pored toga, neka istraživanja su pokazala da je akutna hiperglikemija povezana sa poremećenom funkcijom (disfunkcijom) leve komore u infarktu miokarda (56, 57).

Da akutni skok glikemije u plazmi može da izazove značajne hemodinamske efekte čak i kod zdravih osoba ukazalo je istraživanje koje su sproveli *Marfella i saradnici* (50). Ovi autori su u svom istraživanju dokazali da je održavanje nivoa glukoze u plazmi na 15,0 mmol/l tokom dva sata kod zdravih osoba značajno povećalo srčanu frekvencu (+9 otkucaja u minuti), kao i srednju vrednost sistolnog (+20 mmHg) i dijastolnog (+14 mmHg) krvnog pritiska. Pored toga je zabeležen i porast nivoa kateholamina u plazmi. Činjenica da su se svi hemodinamski efekti povukli nakon infuzije glutationom navela ih je na zaključak da su ove promene posredovane oksidativnim putem. Ako je to tako, onda je očekivano da nivo glukoze utiče na *endotelnu funkciju* koja se meri endotel-zavisnom vazodilatacijom u području brahijalne arterije (58, 59). Endotel-zavisna vazodilatacija u području brahijalne arterije (oslabljen protok krvi u podlaktici) je tokom OGTT-a pokazala značajno smanjenje za jedan i dva sata među ispitanicima sa oštećenom (poremećenom) tolerancijom glukoze ili dijabetesom, ali ne i kod ispitanika kontrolne grupe. Nivoi glukoze u plazmi su negativno korelirali sa endotel-zavisnom vazodilatacijom. Endotelna funkcija se normalizovala nakon dva sata u kontrolnoj grupi (osobe sa normalnom tolerancijom glukoze), ali je ostala poremećena u grupi sa IGT, a posebno u grupi ispitanika koji boluju od dijabetesa. Smatra se da akutna hiperglikemija koja se kreće u rasponu od 7,9 mmol/l do 16,7 mmol/l izaziva disfunkciju endotela (58, 59).

Nagli skok glikemije je povezan i sa nedovoljnom perfuzijom miokarda. U studiji *Scognamiglio-a i saradnika* (60) za procenu perfuzije miokarda u 20 pacijenata sa dobro regulisanim dijabetesom i 20 zdravih ispitanika korišćena je kontrastna miokardna ehokardiografija. Ove dve grupe ispitanika su na početku ispitivanja, odnosno pre standardnog mešovito obroka, imale slične brzine protoka krvi kroz

miokard i zapreminu krvi. Nakon naglog skoka glikemije ovi parametri su se značajno povećali u grupi zdravih ispitanika, dok se u grupi ispitanika sa dijabetesom brzina protoka kroz miokard samo malo povećala, a zapremina krvi značajno smanjila. Kako je postojala značajna korelacija između promena zapremine krvi i povišenog nivoa glukoze kod obolelih od dijabetesa zaključeno je da su perfuzioni defekti srčanog mišića u slučajevima naglog skoka glikemije povezani sa oštećenom mikrovaskularnom cirkulacijom i predstavljaju rani marker dijabetičnog kardiovaskularnog oštećenja.

Postoji nekoliko eksperimentalnih animalnih modela koja su ispitivala pojave na kardiomiocitima pri dugoročnom i kratkoročnom izlaganju srca hiperglikemiji. Ovim istraživanjima je pokazano da izolovani kardiomiociti životinja kod kojih je dijabetes kratko trajao, 4-6 dana hiperglikemije, pokazuju produženje akcionog potencijala i smanjenje citosolnog klirensa kalcijuma (61, 62). Slični efekti dobijeni su i na izolovanim kardiomiocitima eksperimentalnih životinja sa dužim trajanjem dijabetesa (61, 63, 64). Podršku ovim nalazima dala su ispitivanja u kojima su normalni kardiomiociti, tokom jednog dana ili tokom 6 sati, gajeni u medijumu sa koncentracijom glukoze od 25,5 mmol/l, odnosno u medijumu sa niskom koncentracijom glukoze (5,5 mmol/l) i koja su pokazala da se sa podizanjem nivoa ekstracelularne glukoze skoro dvostruko povećava koncentracija intracelularnog  $Ca^{2+}$  u kardiomiocitima (65-67). Koncentracija intracelularnog  $Ca^{2+}$  u citoplazmi mora da se smanji kako bi došlo do relaksacije srčanog mišića. Smanjenje intracelularnog  $Ca^{2+}$  se postiže pomoću pumpi na membrani sarkoplazmatskog retikuluma, a koje se označavaju kao *sarko(endo)plazmatski retikulum  $Ca^{2+}$  - ATPaza (SERCA)*. Izoforma SERCA2 ima ulogu u relaksaciji i kontrakciji srčanog mišića jer kontroliše i brzinu uklanjanja  $Ca^{2+}$  iz citosola i stepen punjenja sarkoplazmatskog retikuluma jonima kalcijuma. Stoga je, u izvedenim eksperimentima na laboratorijskim životinjama, zaključeno da je u srčanjoj kontraktilnoj disfunkciji koja je indukovana akutnom hiperglikemijom narušena aktivnost SERCA2, odnosno ključnog proteina odgovornog za uklanjanje  $Ca^{2+}$  iz sarkoplazmatskog retikuluma (66).

Hiperglikemija takođe negativno utiče na funkciju leve komore i elektrofiziološke osnove srčane funkcije. Jedna studija je pokazala da je kod 529 pacijenata koji su imali akutni infarkt miokarda, a kojima je urađena koronarna

angioplastika ili su primili trombolitičku terapiju u roku od 12 sati od nastanka bola u grudima, akutni skok nivoa glukoze u plazmi obrnuto korelirao sa većom ejectionom frakcijom leve komore (*left ventricular ejection fraction – LVEF*) kako u onih pacijenata koji su imali dijagnostikovan DM, tako i u onih koji nisu imali DM. Kod pacijenata sa akutnom hiperglikemijom većom od 10 mmol/l svaki porast nivoa glukoze u plazmi za 1,0 mmol/l je predviđao povećanje relativnog rizika od 30-dnevnog mortaliteta. Ovi nalazi sugerišu da akutna hiperglikemija nije samo znak ozbiljnog oštećenja miokarda nego je i potencijalni direktni uzrok abnormalne funkcije leve komore (47).

Grupa istraživača iz Danske (68) je, u svrhu ispitivanja uticaja akutnog, naglog skoka glikemije (akutne hiperglikemije) na kontraktilnu funkciju leve komore, svim ispitanicima koji su bili uključeni u studiji, isključila oralnu antidijabetesnu terapiju dva dana pre prijema u bolnicu. Doze insulina bile su smanjene za oko 50% u odnosu na dan prijema i/ili su bile zamenjene sa humanim insulinom brzog dejstva, a nivoi glukoze u krvi održavani u vrednostima planiranim za tok ispitivanja. Nakon 9 do 12 sati normo- ili hiperglikemije, ispitanici su bili podvrgnuti ehokardiografiji. Uočena je negativna korelacija između nivoa glukoze i miokardne kontraktilne funkcije tokom akutne hiperglikemije.

## **2.3. Efekti akutne hiperglikemije**

### ***2.3.1. Akutna hiperglikemija i vaskularno oštećenje***

Mehanizmi kojima bi mogli da objasnimo povezanost akutne hiperglikemije i oštećenja miokarda su brojni i dosta kompleksni. Najčešća veza između hiperglikemije i promena na miokardu na koju su se fokusirala brojna istraživanja odnosi se na *učinak akutne hiperglikemije na vaskularni endotel* (40). Endotelne ćelije krvnih sudova su ciljne ćelije hiperglikemičnog oštećenja jer nemaju mogućnost reverzibilnog transporta glukoze te i u uslovima akutne hiperglikemije dolazi do intracelularne hiperglikemije.

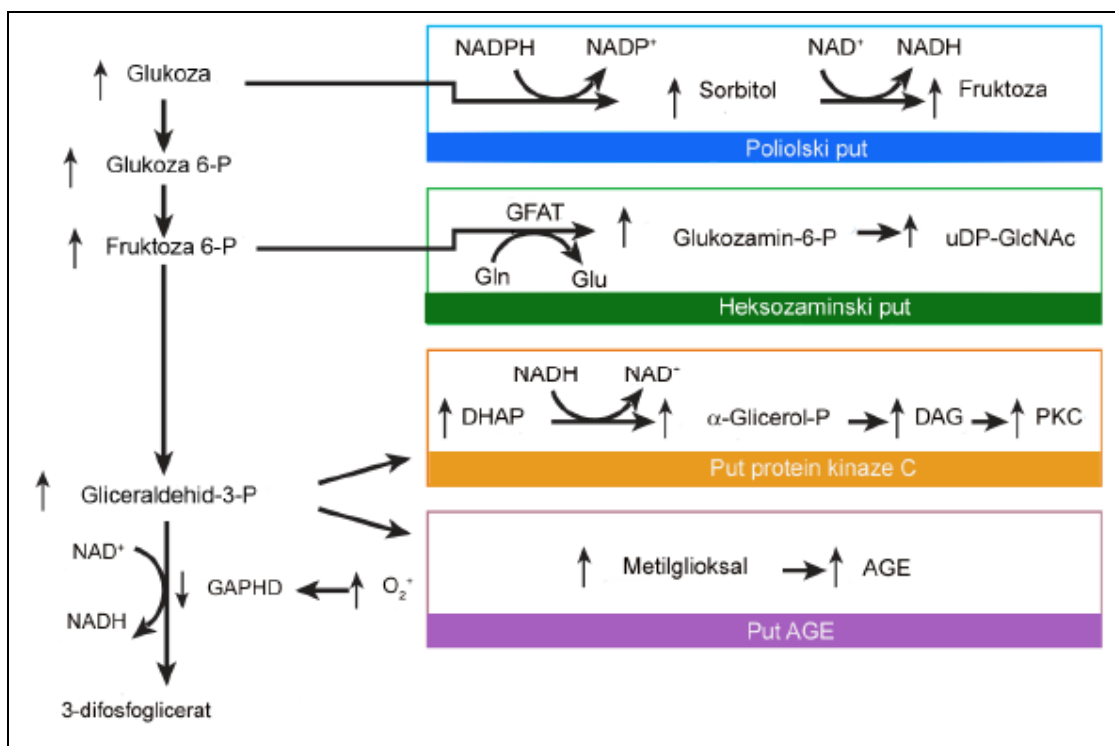
Smatra se da su najmanje četiri metabolička signalna puta uključena u hiperglikemijom indukovano vaskularno oštećenje:

1. povećana aktivnost poliolskog metaboličkog puta;
2. povećana intraćelijska proizvodnja krajnjih produkata glikozilacije (*AGE – Advanced Glycation End Products*);
3. aktiviranje metaboličkog puta protein kinaze C (PKC) i aktiviranje nuklearnog faktora  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) i
4. povećana aktivnost heksozaminskog metaboličkog puta (69, 70).

#### *Zajedničke karakteristike metaboličkih puteva*

Element koji povezuje mehanizme kojima ova četiri metabolička puta dovode do oštećenja uzrokovanih hiperglikemijom dugo nije bio otkriven. Zajednička karakteristika, odnosno glavna spona između ova četiri metabolička mehanizma jeste povećana proizvodnja superoksida (reaktivnih molekula kiseonika) u elektronskom transportnom lancu mitohondrija (70) što zapravo ukazuje da aktivacija oksidativnog stresa hiperglikemijom igra jednu od vodećih uloga u patogenezi komplikacija dijabetesa. S obzirom na činjenicu da se ove promene javljaju u endotelnim ćelijama, zaključeno je da mogu da dovedu do endotelne disfunkcije i sledstveno tome i do vaskularnog oštećenja (30). Prema navodima koje u svom istraživanju iznosi *Brownlee* (70) u mitohondrijama ciljnih ćelija, u toku hiperglikemije, značajno se povećava proizvodnja reaktivnih molekula kiseonika - ROS koji uzrokuju kidanje lanaca nuklearne DNK. Popravka oštećenih lanaca nuklearne DNK vrši se pomoću poli adenzin difosfat (ADP)-riboza polimeraze (*PARP - poly(ADP-ribose) polymerase*). Hiperglikemijom uzrokovana proizvodnja ROS u mitohondrijama prekida aktivaciju enzima koji aktivira PARP. Na taj način se delimično inhibira sinteza enzima gliceraldehid 3-fosfat dehidrogenaze (*glyceraldehid 3-phosphate dehydrogenase – GAPDH*). Usled toga povećan je priliv dihidroksiaceton fosfata (*dihydroxyacetone phosphate – DHAP*) na diacilglicerol (*diacylglycerol – DAG*), koji je aktivator PKC. Onemogućeno je pretvaranje gliceraldehid-3 fosfata u 1,3-difosfoglicerat, odnosno na

ovom nivou se zaustavljanja glikoliza. Glicer aldehid-3 fosfat je odgovoran za aktivaciju dva, od četiri gore navedena puta, proizvodnju krajnjih produkata glikolizacije (AGE) i aktivaciju protein kinaze C. Pored toga, dolazi i do povećanja nivoa fruktozo-6 fosfata i nivoa glukoze, pri čemu fruktozo-6 fosfat ulazi u heksozaminski metabolički put, a glukoza kroz poliolski put troši nikotinamid-adenin dinukleotid fosfat (*dihydrionicotinamide-adenine dinucleotide phosphate – NADPH*) i glutation (*GSH*) (Slika 5).



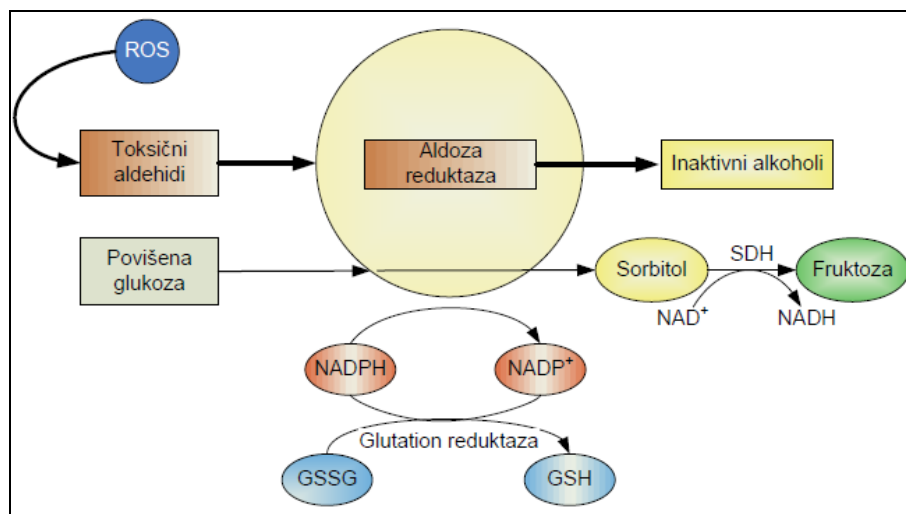
**Slika 5. Način aktivacije četiri metabolička puta prekomernom proizvodnjom ROS**

*Izvor:* Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414: 813-20.

Istraživanja su pokazala da najverovatnije poliolski metabolički put (Slika 6) ima najveći doprinos u hiperglikemijom uzrokovanom oksidativnom stresu u različitim tkivima osetljivim na dijabetes (70, 71).

*Poliolski metabolički put*

Kada je normalna koncentracija glukoze ovaj metabolički put nije mnogo aktivan, jer enzim aldoza-reduktaza ograničava brzinu ovog metaboličkog puta (66, 72, 73) jer ima mali afinitet za glukozu, i pri normalnim koncentracijama glukoze može se naći i kod osoba koje nemaju dijabetes (70). Međutim, tokom hiperglikemije, aldoza-reduktaza pretvara višak intracelularne glukoze u sorbitol koristeći u tom procesu NADPH kao kofaktor. Sorbitol se dalje konvertuje u fruktozu pomoću sorbitol dehidrogenaze (SDH) sa nikotinamid adenin dinukleotidom ( $\text{NAD}^+$ ) kao kofaktorom. Kako su NADPH i  $\text{NAD}^+$  neophodni za ove reakcije jasno je da dolazi do smanjenja njihovih nivoa. NADPH je, takođe, esencijalni kofaktor za glutacion reduktazu koja regeneriše redukovani GSH, te smanjenje nivoa NADPH dovodi do smanjenja nivoa redukovanog glutaciona (GSH) te ovaj metabolički put povećava osetljivost ćelija na oksidativni stres. Sa druge strane, povećanje nivoa NADPH i povećanje odnosa NADPH:NAD dovodi do povećanja nivoa superoksida. Na ovaj način poliolski metabolički put uzrokuje smanjenje antioksidativne odbrane i povećavajući nivoe ROS dovodi do povećanja oksidativnog stresa (66, 70) (Slika 6).



**Slika 6. Poliolski metabolički put**

*Izvor:* Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414: 813-20.

Na značaj aktivacije poliolskog metaboličkog puta ukazala su neka istraživanja sprovedena na miševima i pacovima sa dijabetesom. Rezultati ovih istraživanja pokazali su da je, kod miševa sa dijabetesom, povišena aktivnost aldoza-reduktaze, a da tretman pacova sa dijabetesom sa inhibitorima aldoza-reduktaze poboljšava kontraktilnost papilarnih mišića (73, 74). Nažalost, mehanizam ovih promena nije razjašnjen.

### **2.3.2. Akutna hiperglikemija i miokardno oštećenje**

#### *Metabolizam miokarda u zdravom srcu*

Srce može koristiti nekoliko supstrata kao izvore energije, odnosno podmiruje svoju veliku potrebu za energijom kroz oksidaciju slobodnih masnih kiselina i ugljenih hidrata (glukoze) (75, 76). Koncentracija masnih kiselina (*fatty acids - FA*) u plazmi je važna determinanta brzine uzimanja masnih kiselina u srcu koja se kreće od 0,2 do 0,6 mM kod zdravih ljudi do znatno viših nivoa u dijabetesu i ishemiji (77). Manje važni izvori energije su laktat, ketonska tela i aminokiseline. Intermedijerni metabolizam transformiše ova „goriva“ u acetil-CoA (koenzim A), koji ulazi u citratni ciklus da bi se proizveo NADPH i eventualno H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub> i ATP (adenozin trifosfat) pomoću oksidativne fosforilacije. Regulacija metabolizma miokarda je usko povezana sa koncentracijom hormona, koronarnom perfuzijom i dostupnošću kiseonika, inotropnim stanjem miokarda, kao i nutritivnim statusom tkiva (75).

Stopa unošenja masnih kiselina u srce je prvenstveno određena koncentracijom neesterifikovanih masnih kiselina u plazmi. Sa gladovanjem, kada je nivo insulina nizak a kateholamina visok, koncentracija FFA u plazmi je visoka. Povećano otpuštanje kateholamina u masnom tkivu podstiče lipolizu usled čega se povećava koncentracija FFA, suprimira delovanje insulina te se na taj način smanjuje unos glukoze u miocite, a FFA postaju glavni energetske substrat u ishemičnom miokardu (75, 78). Međutim, nakon uzimanja obroka bogatog ugljenim hidratima, sekrecija insulina u krvotok povećava unošenje glukoze u miocite putem dva mehanizma: (1) direktnom stimulacijom unosa glukoze u miocite povećavajući translokaciju transportera za glukozu (*Glucose transporter type 4 (GLUT-4)* i *Glucose transporter type 1 (GLUT-1)*) na površinu ćelija i (2) sprečavanjem oslobađanja FFA iz masnog tkiva što smanjuje



plazmatske nivoe FFA i uklanja FFA posredovanu inhibiciju glikolize i oksidacije piruvata (75).

Intracelularna glukoza se fosforiliše do glukozo-6-fosfata pomoću enzima heksokinaze, koja zatim ulazi u glikolizu da bi proizvela piruvat i NADH, generišući ATP. Većina energije koja se dobija glikolizom je sačuvana u obliku piruvata koji može da se pretvori u različite proizvode. To se može odigrati na različite načine: dekarboksilacijom do acetil-CoA, redukcijom piruvata u laktat, konverzijom u amino kiseline ili karboksilacijom do oksalacetata ili malata. U anaerobnim uslovima konverzijom piruvata u laktat se reoksiduje NADH, kako bi se omogućio nastavak glikolize. U aerobnim uslovima se piruvat prenosi u mitohondrije gde se, pomoću piruvat dehidrogenaze, dekarboksilira i pretvara u acil-CoA koji se u potpunosti oksidira do CO<sub>2</sub> u ciklusu limunske kiseline. Oksidacija glukoze je prvenstveno regulisana aktivnošću piruvat dehidrogenaze (*pyruvate dehydrogenase - PDH*). U srcu sa dobrom perfuzijom oko 50-70% acil-CoA dolazi od β-oksidacije masnih kiselina, a 30-50% od oksidacije piruvata (77).

Miokardna FA oksidacija je složen proces koji daje gotovo 70% srčanog ATP-a, dok preostali deo uglavnom nastaje oksidacijom konkurentnih supstrata glukoze, laktata i piruvata. Miokardna FA oksidacija je manje energetski efikasna od oksidacije glukoze, teoretski zahteva 11-12% više kiseonika za određenu količinu proizvedenog ATP-a (76).

Masne kiseline mogu smanjiti srčanu efikasnost kroz inhibiciju oksidacije glukoze. Povećanje β-oksidacije masnih kiselina dovodi do inhibicije oksidacije glukoze putem tzv. „Randle-ovog ciklusa“. Može doći do odvajanja glikolize od oksidacije glukoze, što dalje vodi nakupljanju laktata i protona u srcu (77).

### **Patogenetski mehanizmi miokardne disfunkcije kod akutne hiperglikemije**

Kako bi se objasnili mehanizmi kojima akutna hiperglikemija pokreće oksidativni stres i otežava kontraktilnu funkciju srca vršeni su brojni eksperimenti na

animalnim modelima. Akutna hiperglikemija može izazvati apoptozu u perfundovanim srcima pacova (79). U humanim studijama je pokazano da akutne hiperglikemijske epizode same po sebi mogu značajno doprineti nepovoljnim rezultatima nakon moždanog udara i smanjenju funkcije endotela (80).

Iako je oksidativni stres uključen u etiologiju ovih dešavanja, o mehanizmima koji su uključeni i njegovoj ulozi u akutnom hiperglikemijskom okruženju malo se zna. Smatra se da je povećana proizvodnja reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS), koja je uzrokovana hiperglikemijom, centralni faktor koji dovodi do razvoja brojnih komplikacija (36, 79, 80).

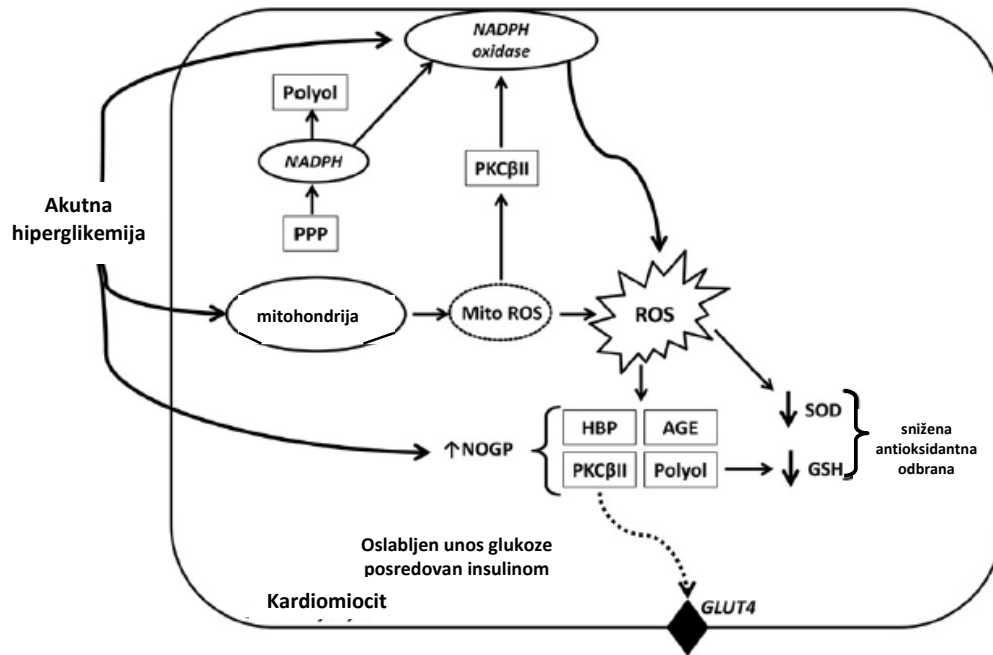
Iako se mitohondrijski izveden ROS smatra glavnim učesnikom ovih štetnih događaja, potrebno je razjasniti učinak dodatnih izvora proizvodnje ROS-a. Na primer, kompleks NADPH oksidaze (NOX) deluje kao ključni izvor proizvodnje hiperglikemijom posredovanih ROS u kardiomiocitima (80, 81). Jedna studija je ukazala na uključenost i mitohondrijalnih i ROS-a dobijenih iz NOX. Akutna izloženost visokim vrednostima glukoze je pokrenula i mitohondrijske i iz NOX dobijene ROS, a ROS nastali iz NOX činili su najveći deo ukupno generisanog ROS-a. Interesantan nalaz ove studije je da je mitohondrijski ROS inhibitor (4-OHCA) uklonio NOX aktivnost ukazujući da relativno niski nivoi mitohondrijskih ROS mogu aktivirati NOX sistem kao odgovor na akutnu izloženost visokoj glukozi (80). Podrška ovakvim nalazima bila je studija koja je utvrdila da mitohondrijski ROS (superoksid, vodonik peroksid, peroksinitrit) može aktivirati NOX u fagocitnim ćelijama i krvnim sudovima/miokardu (82). NOX-posredovani ROS može igrati ulogu u kardijalnoj kontraktilnoj disfunkciji koja dovodi do insuficijencije srca, a istovremeno i promoviše miokardnu apoptozu (80).

Ključne biohemijske promene indukovane hiperglikemijom su: (a) povećani tok (fluks) kroz poliolski put (u kojem se glukoza redukuje do sorbitola, smanjujući nivo NADPH i glutaciona), (b) povećano stvaranje krajnjih produkata glikacije (AGE), (c) aktivacija protein kinaze C (s učinkom u rasponu od vaskularne okluzije do ekspresije anti-inflamatornih gena), i (d) povećanje preusmeravanja viška glukoze kroz heksozaminski put. Sve promene se aktiviraju zajedničkim mehanizmom, a to je prekomerna proizvodnja superoksidnih radikala. Višak glukoze u plazmi dovodi do

prekomerne proizvodnje donora elektrona (uglavnom NADH/H<sup>+</sup>) iz ciklusa trikarboksilne kiseline. Zatim se pojedinačni elektroni, umesto parova elektrona, prenose na kiseonik, te se stvaraju superoksidni radikali i druge kiseonične reaktivne vrste. Povišenje mitohondrijskog ROS-a uzrokuje oštećenja DNA i kasnije oslobađanje poli-ADP-riboza polimeraze (PARP) koja može da inhibira gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenazu (GAPDH), ključni glikolitički enzim. Ovo može dovesti do preusmeravanja metabolita glukoze u neoksidativne metaboličke puteve glukoze (*enl. non-oxidative glucose metabolic pathways - NOGP*) – proizvodnju AGE, aktivaciju protein kinaze C, povećanu aktivnost poliolskog metaboličkog puta (36, 79, 80).

Akutna hiperglikemija uzrokuje povećanu produkciju superoksida koji, nakon što reaguje sa azot oksidom, produkuje nitrosativni stres (NS), sa stvaranjem metaboličkih produkata poput peroksinitrita (ONOO<sup>-</sup>), jak oksidant koji zauzvrat može oksidirati ostatke tirozina u proteinima da bi se formirao nitrotirozin čija toksičnost može da uzrokuje endotelno oštećenje i da na taj način dovede do brojnih komplikacija (83-85). U studiji koju su sprovedli *Ceriello i saradnici* (40) ispitivane su promene na srcu pacova koja su dva sata perfundovana rastvorima glukoze 11,1 mmol/l, 33,3 mmol/l ili 33,1 mmol/l i glutationom. U srcima koja su bila prožeta visokim koncentracijama glukoze značajno su bili povećani koronarni perfuzijski pritisak; nivoi azot oksida (povećanje od 40%) i proizvodnja superoksida (povećanje od 300%). Takođe su pokazali da su u izolovanim srcima pacova perfundovanih visokim koncentracijama glukoze značajno povećani nivoi nitrotirozina, kao i apoptoza kardiomiocita (40). Snažnu podršku ovim rezultatima pružila su i istraživanja *Monnier-a i saradnika* (87) i *Marfella-e i saradnika* (53) u kojima je dokazano da su akutne oscilacije glukoze, čak i pri srednjim koncentracijama dnevne glukoze, u korelaciji sa povećanim koncentracijama nitrotirozina u plazmi (čak i kod zdravih ispitanika) i 24-ovnog urinarnog 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub>, dva markera oksidativnog stresa.

Najvažniji mehanizmi kojima akutna hiperglikemija izaziva miokardno oštećenje prikazani su na slici 7.



**Slika 7. Akutna hiperglikemija i miokardno oštećenje**

*Izvor:* Joseph D, kimar C, Symington B, Milne R, faadiel Essop M. The detrimental effects of acute hyperglycemia on myocardial glucose uptake. *Life Sciences*. 2014, 105:31-42.

Aktivacija oksidativnog stresa sigurno ima izuzetno značajnu ulogu u aktivaciji metaboličkih puteva tokom akutne hiperglikemije, ali postoje neborivi dokazi da i drugi glikemijski poremećaji, poput brzih oscilacija glukoze mogu da igraju značajnu ulogu.

*Oscilacije glikemije* tokom vremena nisu ograničene samo na skok glikemije i pojavu hiperglikemije posle obroka (postprandijalnu glukožu) nego se dešavaju i u krvi pacijenata sa dijabetesom kod kojih koncentracije glukoze fluktuiraju od hiperglikemijskih maksimuma do referentnih vrednosti. Ovakve oscilacije glukoze naročito su upadljive kod osoba obolelih od tipa 1 dijabetesa i, mada u manjoj meri, u osoba obolelih od tipa 2 dijabetesa koji su lečeni insulinom (87). Osim toga, oscilirajuća

hiperglikemija izaziva oštrija povećanja koncentracija nekih proinflamatornih citokina poput interleukina 6 (IL-6) i interleukina 18 (IL-18) i tumorskog faktora nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) u plazmi nego što to radi hronična hiperglikemija i to i kod zdravih i kod osoba sa intolerancijom na glukozu (90).

Miokarda disfunkcija kod ovih bolesnika može biti uzrokovana *povećanim oksidativnim stresom i inflamacijom* koje izaziva hiperglikemija. Istraživanjem koje su sproveli *Esposito i sar.* (88) izmereni su nivoi citokina IL-6 i IL-18 i tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- $\alpha$ ) kod osoba sa normalnom ili poremećenom tolerancijom na glukozu. Nivo citokina u plazmi se povećao sa povećanim nivoom glukoze u krvi, koji se nakon što se nivo glukoze vratio u normalan nivo, takođe vratio u normalan nivo. Pokazano je da kod ljudi koji u periodu od 5 sati imaju nivo glukoze od 15 mmol/l dolazi do povišenja nivoa citokina IL-6, IL-18 i TNF- $\alpha$  (89). Miokardnoj disfunkciji značajno doprinosi TNF- $\alpha$  koji je proizveden od strane makrofaga koji se nalaze u srcu, infiltrišućih leukocita i kardiomiocita jer on može da suprimira miokardnu kontraktilnost i da podstakne proizvodnju slobodnih radikala koji će dodatno oštetiti miokard (90, 91).

Interesantno je da se, kada je prvi skok glukoze u krvi održavan putem uzastopnih kontinuiranih intravenoznih infuzija glukoze, koncentracija citokina u plazmi postepeno vraća u normalu. Takav odgovor citokina na akutno povećanje glukoze u krvi je u potpunosti sprečen infuzijom antioksidativnog glutaciona. Ovi nalazi ukazuju da akutna hiperglikemija može da poveća proizvodnju slobodnih radikala i umanja dostupnost kiseoničnog oksida ciljnim tkivima, odnosno ćelijama i da, zapravo, na taj način dovodi do disfunkcije (42).

## PROBLEM ISTRAŽIVANJA

Veliki problem u ovom istraživanju predstavljalo je precizno definisanje koncentracije glukoze u krvi koja bi se smatrala akutnom hiperglikemijom. Ovom problemu doprineli su divergentni stavovi u različitim studijama.

Naime, u pojedinim istraživanjima se navodi da se pod akutnom hiperglikemijom smatra koncentracija glukoze u krvi od 6,1 mmol/l. S druge strane, postoje istraživanja prema kojima se za definisanje akutne hiperglikemije uzima vrednost glukoze u krvi veća od 11,0 mmol/l. Usled ovakvih nejednakih stavova oko vrednosti akutne hiperglikemije, odnosno zbog neadekvatne i opšte prihvaćene definicije, teško je proceniti prevalencu akutne hiperglikemije. Razlog leži u činjenici da je, zbog nižeg kriterijuma za definisanje hiperglikemije u jednim studijama, grupa bolesnika daleko veća nego u studijama sa višim kriterijumima za njeno definisanje, kao i u tome da u pojedinim istraživanjima nema podataka o razlikovanju između grupe bolesnika sa ranije dijagnostikovanim dijabetesom i grupe bolesnika sa ranije neprepoznatim, nedijagnostikovanim dijabetesom (60, 69).

Dodatan problem u ovom istraživanju predstavljala je i nemogućnost da se očitaju svi parametri dobijeni dvodimenzionalnom speckle tracking ehokardiografijom. Prilikom segmentne analize parametara miokardne funkcije, kod nekih pacijenata, nismo mogli očitati sve parametre, s obzirom na činjenicu da su dobijene slike dvodimenzionalne, i da se tokom srčanog ciklusa „tačkice“ pomeraju iz ravni slike te da ih, zbog toga, softver EchoPac ne može pratiti.

Upravo iz ovih razloga nisu prikazani parametri radijalnog strain-a.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Akutna hiperglikemija se može javiti kod osoba sa ranije dijagnostikovanom dijabetes melitusom, kod osoba sa poremećenim metabolizmom glukoze, a može biti i prva klinička manifestacija prethodno nedijagnostikovanog dijabetesa. Povezana je sa brojnim štetnim učincima na kardiovaskularni sistem. Iako je učinjen veliki napredak u dijagnostici miokardne disfunkcije dugoročna prognoza još uvek nije optimistična. Mnoge studije su ukazale na to da rana dijagnoza i precizna ocena težine srčane insuficijencije igraju izuzetno važnu ulogu kako u samom lečenju tako i u prognozi. Retke su studije kod kojih je ispitivana uloga akutne hiperglikemije na funkciju miokarda u ljudi. Stoga, ostaje nejasno da li i na koji način u pacijenata sa dijabetesom akutna hiperglikemija remeti miokardnu funkciju, a posebno kojim mehanizmima, kao i da li su uočene promene reverzibilne.

Osnovna **hipoteza** koju smo želeli da ispitamo ovim istraživanjem jeste da je akutna hiperglikemija pokretač biohemijskih i elektrofizioloških promena koje mogu da dovedu do oštećenja srčane kontraktilne funkcije, čije se rane promene mogu precizno odrediti na osnovu *dvodimenzionalne speckle tracking ehokardiografije (2D-STE – two-dimensional speckle tracking echocardiography)*.

Polazeći od navedenih saznanja, a da bismo proučili efekat akutne hiperglikemije na miokardnu funkciju postavljeni su sledeći **ciljevi istraživanja**:

1. ispitati efekat akutne hiperglikemije na ultrazvučne karakteristike miokardne funkcije u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom
2. utvrditi stepen i reverzibilnost uočenih miokardnih promena nakon uspostavljanja euglikemije u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom

Radi ostvarenja navedenog cilja, u ovom radu su postavljeni sledeći zadaci:

1. analizirati metaboličke promene i biohemijske determinante miokardne funkcije u uslovima akutne hiperglikemije u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i očuvanom ejakcionom frakcijom;

2. ispitati povezanost prisustva akutne hiperglikemije i pojavu i reverzibilnost promena dijastolne funkcije leve komore konvencionalnim ehokardiografskim pregledom u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i očuvanom ejeckionom frakcijom;

3. ispitati uticaj akutne hiperglikemije na pojavu i reverzibilnost promena sistolne funkcije leve komore dvodimenzionalnom „speckle tracking“ analizom u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i očuvanom ejeckionom frakcijom;

4. analizirati povezanost vrednosti glikemije sa konvencionalnim ehokardiografskim parametarima, kao i sa parametrima dobijenih dvodimenzionalnom „speckle tracking“ analizom u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i očuvanom ejeckionom frakcijom;

5. analizirati povezanost konvencionalnih ehokardiografskih parametara i parametara dobijenih dvodimenzionalnom „spackle tracking“ analizom u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i očuvanom ejeckionom frakcijom.



### 3. MATERIJAL I METODE

Ovo kohortno prospektivno istraživanje je obavljeno u Metaboličkoj jedinici Urgentnog Centra Kliničkog Centra Srbije, Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma i Klinici za kardiologiju, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, a uzorci biološkog materijala su obrađeni u Centru za medicinsku biohemiju ovog Kliničkog Centra. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Pre ulaska u studiju svim pacijentima je dato usmeno objašnjenje o dizajnu studije i date su im, u pisanoj formi radi boljeg razumevanja, informacije o razlozima i načinu uzimanja uzoraka za analizu i proceduri pregleda. Nakon toga su svi pacijenti, koji su želeli da se uključe u našu studiju, bili zamoljeni da potpišu Informisani pristanak (saglasnost) za učešće u studiji, posle čega smo pristupili izvođenju planiranih procedura (u skladu sa Helsinškom Deklaracijom (revizija Edinburg 2000)).

#### **Metodologija i plan istraživanja**

##### ***Selekcija ispitanika***

Ovo kohortno prospektivno istraživanje rađeno je u periodu od januara 2014. do januara 2018. godine. U ispitivanje je uključeno 67 bolesnika oba pola (45 muškaraca, prosečne starosti  $38.3 \pm 1.6$  godina i 22. žene, prosečne starosti  $35.7 \pm 14.0$  godina) sa akutnom hiperglikemijom (nivoom glukoze u plazmi  $> 11$  mmol/l).

U istraživanje su *uključeni* bolesnici sa poznatom šećernom bolesti (32 bolesnika, 47.8%), kao i oni sa novootkrivenim DM (35 bolesnika, 52.2%) čija je prva prezentacija akutna hiperglikemija (glukoza u plazmi  $\geq 11.1$  mmol/l prilikom prijema u bolnicu), koji nemaju prethodno poznate ili novodijagnostikovane kardiovaskularne bolesti (KVB) (uključujući hipertenziju) ili su na terapiji za KVB ili hipertenziju; bez poznatih ili novo dijagnostikovanih mikro- ili makrovaskularnih dijabetesnih komplikacija (*Grupa A*).

Iz istraživanja su *isključeni* bolesnici mlađi od 18 godina i stariji od 65 godina, bolesnici koji su imali akutni infarkt miokarda (AMI), bolesnici sa nestabilnom anginom pectoris, atrijskom fibrilacijom ili iregularnim ritmom na EKG, kongestivnom srčanom insuficijencijom, bolesnici sa novom nekontrolisanom hipertenzijom (krvni pritisak veći od 180/110 mmHg), bolesnici sa opstruktivnim bolestima pluća, insuficijencijom jetre ili bubrega ( $eGFR \leq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>), akutnim ili hroničnim infekcijama, bolesnici sa ketoacidozom, oni koji su lečeni kortikosteroidnim ili imunosupresivnim lekovima, kao i bolesnici sa pankreatitisom i metastatskom malignom bolesti.

*Prvu kontrolnu grupu (Grupa B)* je činilo 20 pažljivo izabranih ispitanika (10 muškaraca, prosečne starosti 43.2±3.6 godina, 10 žena, prosečne starosti 43.7±17.0 godina) koji boluju od DM, a koji imaju zadovoljavajuću glikoregulaciju ( $HbA1c \leq 7,0\%$ ) i u momentu pregleda su euglikemični (glukoza u plazmi <7 mmol/l) i koji su bez poznatih ili novo dijagnostikovanih mikro- ili makrovaskularnih komplikacija dijabetesa. *Drugu kontrolnu grupu (Grupa C)* je činilo 20 zdravih dobrovoljaca (8 muškaraca, prosečne starosti 36.2±2.0 godina, 12 žena, prosečne starosti 35.8± 6.7 godina) sa idealnom telesnom masom (24.23±4.03 kg/m<sup>2</sup>).

### ***Plan istraživanja i metode***

Svi relevantni podaci, u smislu podataka o postojanju dijabetes melitusa, o eventualnom sprovođenju dijete, o korišćenju oralne antidijabetske i/ili insulinske terapije su dobijeni anamnestičkim razgovorom.

Prilikom prijema ispitanika u intenzivnu jedinicu zabeleženi su osnovni podaci ispitanika (ime, prezime, pol, godina rođenja i sl.) i određeni antropometrijski parametri (visina, težina, obim struka). Na osnovu odnosa telesne težine i kvadrata visine izračunat je indeks telesne mase (*body mass index – BMI*). Obim struka ispitanika meren je u ekspirijumu iznad ilijačne kriste.

Svi ispitanici koji su uključeni u ovo istraživanje imali su očuvanu ejakcionu frakciju (EF>50%), što je utvrđeno na osnovu kliničkog pregleda, elektrokardiograma i

ehokardiograma u skladu sa preporukama Evropskog/Američkog ehokardiografskog udruženja (92).

Po prijemu u jedinicu ispitanicima su plasirane intravenske braunile u kubitale vene obe ruke za uzimanje uzoraka krvi, kao i za infuziju fiziološkog rastvora, glukoze i insulina u naredna 72 sata. Prvo je krv bila uzeta za bazalne laboratorijske analize, a odmah nakon toga svim ispitanicima je urađen ehokardiografski pregled pre nego što je započeta antihiperglikemijska terapija.

Svim ispitanicima na prijemu u odeljenje intenzivne jedinice (Metabolička jedinica Urgentnog centra) su uzeti uzorci krvi za određivanje *biohemijskih analiza* (koncentracija glukoze u serumu, vrednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c)), *parametara lipidnog statusa* (koncentracija ukupnog holesterola i njegovih lipoproteinskih frakcija (HDL, LDL) i vrednosti triglicerida), *determinanti miokardne funkcije* (koncentracija troponina i N terminalnog fragmenta moždanog (B-tipa) natriuretskog peptida (NT-proBNP) u serumu). Nakon uzorkovanja biološki materijal (krv) je na adekvatan način transportovan do Centra za medicinsku biohemiju KCS, gde je sprovedeno dalje obrađivanje uz primenu odgovarajućih komercijalnih test reagenasa.

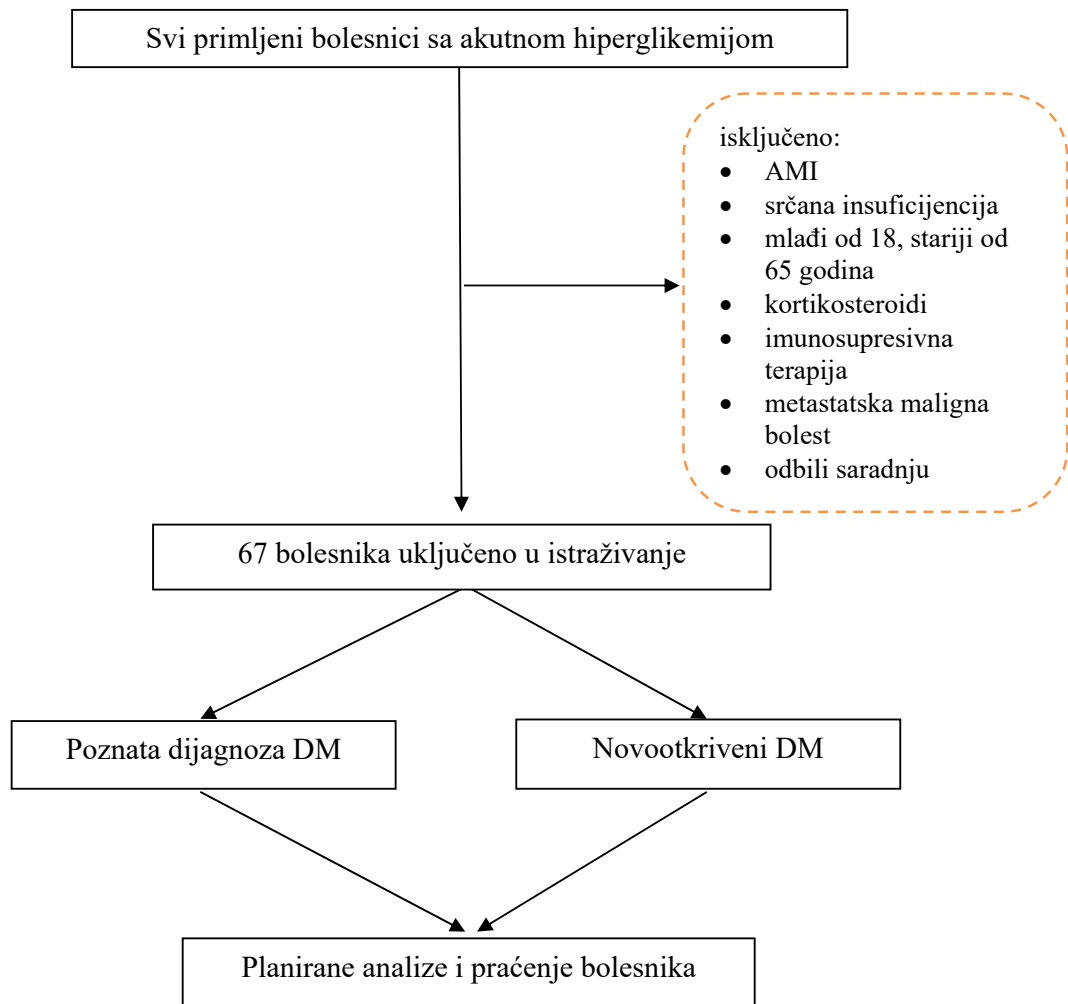
Svi bolesnici su, u toku hospitalizacije, bili podvrgnuti istim terapijskim merama do uspostavljanja euglikemije (glukoza u plazmi  $\leq 6$  mmol/l), što je postignuto do 72 sata. Bolesnici su tretirani rastvorom humanog brzodelujućeg insulina (Actrapid Novonordisc, Danska) rastvorenog u fiziološkom rastvoru (Hemofarm, Vršac, Srbija), u razmeri 50:50, u kontinuiranoj infuziji pomoću pumpe (Perfusor Space Infusion, BBraun, Nemačka), sa početnom brzinom od 6 IU/h. Vrednosti glikemije merene su na 1h, pored postelje pacijenta (Accu Chek glucometer, Roche, Germany), a na osnovu ovih vrednosti dalje je regulisana brzina infuzije. Uključena je i ostala terapija: rehidracija fiziološkim rastvorima soli i 5% glukoze, nadoknada elektrolita, antibiotici.

Sve analize (laboratorijske i EHO) su ponovljene nakon 72h (*prva kontrola*), odnosno nakon uspostavljanja euglikemije pomoću tretmana brzodelujućim insulinom (Actrapid, Novo Nordisk, Denmark) u kontinuiranoj infuziji pomoću pumpe. Na otpustu je svakom pacijentu dat savet za dalju terapiju i promene načina života (adekvatna

ishrana, redovna fizička aktivnost, itd.). Nakon što su otpušteni iz bolnice svi ispitanici su praćeni u periodu od tri meseca, kontaktirani su telefonski i svima je nakon 3 meseca $\pm$ 15 dana od stanja akutne hiperglikemije obavljen još jedan kontrolni pregled (*druga kontrola*) na kome su sva ispitivanja ponovljena.

Kod ispitanika *prve i druge kontrolne grupe* uzimanje uzoraka krvi za laboratorijske analize i EHO su urađeni samo tokom prve posete.

Slika 4 prikazuje tok istraživanja, tj. razmatranja ispitanika za uključivanje u istraživanje i kriterijume za isključivanje ispitanika.



Slika 8. Tok istraživanja

### ***Antropometrijski parametri***

Merenje telesne težine (TT) i telesne visine (TV) obavljeno je na aparatu G Tech International. BMI izračunat je na osnovu telesne težine (TT) i telesne visine (TV), prema formuli:  $BMI (kg/m^2) = TT(kg)/TV(m^2)$

### ***Laboratorijsko ispitivanje***

#### *1. Osnovne biohemijske analize*

- 1.1. Koncentracija glukoze u serumu (komercijalni test reagens: Cat No. 3L82-41, Architect system, Abbott Diagnostics; referentne vrednosti: 3,9-6,1 mmol/l).
- 1.2. Vrednosti glikoliziranog hemoglobina u krvi (HbA1c) (komercijalni test reagens: HbA1c Capillary electrophoresis technique, Cat No. 2015, SEBIA, France; referentne vrednosti: 3,9-6,1%).

#### *2. Lipidni status*

- 2.1. Koncentracija ukupnog holesterola u serumu (komercijalni test reagens: SIEMENS HOL, Cat No. CHOL2 10376501, ADVIA Chemistry; referentne vrednosti: manje od 5,2 mmol/l).
- 2.2. Koncentracija HDL holesterola u serumu (lipoprotein visoke gustine) (komercijalni test reagens: SIEMENS D-HDL, direct HDLcholesterol reagens, Cat No. 07511947, ADVIA Chemistry; referentne vrednosti: više od 1,0 mmol/l).
- 2.3. Koncentracija LDL holesterola u serumu (lipoprotein niske gustine) (referentne vrednosti: manje od 3,4 mmol/l)

Koncentracija LDL holesterola u serumu je izračunata pomoću metode po Friedwaldu i to korišćenjem formule:

$$LDLh = ukupni\ hol - HDL\ holesterol - trigliceridi / 2,2$$

za vrednost triglicerida manje od 4,5 mmol/l. Ukoliko je vrednost triglicerida bila veća od ove vrednosti za određivanje koncentracije LDL holesterola korišćena je direktna enzimaska metoda.

2.4. Koncentracija triglicerida u serumu (komercijalni test reagens: TRIGLYCERIDES kit (GPO-POD Method), Cat No. TG0104, Mindray, Shenyhen Chaina; referentne vrednosti: manja od 1,7 mmol/l).

### 3. Biohemijske determinante miokardne funkcije

3.1. Koncentracija troponina u serumu (komercijalni test reagens: Ths STAT, Cat No. 05092728190, Elecsys and Cobas e analyzers, Roche Diagnostics, USA; referentne vrednosti: <0.3 ng/ml).

3.2. Koncentracija N terminalnog fragmenta moždanog (B-tipa) natriuretskog peptida (NT-proBNP) u serumu (komercijalni test reagens: Cat No. 4842464190, Architect system, Abbott Diagnostics; referentne vrednosti: manje od 249 pg/ml).

#### ***Korišćena oprema i metode:***

*HbA1c* je u ovom radu određen metodom kapilarne elektroforeze na aparatu Capillarys 2 flex piercing firme SEBIA.

*Visoko senzitivni troponin (Ths STAT)* je analiziran ECLIA metodom (elektro hemiluminescentna imuno analiza) na aparatu COBAS 6000 (cobas e 601) Roche Hitachi, firme ROCHE Diagnostics.

*NT-proBNP* je meren imunotehnikom hemiluminescencije na aparatu Architect ci16200, firme ABBOTT Diagnostics.

Svi ostali biohemijski parametri su određivani spektrofotometrijskim metodama na aparatima: ADVIA 1800 Chemistry system SIEMENS, MINDRAY Shenyhen

Chaina, ARCHITECT ci16200 system ABBOTT Diagnostics i COBAS 6000 c-501 analyzer firme ROCHE Diagnostics.

### ***Ehokardiografsko ispitivanje***

Svim ispitanicima urađen je ehokardiografski pregled po važećim preporukama Evropskog/Američkog ehokardiografskog udruženja (92) u levom bočnom položaju, pri mirnom disanju i stabilnoj frekvenci srčanog rada u standardnim presecima – dugi parasternalni i kratki parasternalni i apikalni u 4, 2 i 3 šupljine.

Ehokardiografski pregled vršen je konvencionalnom 2D Doppler ehokardiografijom na aparatu Vivid E9, General Electric Healthcare (Horten, Norveška), korišćenjem sonde od 3,5 MHz. Korišćena je siva skala i vremenska rezolucija (frame rate) od 50-70 frame/s. Korišćene su standardne ehokardiografske metode M-mod, dvodimenzionalni (2D-mod), pulsni kolor dopler, kontinuirani doppler i tkivni dopler. U analizu su ušli parametri sistolne i dijasolne funkcije i miokardne mehanike. Snimci su sačuvani na CD i analizirani naknadno pomoću softvera GE EchoPAC, verzija 113. Sva volumetrijska merenja su primenjivana u skladu sa poslednjim preporukama Evropskog/Američkog ehokardiografskog udruženja (92).

Praćeni su i određivani sledeći parametri:

- a. enddijastolni i endsistolni volumen leve komore procenjivani su Simpsonovim modelom
- b. prema Simpsonovoj *biplane* metodi su određeni udarni volumen (SV) i e젝ciona frakcija (EF)
- c. prema Teicholz-ove formuli je određena sistolna funkcija leve komore
- d. masa leve komore izračunata je prema Penovoj formuli:

$$LV_{\text{mass}} = 1.04 \times ([LVEDD + PWTD + IVS]^3 - [LVEDD]^3) - 13,6 \text{ g}$$

(LVEDD = enddijastolni dijametar leve komore, PWTD = debljina slobodnog zida leve komore, IVS = debljina interventrikularnog septuma)

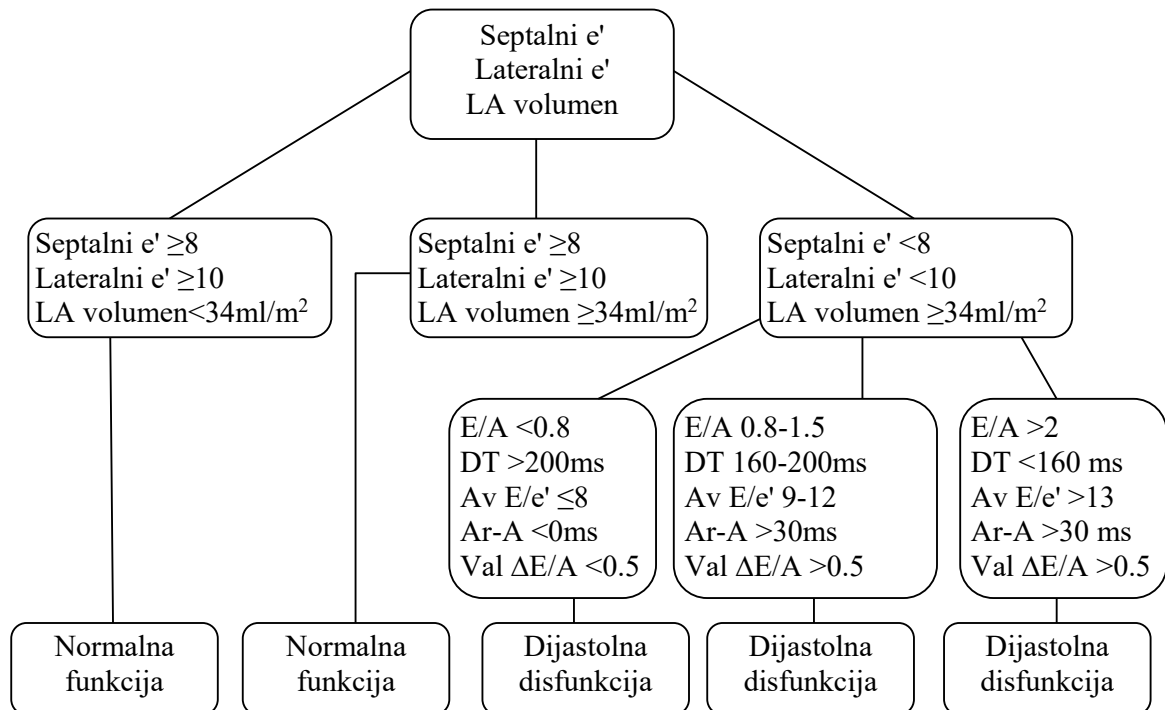
Tkivni Doppler je bio podešen za određivanje brzine pokreta miokarda te je na osnovu toga određena brzina longitudinalnog miokardnog izduživanja u dijastoli i njegovog skraćivanja u sistoli (korisna mera u evaluaciji dijastolne disfunkcije).

*Globalna dijastolna funkcija leve komore* analizirana je merenjem:

- a. *transmitralnog protoka* gde se registruju:
  - E (early) talas – maksimalna brzina protoka u ranoj dijastoli tokom brze faze dijastolnog punjenja leve komore (rana faza brzog punjenja leve komore)
  - A (atrial) talas – maksimalna brzina protoka u kasnoj dijastoli tokom faze dijastolnog punjenja koje je izazvano kontrakcijom pretkomora
  - E/A indeks ili odnos rane faze brzog punjenja i kasne faze sporog punjenja leve komore
  - transmitralno vremene decelacije ili usporenja E talasa (DT)
- b. vremena izovolumetrijske relaksacije (IVRT)
- c. rane dijastolne tkivne brzine mitralnog anulusa ( $e'$ ) (prosečna vrednost  $e'$  septuma i lateralnog zida)
- d. indeksa  $E/e'$  (odnos mitralnog talasa i talasa mitralnog anulusa) i
- e. volumena leve pretkomore po  $m^2$  (LA).

Dijagnoza *dijastolne funkcije leve komore* postavljena je na osnovu ehokardiografskih parametara važećih preporuka za procenu dijastolne disfunkcije leve komore koju se predložili Komitet Evropske asocijacije za ehokardiografiju i Američko ehokardiografsko društvo (EAE/ASE Recommendations, Committee of the European Association of Echocardiography, American Society of Echocardiography) (92, 93). Šema za postavljanje dijagnoze dijastolne funkcije leve komore data je u dijagramu 1.





**Dijagram 1. Parametri za postavljanje dijagnoze dijastolne funkcije leve komore**

Rane dijastolne tkivne brzine mitralnog anulusa ( $e'$ ) (prosečna vrednost  $e'$  septuma i lateralnog zida), volumena leve pretkomore po  $m^2$  (LA), E/A-odnos brzina ranog i kasnog dijastolnog protoka preko mitralnog ušća, E/ $e'$ -odnos ranog transmitralnog protoka merenog pulsni Dopplerom i lateralnog segmenta mitralnog anulusa merenog tkivnim Dopplerom

*Izvor:* Sherif F. Nagueh, Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert, Paolo N. Marino, Jae K. Oh, Otto A. Smiseth, Alan D. Waggoner, Frank A. Flachskampf, Patricia A. Pellikka, Arturo Evangelisa. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. European Journal of Echocardiography (2009) 10, 165–193.

### ***Dvodimenzionalna strain analiza leve komore***

Evaluacija globalne i regionalne sistolne i dijastolne funkcije leve komore analizom pomeranja endokarda i lokalnog debljanja i istanjenja zidova izvršena je pomoću parametara dvodimenzionalne speckle tracking ehokardiografije (2D-STE) snimanjem tri uzastopna srčana ciklusa.

*Speckle tracking* tehnika koristi dvodimenzionalne slike za kvantifikovanje pokreta miokarda u različitim pravcima. Pomeranje tkiva ili *tissue tracking* predstavlja integral brzine tkiva u datom vremenu, odnosno to je distanca koju regija od interesa prelazi u odnosu na njenu početnu lokaciju. U miokardnom tkivu se usled niza fizičkih promena ultrazvučnog talasa, kao što su refleksija, rasejavanje i interferencija, stvaraju „mrljice“ (speckles). U sivoj skali dvodimenzionalne slike se u svim delovima miokarda stvaraju jedinstveni obrasci „mrljica“ te se *strain* zasniva na njihovom praćenju i to u svakoj fazi u toku srčanog ciklusa.

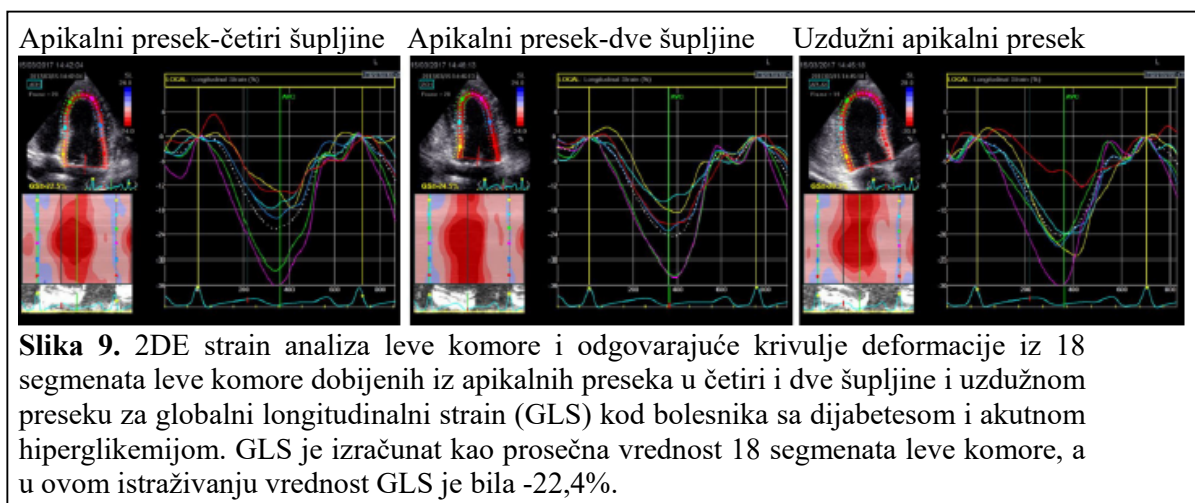
*Strain* ili *Langrangian strain* ( $\varepsilon$ ) je mera aktuelne deformacije koja podrazumeva promenu dužine vlakana miokardnih mišića u toku kontrakcije i relaksacije miokarda i izražava se u procentima. *Strain* se može matematički izračunati kao stepen promene dužine, odnosno razlike između dostignute dužine ( $L_1$ ) i početne dužine ( $L_0$ ) miokarda podeljen sa originalnom dužinom, odnosno sa početnom dužinom ( $L_0$ ). *Strain* je izračunat na osnovu formule:

$$\varepsilon = (L - L_0)/L_0$$

Po konvenciji, skraćivanje ili kompresija mišićnih vlakana se označava kao *negativni strain*, odnosno njihovo skraćivanje je pretstavljeno negativnim vrednostima. Suprotno tome je izduživanje ili ekspanzija dužine miokardnih vlakana koja se označava kao *pozitivni strain*, te je izduživanje pretstavljeno pozitivnim vrednostima.

Dvodimenzionalna strain analiza je učinjena u apikalnim presecima u četiri i dve šupljine i u uzdužnom apikalnom preseku (apikalna duga osa) (Slika 9), kao i u parasternalnim poprečnim presecima (parasternalna kratka osa) u nivou baze (mitralna valvula), papilarnih mišića i na nivou apeksa. Praćenjem „mrljica“ pomoću ugao-nezavisne dvodimenzionalne slike je određen *strain* u dva različita pravca: longitudinalnom i cirkumferentnom.

Ehokardiografske slike bile su visokog kvaliteta što nam je omogućilo dobro definisanje subendokardne i subepikardne granice i čije je praćenje vršeno poluautomatskim algoritmom (ručno praćenje).

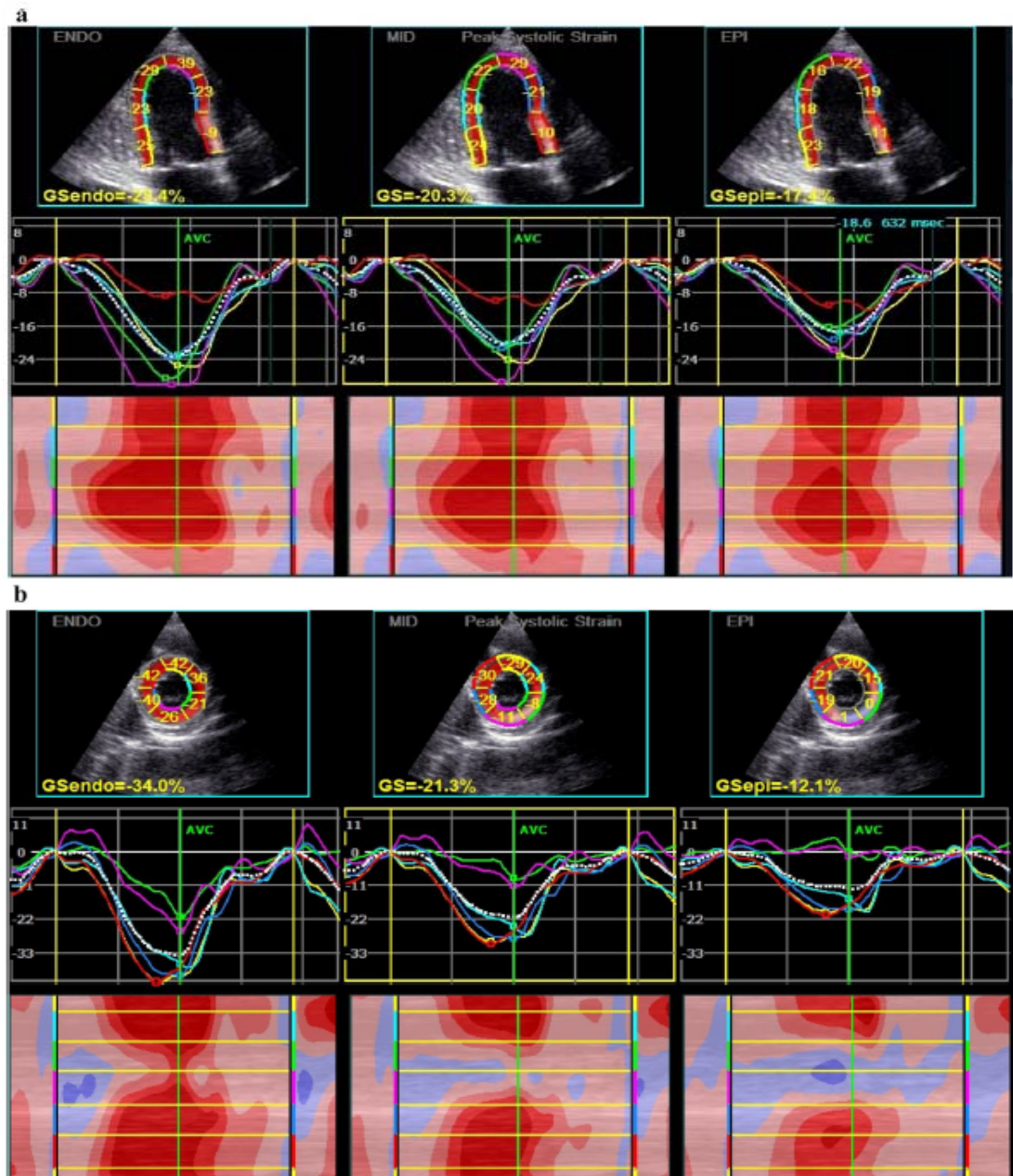


*Globalni strain* je definisan kao suma vrednosti strain-a svih analiziranih segmenata podeljena sa brojem analiziranih segmenata. *Longitudinalni globalni strain* je računat na 18-segmentnom modelu leve komore u dugoj osovini (PLAX – parasternal long axis) na različitim nivoima miokarda. *Cirkumferentni globalni strain* je računat u 6-segmentnom modelu pomoću slika koje su dobijene u parasternalnoj ili kratkoj osi (SAX – short axis), na nivou papilarnog mišića, mitralne valvule (baze) i apeksa.

*Longitudinalni strain* se registruje od baze do apeksa. Kako se u toku sistole miokardna vlakna skraćuju smanjuje se distanca baza-apeks zbog čega se beleži *negativna* krivulja (94, 95).

*Cirkumferentni strain* predstavlja skraćenje miokardnih vlakana u poprečnom obimu praćenog u poprečnom preseku. Kako se u toku sistole smanjuje cirkumferentna distanca između tačaka se beleži *negativna* krivulja (94, 95).

Višeslojni (multilayer) longitudinalni i cirkumferentni strain određeni su modifikovanim softverom za 2D strain. Softver automatski stvara region od interesa, koji sadrži subendokardne (*Endo*), srednje (*Mid*) i subepikardne slojeve (*Epi*) (Slika 10). Nakon što je automatski stvorio područje interesa, ova regija je prilagođena tako da uključuje ceo mikard. Po razgraničenju područja od interesa, softver je korišćen za podelu leve komore u šest segmenata. Višeslojni longitudinalni *strain* je učinjen u apikalnim presecima u četiri i dve šupljine i u uzdužnom apikalnom preseku (duga osa), dok je višeslojni cirkumferentni *strain* učinjen u kratkoj osi na tri nivoa (96, 97).



**Slika 10.** 2DE Multilayer longitudinalni i cirkumferentni strain u grupi A. **a.** subendokardni (endo), srednji (Mid) i subepikardni (Epi) slojevi longitudinalnog strain-a procenjeni u apikalnoj uzdužnoj osi; **b.** Endo, Mid i Epi slojevi cirkumferentnog strain-a na bazi (mitralna valvula) procenjeni u parasternalnoj kratkoj osi

### ***Statistička obrada***

Veličina uzorka za ovu studiju izračunata je standardnom statističkom metodom, a na osnovu prethodno rađenih studija i planiranog ispitivanja. Da bi se dobila značajna korelacija između ispitivanih parametara od 0,35 za moć studije  $1 - \beta = 0.80$  i novo greške  $\alpha = 0,05$  potreban je 61 ispitanik (*Grupa A*).

U ovoj studiji su korišćene deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih metoda su korišćeni apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije).

Razlike između grupa su testirane pomoću jednosmerne (one-way) analize varijance (ANOVA) s Bonferroni post hoc testom, repeated measures ANOVA, Pearson-ovom korelacijom; dok je Kruskal-Wallisov test korišćen za kategorijske varijable.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Podaci su obrađeni u softverskom paketu SPSS 20.0 (IBM korporacija). U procesu testiranja za nivo značajnosti razlike je korišćen kriterijum  $p < 0.05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1. Osnovne karakteristike ispitanika na prijemu u bolnicu

U studiju je bilo uključeno 107 ispitanika, 67 ispitanika koji su na prijemu u bolnicu imali akutnu hiperglikemiju (*Grupa A*), 20 ispitanika sa dobro regulisanim DM (*Grupa B*) i 20 zdravih dobrovoljaca (*Grupa C*) koji su sačinjavali kontrolne grupe. Osnovne demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika su prikazane u **tabeli 1**.

Među grupama nije postojala razlika u polnoj zastupljenosti. Proporcija pacijenata muškog pola je bila slična između grupa, nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0.065$ ). Ispitanici sa DM sa akutnom hiperglikemijom na prijemu u bolnicu (grupa A) se nisu razlikovali u odnosu na kontrolne grupe ispitanika (grupa B i grupa C) u odnosu na starost ( $p=0.208$ ), telesnu težinu i BMI ( $p=0.345$ ;  $p=0.209$ ). Proporcija pacijenata sa tipom 1 dijabetesa i trajanje dijabetesa su bili slični između grupe A i grupe B, nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0.705$ ;  $p=0.798$ ). Na prijemu je polovina pacijenata u grupi A bila bez terapije, 1/3 je uzimala oralnu antidijabetesnu terapiju, dok su ostali bili na terapiji insulinom.

**Tabela 1.** Osnovne demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika

	<b>Grupa A</b>	<b>Grupa B</b>	<b>Grupa C</b>	<b>p</b>
<b>Pol (muški), n (%)</b>	45 (67.2)	10 (50.0)	8 (40.0)	0.065
<b>Starost, mean±SE</b>	38.3 ±1.6	43.2 ±3.6	36.2 ± 2.0	0.208
<b>Telesna težina, mean±SE</b>	79.6±2.6	73.6±2.8	72.0±3.6	0.345
<b>BMI, mean±SE</b>	25.7 ± 0.8	24.6 ±1.0	23.8 ± 0.7	0.209
<b>Tip dijabetesa</b>				
<b>Tip 1 (%)</b>	30 (44.8)	8 (40.0)	NA	0.705
<b>Tip 2 (%)</b>	37 (55.2)	12 (60.0)	NA	
<b>Trajanje dijabetesa, mean±SE</b>	8.8 ± 1.2	8.4 ±1.2	NA	0.798
<b>Terapija, n (%)</b>				
<b>Bez terapije</b>	33 (49.3)	NA	NA	
<b>OAD</b>	11 (16.4)	8 (40.0)	NA	0.570
<b>Insulin</b>	23 (34.3)	12 (60.0)	NA	

DM – dijabetes mellitus, BMI – Body mass index, OAD – oralna antidijabetesna terapija

#### 4.2. Analiza laboratorijskih parametara na prijemu u bolnicu

Laboratorijske analize na prijemu ispitanika u bolnicu u grupi A, grupi B i grupi C su prikazane u **tabeli 2**.

Prilikom hospitalizacije beležene su vrednosti koncentracije glukoze za sve ispitanike. Vrednosti glikemije i HbA1c na prijemu u bolnicu su bile najviše u grupi A, razlika između sve tri grupe je bila statistički značajna (**grafikon 1-2**). Post hoc testiranjem ustanovljeno je da je postojala statistički značajna razlika između grupe A i grupe C ( $p < 0.001$ ), kao i između grupe A i grupe B ( $p < 0.001$ ). Post hoc analizom nije utvrđena statistički značajna razlika između vrednosti glikemije i HbA1c na prijemu u bolnicu između grupe B i grupe C. Vrednosti koncentracije glukoze ispitanika grupe A tokom hospitalizacije merene su i beležene na svaki sat do uspostavljanja euglikemije, tj. do prve kontrole - 72. sata i na drugoj kontroli – nakon tri meseca. **Tabela 3** prikazuje vrednosti glikemije na prijemu ispitanika u bolnicu, na prvoj i drugoj kontroli. Analiza je pokazala da nakon 72 sata tretmana insulinom dolazi do normalizacije nivoa koncentracije glukoze koji opet signifikantno rastu nakon tri meseca ( $p < 0.001$ ). Vrednosti HbA1c u grupi A su se značajno snizile nakon tri meseca ( $p < 0.001$ ).

Što se tiče parametara koji opisuju metabolički status ispitanika na prijemu u bolnicu, ispitanici grupe A imali su najviše vrednosti ukupnog holesterola, mada ne statistički značajne. Poređenjem tri grupe ispitanika utvrđena je razlika koja je bila blizu konvencionalnog nivoa statističke značajnosti ( $p = 0.055$ ). Vrednosti LDL holesterola se nisu statistički značajno razlikovale između grupa. Vrednosti HDL holesterola su se statistički značajno razlikovale između grupa, **grafikon 3**. Post hoc testom je pokazano da je razlika bila statistički značajna između grupe A i grupe C ( $p < 0.001$ ), više vrednosti HDL holesterola su zabeležene u grupi C. Koncentracija HDL holesterola takođe je bila viša u grupi B, ali ne statistički značajna u poređenju sa vrednostima ispitanika grupe A. Razlika je bila blizu konvencionalnog nivoa statističke značajnosti ( $p = 0.053$ ). Post hoc testom nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji HDL holesterolu između grupe B i grupe C. Vrednosti triglicerida su se statistički značajno razlikovale između grupa, **grafikon 3**. Post hoc testom je pokazano da je razlika bila statistički značajna između grupe A i grupe C ( $p = 0.017$ ), više vrednosti triglicerida su zabeležene u grupi A. Post hoc testom nije utvrđena statistički značajna

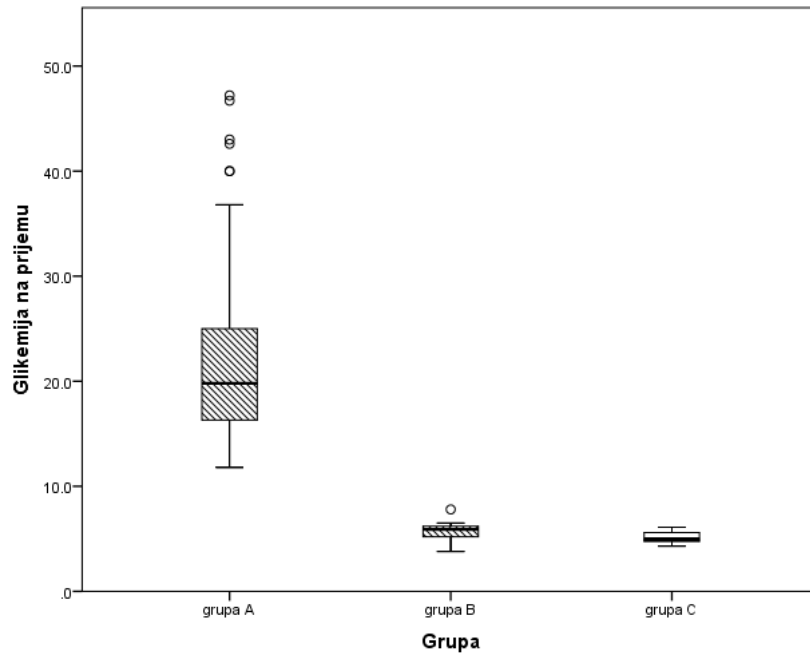


razlika u nivou triglicerida između grupe A i grupe B, kao ni grupe B i grupe C. Vrednosti CK MB, troponina i pro BNP se nisu statistički značajno razlikovali između grupa. U **tabeli 3** su prikazane vrednosti lipidnih parametara kod ispitanika grupe A na prijemu u bolnicu, na prvoj i drugoj kontroli. Što se lipidnih parameta tiče, znatno niže vrednosti i ukupnog i LDL holesterola nađene su na drugoj i trećoj kontroli ( $p < 0.05$ ). Nasuprot tome, vrednosti HDL holesterola, koje su na početku bile značajno niže u grupi A u odnosu na grupe B i C, ostale su nepromenjene na drugoj i trećoj kontroli u grupi A ( $p = 0.053$ ). Vrednosti triglicerida u grupi A su se značajno smanjile pri prvoj kontroli ( $p < 0.05$ ) i ostaju nepromenjene na drugoj kontroli (nakon tri meseaca).

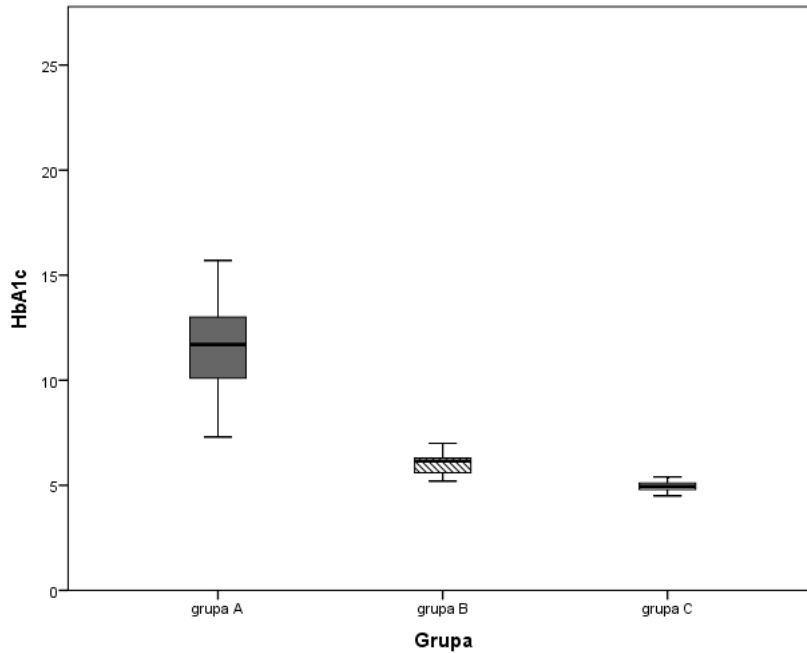
Takođe, nivoi troponina i NT-proBNP bili su slični u sve tri grupe ispitanika na početku (**tabela 2**), dok smo zabeležili značajno sniženje oba parametra na prvoj i drugoj kontroli u grupi A ( $p < 0.05$  i  $p < 0.001$ , **Tabela 3**).



**Grafikon 1.** Vrednosti glikemije za tri grupe ispitanika na prijemu u bolnicu



**Grafikon 2.** Vrednosti HbA1c za tri grupe ispitanika na prijemu u bolnicu



**Tabela 2.** Analiza laboratorijskih parametara za tri grupe ispitanika na prijemu u bolnicu

	Grupa A	Grupa B	Grupa C	p	Post Hoc Bonferoni		
					AvsC	AvsB	BvsC
<b>Glikemija (mmol/l)</b>	22.5 ± 1.1*	5.8 ± 0.2	5.1 ± 0.1	<0.001	<0.001	<0.001	1.000
<b>HbA1c (%)</b>	11.5 ± 0.3	6.1 ± 0.1	5.0 ± 0.1	<0.001	<0.001	<0.001	0.260
<b>Holesterol (mmol/l)</b>	6.2 ± 0.4	4.8 ± 0.2	5.1 ± 0.2	0.055	-	-	-
<b>HDL (mmol/l)</b>	1.2 ± 0	1.4 ± 0.1	1.6 ± 0.1	<0.001	<0.001	0.053	0.521
<b>LDL (mmol/l)</b>	2.9 ± 0.2	2.7 ± 0.1	2.8 ± 0.2	0.747	-	-	-
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	6.4 ± 1.4	1.9 ± 0.2	1.5 ± 0.3	0.036	0.017	0.150	1.000
<b>Troponin (ng/l)</b>	8.9 ± 0.8	8.2 ± 0.7	7.6 ± 1.1	0.652	-	-	-
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	25.0 (28.5)‡	21.5 (41.5)	19.0 (25.8)	0.597	-	-	-

\*Rezultati prikazani kao srednja vrednost ± SE, podaci su analizirani One way ANOVA testom uz Post hoc Bonferoni test;

‡Rezultati su prikazani kao medijana± interkvartilni opseg, podaci su analizirani sa Kruskal Wallis testom

**Tabela 3.** Vrednosti glikemije za ispitanike grupe A na prijemu u bolnicu, na prvoj i drugoj kontroli

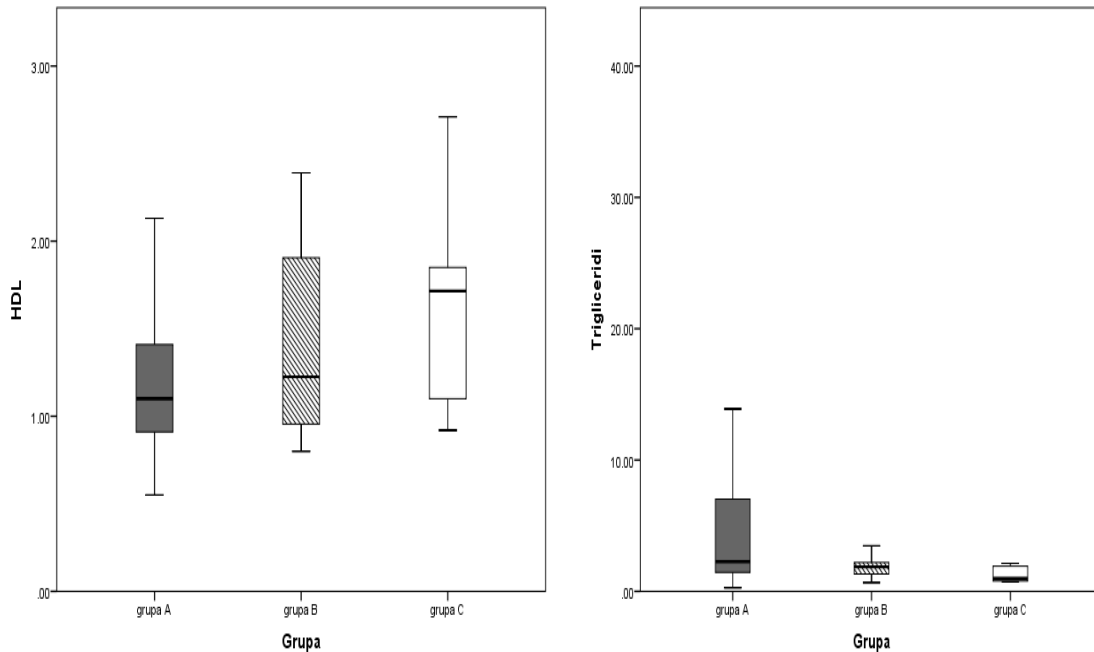
	Grupa A			p*
	Na prijemu u bolnicu	Prva kontrola	Druga kontrola	
<b>Glikemija (mmol/l)</b>	22.5 ± 1.1*	5.5± 0.1	7.2± 0.2	<0.001
<b>HbA1c (%)</b>	11.5 ± 0.3	NA	7.9± 0.2	<0.001
<b>Holesterol (mmol/l)</b>	6.2 ± 0.4	5.4± 0.2	5.1± 0.2	0.002
<b>HDL (mmol/l)</b>	1.2 ± 0	1.1± 0.1	1.3± 0.1	0.053
<b>LDL (mmol/l)</b>	2.9 ± 0.2	3.0± 0.1	2.8± 0.1	0.039
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	6.4 ± 1.4	3.2± 0.4	2.3± 0.2	0.003
<b>Troponin (ng/l)</b>	8.9 ± 0.8	6.8± 0.5	6.1± 0.6	0.013
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	25.0 (28.5) <sup>‡</sup>	14.0 (17.0)	15.0 (20.0)	<0.001

NT-proBNP N-terminal pro b-type natriuretic peptide

\*Rezultati prikazani kao srednja vrednost ± SE, podaci su analizirani One way ANOVA testom

<sup>‡</sup>Rezultati su prikazani kao medijana± interkvartilni opseg

**Grafikon 3.** Vrednosti HDL holesterola i triglicerida za tri grupe ispitanika na prijemu u bolnicu



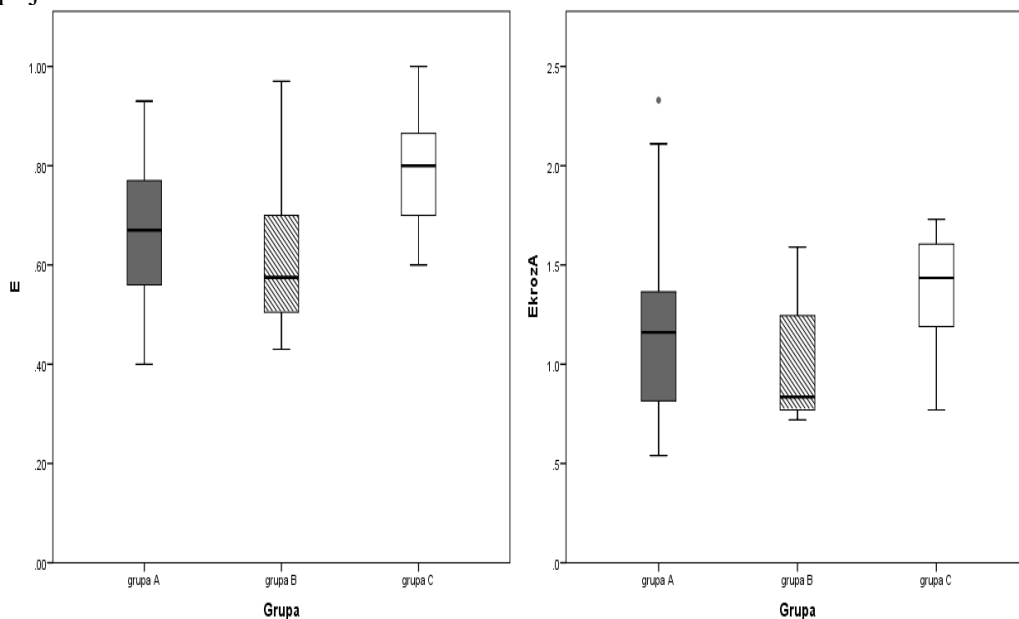
### 4.3. Analiza konvencionalnih ehokardiografskih parametara u posmatranim grupama na prijemu u bolnicu

Konvencionalni ehokardiografski parametri za tri grupe ispitanika na prijemu u bolnicu su prikazani u **tabeli 4**.

Debljina interventrikularnog septuma se nije statistički značajno razlikovala između poređenih grupa ispitanika. Volumeni leve komore procenjeni *biplane* metodom i indeks volumena leve pretkomore nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa. Pumpna funkcija leve komore procenjena ejectionom frakcijom procenjenom *biplane* metodom se ne razlikuje između ispitanika grupe A i grupa B i C.

Analizom dijastolne funkcije utvrđeno je da obe grupe ispitanika sa dijabetesom, grupa A i grupa B, imaju značajno nižu brzinu protoka preko mitralnog ušća merenu u ranoj dijastoli (E talas) (**tabela 4, grafikon 4**) i mitralni odnos E/A (**tabela 4, grafikon 4**) u odnosu na zdravu kontrolu (grupa C), dok je brzina protoka preko mitralnog ušća merena u kasnoj dijastoli (A talas) bila slična među ispitivanim grupama. Transmitralno deceleraciono vreme bilo je slično među ispitivanim grupama. Mitralni odnos E/e' je bio viši u grupi A u odnosu na kontrolne grupe, grupu B i grupu C na prijemu u bolnicu, ali ne statistički značajno (**tabela 4**).

**Grafikon 4.** Transmitralni E talas i mitralni odnos E/A za sve tri grupe ispitanika na prijemu u bolnicu



**Tabela 4.** Konvencionalni ehokardiografski parametri za sve ispitanike na prijemu u bolnicu

	Grupa A	Grupa B	Grupa C	p	Post Hoc Bonferoni		
					AvsC	AvsB	CvsB
<b>IVS, cm</b>	0.94 ± 0.01	0.96 ± 0.03	0.95 ± 0.04	0.681	-	-	-
<b>LVEDV, ml</b>	81.9 ± 3.1	78.8 ± 5.0	80.9 ± 4.6	0.877	-	-	-
<b>LVESV, ml</b>	33.1 ± 1.6	31.5 ± 2.5	29.8 ± 2.0	0.561	-	-	-
<b>LVEF, %</b>	62.8 ± 0.6	63.6 ± 0.8	65.1 ± 0.4	0.075	-	-	-
<b>LAVI, ml/m<sup>2</sup></b>	17.3±0.5	17.2±0.9	16.9± 1.0	0.343			
<b>E, m/s</b>	0.7 ± 0	0.6 ± 0	0.8 ± 0	0.001	0.003	0.001	0.504
<b>A, m/s</b>	0.6 ± 0	0.6 ± 0	0.6 ± 0	0.290	-	-	-
<b>Transmitralni E/A odnos</b>	1.2 ± 0.1	1.0± 0.1	1.4 ± 0.1	0.002	0.036	0.177	0.001
<b>E/e'</b>	6.1 ± 0.2	5.4 ± 0.3	5.5 ± 0.4	0.139	-	-	-
<b>Deceleraciono vreme, ms</b>	223.9 ± 5.7	219.7 ± 6.9	214.9 ± 7.3	0.683	-	-	-

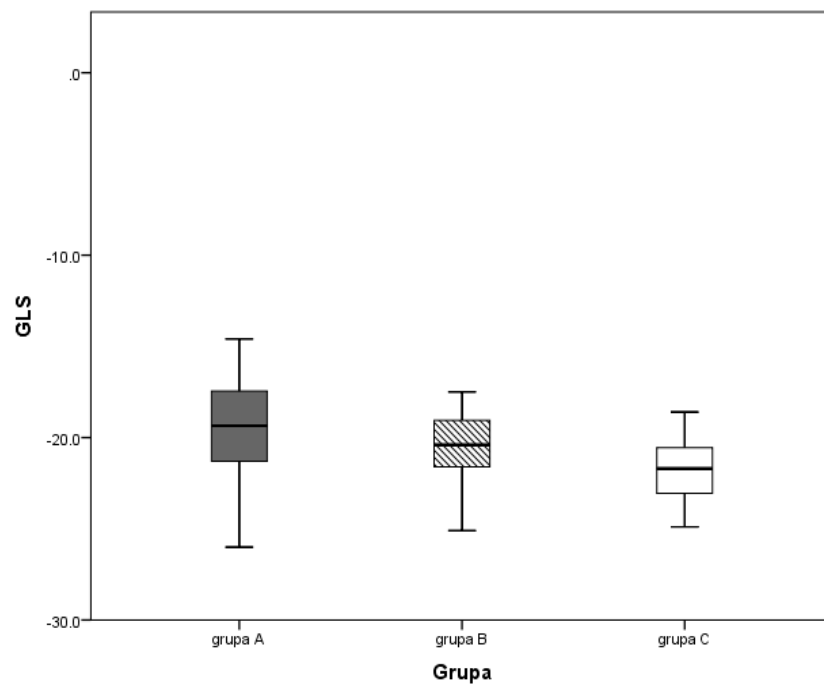
IVS – interventrikularni septum; LVEDV - endidjastolni volumen leve komore; LVESV – endsistolni volume leve komore; LVEF – ejectiona frakcija leve komore; LAVI – indeks volumena leve komore po m<sup>2</sup>; E – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli; A – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u kasnoj dijastoli; Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± SE, podaci su analizirani One way ANOVA testom uz Post hoc Bonferoni test

#### 4.4. Dvodimenzionalna speckle tracking analiza leve komore za sve tri grupe ispitanika na prijemu u bolnicu

Značajno niži globalni longitudinalni strain leve komore (GLS) zabeležen je kod ispitanika grupe A ( $-19.6 \pm 0.4\%$ ) u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe B ( $-21.3 \pm 0.4\%$ ;  $p < 0.05$ ) i kontrolne grupe C ( $-21.9 \pm 0.4\%$ ;  $p < 0.01$ ) na prijemu u bolnicu (**grafikon 5**).

GLS se statistički značajno razlikovao između grupa, najviša vrednost je zabeležena u zdravoj kontrolnoj grupi (grupa C), **grafikon 5**. Post hoc analizom ustanovljeno je da je razlika bila statistički značajna između grupe A i grupe C ( $p = 0.002$ ), kao i između grupe A i grupe B ( $p = 0.038$ ), dok između grupe B i grupe C ( $p = 0.348$ ) nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanom parametru.

**Grafikon 5.** Globalni longitudinalni strain leve komore (GLS) za sve tri ispitivane grupe na prijemu u bolnicu



Parametri *globalnog cirkumferentnog strain-a* na prijemu u bolnicu u grupi A ( $-20 \pm 0.5$ ), grupi B ( $-20.6 \pm 0.8$ ) i grupi C ( $-21.9 \pm 0.8$ ) su bili slični, nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0.160$ ,  $p>0.05$ ).

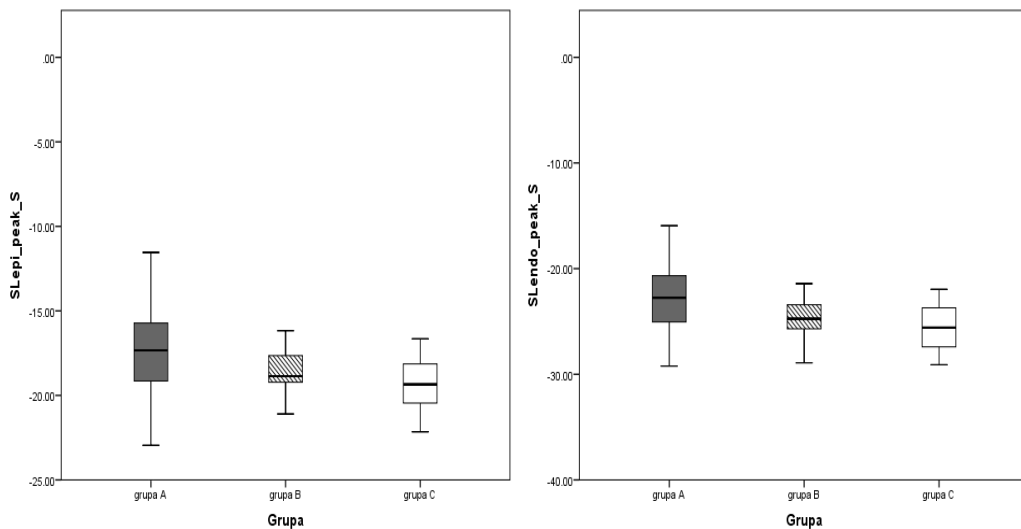
Vrednosti *peak sistolnog longitudinalnog strain-a* na srednjem sloju miokarda (Mid) su se statistički značajno razlikovale između poređenih grupa na prijemu u bolnicu, najviša vrednost je zabeležena u grupi C (**tabela 5**). Post hoc analizom je ustanovljena statistički značajna razlika između grupe A i grupe C ( $p=0.001$ ), dok između grupa A i B, kao i B i C nije bilo statističke razlike. Vrednosti *peak sistolnog longitudinalnog strain-a* na epikardu (Epi) su se statistički značajno razlikovale između poređenih grupa, najviša vrednost je zabeležena kod zdrave kontrole (grupa C), **grafikon 6**. Post hoc testom utvrđeno je da je razlika bila statistički značajna između grupe A i grupe C ( $p=0.001$ ), kao i između grupe A i grupe B ( $p=0.042$ ). Vrednosti *peak sistolnog longitudinalnog strain-a* na endokardu (Endo) su se statistički značajno razlikovale između tri ispitivane grupe, najviša vrednost je zabeležena kod ispitanika iz grupe C, **grafikon 6**. Post hoc testom utvrđeno je da je razlika bila statistički značajna između grupe A i grupe C ( $p=0.001$ ), kao i između grupe A i grupe B ( $p=0.023$ ). Post hoc testiranjem nije nađena statistički značajna razlika između vrednosti *peak sistolnog longitudinalnog strain-a* na endokardu, epikardu i srednjem sloju miokarda između ispitanika sa dijabetesom sa euglikemijom (grupa B) i zdrave kontrole (grupa C).

Vrednosti *peak sistolnog cirkumferentnog strain-a* na nivou mitralne valvule (baze), papilarnog mišića i apeksa za tri ispitivane grupe prikazane su u **tabeli 5**. Vrednosti *peak sistolnog cirkumferentnog strain-a* na nivou mitralne valvule, odnosno baze, na sva tri sloja miokarda (Endo, Mid, Epi) u ispitivanim grupama su bile najniže u grupi A, a najviše u grupi C. Postojala je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ( $p=0.002$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.010$ ), **grafikoni 7-9**. Post hoc testiranjem je utvrđena statistički značajna razlika između grupe A i grupe C za sva tri ispitivana parametra ( $p=0.005$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.023$ ). Post hoc testiranjem je utvrđena razlika između grupe A i grupe B u vrednosti *peak sistolnog cirkumferentnog strain-a* na nivou baze na srednjem sloju miokarda ( $p=0.043$ ), dok je ova razlika bila blizu konvencionalnog nivoa statističke značajnosti za epikardni sloj ( $p=0.091$ ). Statistički značajna razlika nije utvrđena post hoc testom između grupa B i C.

Vrednosti *peak sistolnog cirkumferentnog strain-a* na nivou papilarnog mišića na endokardu i srednjem sloju miokarda se nisu statistički značajno razlikovale između poređenih grupa na prijemu u bolnicu, dok su vrednosti *peak sistolnog cirkumferentnog strain-a* na ovom nivou na epikardu bile najviše u grupi C i postojala je statistički značajna razlika između tri grupe u vrednostima ovog parametra, (**tabela 5, grafikon 10**). Post hoc testiranjem je utvrđeno da je razlika bila statistički značajna između grupe A i grupe C ( $p=0.049$ ), a između grupe A i grupe B, kao i između grupe C i grupe B nije bilo statistički značajne razlike.

Statistički značajne razlike u vrednostima *peak sistolnog cirkumferentnog strain-a* na nivou apeksa na sva tri sloja miokarda, endokardu, srednjem sloju i epikardu, između grupe ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom, grupe ispitanika sa dijabetesom i euglikemijom i zdrave kontrole prilikom prijema u bolnicu nije bilo.

**Grafikon 6.** Vrednosti *peak sistolnog longitudinalnog strain-a* na nivou epikarda i endokarda u sve tri ispitivane grupe na prijemu u bolnicu



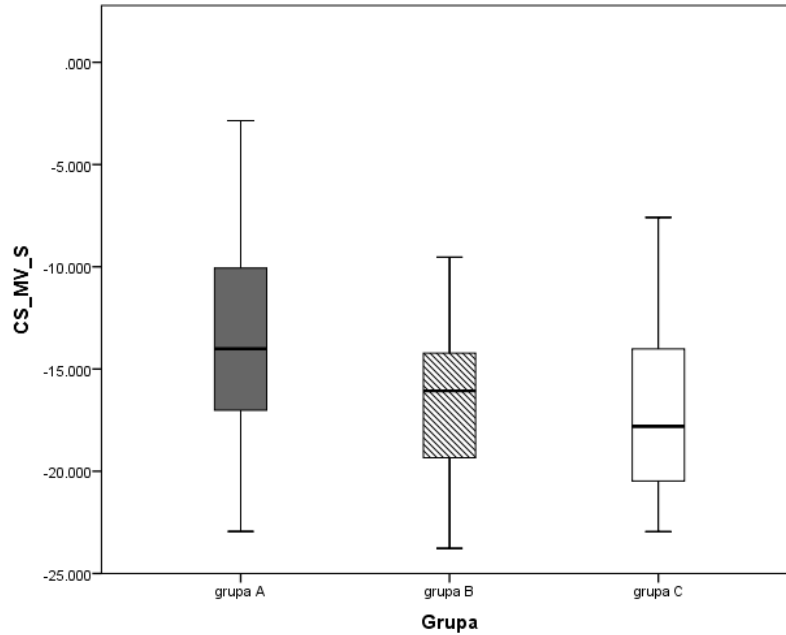


**Tabela 5.** Vrednosti sistolnog longitudinalnog i cirkumferentnog strain-a leve komore među poređenim grupama na prijemu u bolnicu

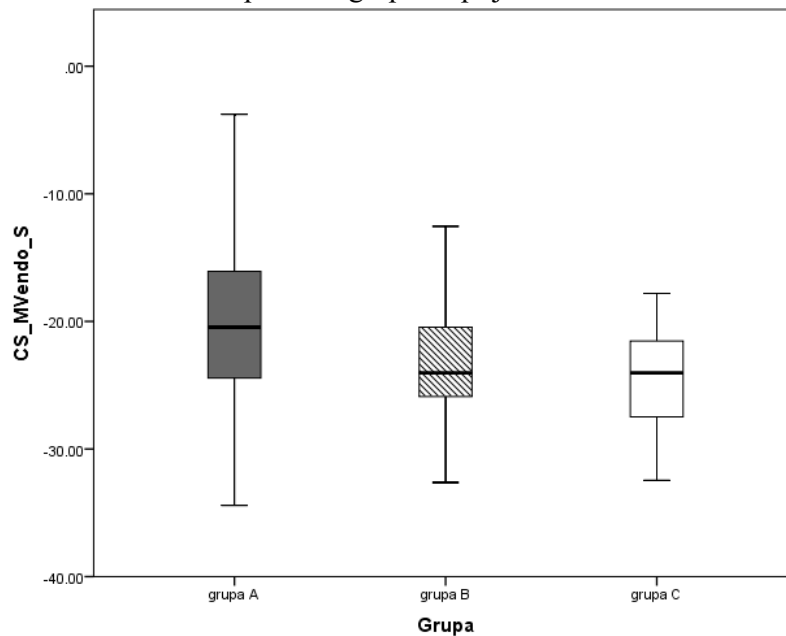
	Group A	Group B	Group C	p value	Post Hoc Bonferroni test (p)		
					AvsC	AvsB	BvsC
<b>Peak Systolic Longitudinal Strain (%)</b>							
Endo	-22.8±0.4 <sup>a</sup>	-24.7±0.4	-25.5±0.5	<0.001	0.001	0.023	1.000
Mid	-19.7±0.3	-21.1±0.4	-22.1±0.4	<0.001	0.001	0.075	0.577
Epi	-17.4±0.3	-18.8±0.3	-19.3±.4	0.001	0.002	0.042	1.000
<b>Peak Systolic Circumferential Strain (%)</b>							
<b>Basal</b>							
Endo	-20.0±0.8	-23.2±1.2	-24.2±1.1	0.010	0.023	0.127	1.000
Mid	-13.8±0.6	-16.5±0.9	-17.4±0.9	0.002	0.005	0.043	1.000
Epi	-9.5±0.4	-11.3±0.6	-12.8±0.8	<0.001	<0.001	0.091	0.442
<b>Mid-cavity</b>							
Endo	-27.6±0.9	-29.1±1.0	-29.2±1.1	0.499	-	-	-
Mid	-19.5±0.7	-20.7±0.7	-21.4±1.0	0.262	-	-	-
Epi	-13.5±0.5	-15.1±0.6	-16.0±1.0	0.038	0.049	0.393	1.000
<b>Apex</b>							
Endo	-35.7±1.0	-34.1±1.7	-35.5±1.6	0.713	-	-	-
Mid	-26.9±0.8	-25.6±1.4	-26.8±1.4	0.727	-	-	-
Epi	-20.7±0.7	-18.9±1.3	-20.9±1.3	0.461	-	-	-

<sup>a</sup>Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± SE, podaci su analizirani One way ANOVA testom uz Post hoc Bonferroni test. Endo: subendokarni sloj; Mid: srednji miokardni sloj; Epi: subepicardni sloj; Basal – baza (mitralna valvula); Mid-cavity – nivo papilarnog mišića; Apex – apeks.

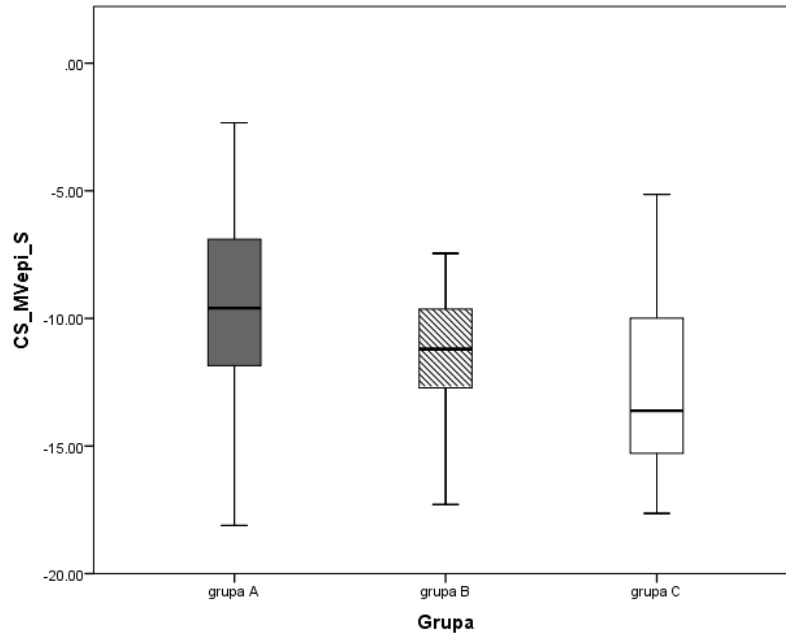
**Grafikon 7.** Vrednosti peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou mitralne valvule u srednjem sloju miokarda u sve tri ispitivane grupe na prijemu u bolnicu



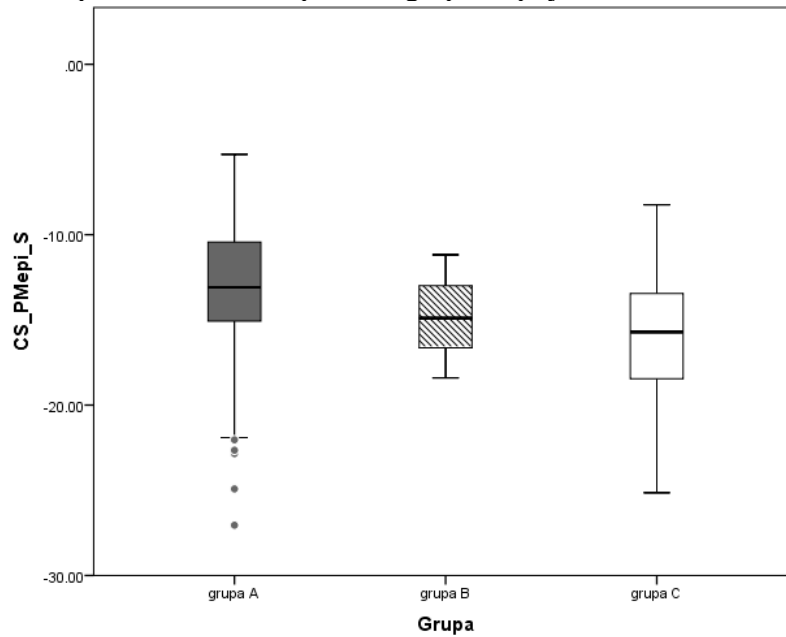
**Grafikon 8.** Vrednosti peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou mitralne valvule u endokardu u sve tri ispitivane grupe na prijemu u bolnicu



**Grafikon 9.** Vrednosti peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou mitralne valvule u epikardu u sve tri ispitivane grupe na prijemu u bolnicu



**Grafikon 10.** Vrednosti peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou papilarnog mišića na nivou epikarda u sve tri ispitivane grupe na prijemu u bolnicu



#### 4.5. Analiza parametara konvencionalne ehokardiografije i dvodimenzionalne speckle tracking analize leve komore na prijemu u bolnicu, nakon 72h i 3 meseca u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom

Konvencionalni ehokardiografski parametri: debljina interventrikularnog septuma, volumeni leve komore i ejijsiona frakcija procenjeni *biplane* metodom, indeks volumena leve pretkomore u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom nisu se statistički značajno menjale od prijema u bolnicu do tri meseca, odnosno do druge kontrole (**tabela 6**). Iako su u ovoj grupi ispitanika zabeležene niže vrednosti E i mitralnog odnosa E/A one su ostale nepromenjene nakon 72h kada je postignuta euglikemija, odnosno na prvoj kontroli, kao ni na drugoj kontroli, odnosno nakon tri meseca. Suprotno ovome, iako nije bilo značajnih razlika u transmitralnom deceleracionom vremenu u svim ispitivanim grupama na prijemu u bolnicu, utvrđeno je da je u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom transmitralno deceleraciono vreme bilo značajno kraće nakon 72h, tj. na prvoj kontroli, kao i na drugoj kontroli (nakon tri meseca) u odnosu na njegovu početnu vrednost ( $p < 0,001$ ) (tabela 6).

**Tabela 6.** Konvencionalni ehokardiografski parametri u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom na prijemu u bolnicu, na prvoj kontroli (nakon 72h) i na drugoj kontroli (nakon tri meseca)

	Grupa A			p *
	Na prijemu u bolnicu	Prva kontrola	Druga kontrola	
<b>IVS, cm</b>	0.94±0.01 <sup>a</sup>	0.97±0.01	0.98±0.01	0.521
<b>LVEDV, mL</b>	81.9±3.1	85.6±3.0	85.8±3.0	0.165
<b>LVESV, mL</b>	33.1±1.6	33.7±1.5	33.9±1.6	0.828
<b>LVEF, %</b>	62.8±0.6	63.4±0.4	63.2±0.5	0.507
<b>LAVI, mL/m<sup>2</sup></b>	17.3±0.5	17.6 ±0.6	17.9±0.4	0.604
<b>E, m/s</b>	0.7±0	0.7±0	0.7±0	0.501
<b>A, m/s</b>	0.6±0	0.6±0	0.6±0	0.115
<b>E/A r</b>	1.2±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1	0.815
<b>E/E'</b>	6.1±0.2	6.0±0.2	6.0±0.2	0.861
<b>DT, ms</b>	223.9±5.7	208.8±4.8	206.9±4.8	0.001

IVS – interventrikularni septum; LVEDV - endidjastolni volumen leve komore; LVESV – endsistolni volume leve komore; LVEF – ejijsiona frakcija leve komore; LAVI – indeks volunema leve komore po m<sup>2</sup>; E – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli; A – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u kasnoj dijastoli; DT – deceleraciono vreme.

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± SE, podaci su analizirani repeated mesures ANOVA testom: na prijemu u bolnicu, nakon 72h (prva kontrola) i nakon tri meseca (druga kontrola)

Analiza parametara mehanike leve komore procenjena dvodimenzionalnom ehokardiografijom je, u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom (grupa A), učinjena na prijemu u bolnicu, nakon 72h (posle uspostavljanja euglikemije) i nakon tri meseca. Vrednosti peak sistolnog longitudinalnog i peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na različitim nivoima i različitim slojevima miokarda tokom tromesečnog praćenja prikazane su u **tabeli 7**.

**Tabela 7.** 2DE speckle tracking analiza u ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom (grupa A) na prijemu u bolnicu, na prvoj nakon uspostavljanja euglikemije, 72h) i drugoj kontroli (nakon tri meseca)

	<b>Na prijemu u bolnicu</b>	<b>Prva kontrola</b>	<b>Druga kontrola</b>	<b>p *</b>
<b>Peak Systolic Longitudinal Strain (%)</b>				
Endo	-22.8 ± 0.4 <sup>a</sup>	-22.4 ± 0.3	-23.1 ± 0.4	0.334
Mid	-19.7 ± 0.3	-19.2 ± 0.3	-19.9 ± 0.3	0.201
Epi	-17.4 ± 0.3	-16.9 ± 0.3	-17.6 ± 0.3	0.132
<b>Peak Systolic Circumferential Strain (%)</b>				
<b>Basal</b>				
Endo	-20.0 ± 0.8	-20.7 ± 0.8	-20.2 ± 1.3	0.681
Mid	-13.8 ± 0.6	-14.7 ± 0.7	-15.2 ± 0.8	0.120
Epi	-9.5 ± 0.4	-10.6 ± 0.5	-10.5 ± 0.5	0.071
<b>Mid-cavity</b>				
Endo	-27.6 ± 0.9	-27.3 ± 0.8	-27.0 ± 0.7	0.773
Mid	-19.5 ± 0.7	-19.3 ± 0.7	-19.6 ± 0.7	0.906
Epi	-13.5 ± 0.5	-13.9 ± 0.6	-14.5 ± 0.6	0.293
<b>Apex</b>				
Endo	-35.7 ± 1.0	-33.4 ± 0.9	-33.1 ± 0.8	0.103
Mid	-26.9 ± 0.8	-25.2 ± 0.8	-24.9 ± 0.7	0.155
Epi	-20.7 ± 0.7	-19.5 ± 0.6	-19.1 ± 0.7	0.172

<sup>a</sup>Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± SE, podaci su analizirani repeated measures ANOVA testom: na prijemu u bolnicu, nakon 72h (prva kontrola) i nakon tri meseca (druga kontrola)  
Endo: subendokarni sloj; Mid: srednji miokardni sloj; Epi: subepicardni sloj; Basal – baza (mitralna valvula); Mid-cavity – nivo papilarnog mišića; Apex – apeks.

U grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom nakon što je postignuta euglikemija (prva kontrola) nisu uočene nikakve promene u GLS ( $-19.0 \pm 0.3\%$ ;  $p=ns$ ) koje ostaju iste na drugoj kontroli (nakon 3 meseca) ( $-19.6 \pm 0.3\%$ ;  $p=ns$ ).

Opaženi niži *peak sistoni longitudinalni strain* na nivou mitralne valvule (baza), papilarnog mišića i apeksa na sva tri sloja miokarda (endokard, srednji, epikard) u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom ostaje nepromenjen, odnosno nema poboljšanja tokom vremena praćenja, odnosno na prvoj i drugoj kontroli.

Na nivou papilarnog mišića u Epi sloju je utvrđen značajno niži *peak sistolni cirkumferentni strain* u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom u odnosu na zdravu kontrolu, ali ne i na grupu ispitanika sa dijabetesom i euglikemijom, koji ostaje nepromenjen tokom tromesečnog praćenja.

Na nivou apeksa nije bilo razlike u vrednostima *peak sistolnog cirkumferentnog strain-a* ni na jednom sloju miokarda (endokard, srednji sloj, epikard) među tri ispitivane grupe. Vrednosti ovih parametara ostaju nepromenjene u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom tokom čitavog vremena praćenja.

Unutar istraživačka varijabilnost za longitudinalni i cirkumferentni strain je iznosila 4.2% i 5.1%. ICC za unutar istraživačku varijabilnost odgovarajućih vrednosti bila je 0,899 (95% CI 0,607-0,969;  $p < 0,001$ ) i 0,721 (95% CI 0,220-0,904;  $p < 0,001$ ).

#### 4.6. Korelacione analize

##### Povezanost vrednosti glikemije i konvencionalnih ehokardiografskih parametara

Analiza je pokazala da akutna hiperglikemija značajno pozitivno korelira sa transmitralnim E/A odnosom (**tabela 8**). Nije bilo statistički značajne povezanosti glikemije sa drugim konvencionalnim ehokardiografskim parametrima u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom (grupa A).

**Tabela 8.** Korelacija akutne hiperglikemije sa parametrima konvencionalne ehokardiografije u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom pri prvom pregledu

		IVS, cm	LVEDV, ml	LVESV, ml	LVEF, %	LAVI, ml/m <sup>2</sup>	E, m/s	A, m/s	E/A	E/e'	DT, ms
<b>Glikemija</b>	<b>r</b>	-0.065	0.034	0.092	0.110	0.041	0.164	-0.087	0.241*	-0.026	0.026
	<b>p</b>	0.599	0.788	0.460	0.374	0.741	0.185	0.483	0.049	0.834	0.834

r- Pearson korelacija; \*nivo značajnosti <0.05; IVS – interventrikularni septum; LVEDV - endidjastolni volumen leve komore; LVESV – endsistolni volume leve komore; LVEF – ejectiona frakcija leve komore; LAVI – indeks volumenta leve komore po m<sup>2</sup>; E – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli; A – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u kasnoj dijastoli; DT – deceleraciono vreme.

U **tabelama 9a i 9b** su prikazane korelacije glikemije sa parametrima strain-a. Analizom je utvrđeno da postoji pozitivna statistički značajna korelacija između vrednosti glikemije i GLS i peak sistolnog longitudinalnog strain-a na nivou epikarda i endokarda, kao i između vrednosti glikemije i peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou mitralne valvule (baza) u epikardu (Epi). Nije bilo statistički značajne povezanosti glikemije sa drugim parametrima 2DE speckle tracking analize leve komore.

**Tabela 9a.** Korelacija glikemije sa 2DE parametrima mehanike leve komore: globalni longitudinalni strain i peak sistolni longitudinalni strain

		GLS	Longitudinalni strain		
			Endo	Mid	Epi
<b>Glikemija</b>	<b>r</b>	0.225 <sup>a</sup>	0.104	0.277 <sup>b</sup>	0.287 <sup>b</sup>
	<b>p</b>	0.020	0.285	0.004	0.003

r-Pearson korelacija; <sup>a</sup>nivo značajnosti <0.05; Endo: subendokarni sloj; Mid: srednji miokardni sloj; Epi: subepikardni sloj.

**Tabela 9b.** Korelacija glikemije sa 2DE parametrima mehanike leve komore: peak sistolni cirkumferentni strain

		Cirkumferentni strain								
		Baza			Mid-cavity			Apex		
		Endo	Mid	Epi	Endo	Mid	Epi	Endo	Mid	Epi
<b>Glikemija</b>	<b>r</b>	0.186	0.207 <sup>a</sup>	0.16	0.06	0.137	0.02	-0.135	-0.125	-0.134
	<b>p</b>	0.055	0.033	0.100	0.539	0.158	0.842	0.165	0.201	0.169

r-Pearson korelacija; <sup>a</sup>nivo značajnosti <0.05; <sup>b</sup>nivo značajnosti <0.001; Endo: subendokarni sloj; Mid: srednji miokardni sloj; Epi: subepikardni sloj; Basal – baza (mitralna valvula); Mid-cavity – nivo papilarnog mišića; Apex – apeks.

Povezanost konvencionalnih ehokardiografskih parametara sa 2DE mehanikom leve komore prikazana je u **tabeli 10a i 10b**. Rezultati istraživanja su pokazali da debljina interventrikularnog septuma statistički značajno negativno korelira sa 2DE cirkumferentnim strain-om leve komore procenjenom na nivou papilarnog mišića u epikardu, kao i na apeksu u endokardu, srednjem sloju miokarda i epikardu. Analiza je pokazala da između vrednosti enddiastolnog volumena leve komore i peak sistolnog cirkumferentnog strain-a procenjenog na nivou papilarnog mišića u epikardnom sloju miokarda postoji negativna, statistički značajna povezanost. Rezultati pokazuju da



brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli, odnosno E talas negativno, statistički značajno korelira sa globalnim longitudinalnim strain-om, peak sistolnim cirkumferentnim strain-om procenjenim na nivou papilarnog mišića u epikardu, i na nivou mitralne valvule u endokardu kao i sa parametrima procenjenim na apeksu u sva tri sloja miokarda. Brzina protoka preko mitralnog ušća merena u kasnoj dijastoli, odnosno A talas i mitralni odnos E/A statistički su značajno negativno korelirali sa peak sistolnim longitudinalnim strain-om na nivo endokarda i epikarda. Analiza je pokazala da E/e' odnos značajno negativno korelira sa peak sistolnim cirkumferentnim strain-om procenjenim na novou mitralne valvule u endokardu. Transmitralno deceleraciono vreme je statistički značajno negativno povezano sa globalnim longitudinalnim strain-om, peak sistolnim longitudinalnim strain-om na sva tri sloja zida miokarda. Istraživanje je pokazalo da ejectiona frakcija leve komore dobijena *biplane* metodom, endsistolni volumen leve komore i indeks volumena leve komore nisu statistički značajno korelirale sa parametrima mehanike leve komore.

**Tabela 10a.** Povezanost konvencionalnih ehokardiografskih parametara sa 2DE mehanikom leve komore: globalni longitudinalni strain (GLS) i peak sistolni longitudinalni strain

		GLS	Longitudinalni strain		
			Endo	Mid	Epi
<b>IVS, cm</b>	<b>r</b>	0.108	0.008	0.011	-0.011
	<b>p</b>	0.380	0.951	0.927	0.928
<b>LVEDV, mL</b>	<b>r</b>	0.078	-0.053	-0.046	-0.073
	<b>p</b>	0.528	0.670	0.709	0.556
<b>LVESV, mL</b>	<b>r</b>	0.188	0.029	0.045	0.015
	<b>p</b>	0.127	0.818	0.719	0.906
<b>LVEF, %</b>	<b>r</b>	-0.172	-0.117	-0.140	-0.139
	<b>p</b>	0.165	0.345	0.258	0.262
<b>LAVI, mL/m<sup>2</sup></b>	<b>r</b>	0.004	-0.015	0.008	-0.012
	<b>p</b>	0.975	0.904	0.947	0.922
<b>E, m/s</b>	<b>r</b>	-0.242 <sup>a</sup>	-0.068	-0.037	-0.008
	<b>p</b>	0.049	0.583	0.764	0.947
<b>A, m/s</b>	<b>r</b>	-0.172	-0.151	-0.194	-0.214
	<b>p</b>	0.164	0.224	0.116	0.082
<b>E/A</b>	<b>r</b>	-0.007	0.053	0.111	0.148
	<b>p</b>	0.956	0.670	0.369	0.231
<b>E/e'</b>	<b>r</b>	-0.183	-0.013	-0.019	-0.004
	<b>p</b>	0.139	0.915	0.878	0.971
<b>DT, ms</b>	<b>r</b>	0.340 <sup>b</sup>	0.277 <sup>a</sup>	0.325 <sup>b</sup>	0.357 <sup>b</sup>
	<b>p</b>	0.005	0.023	0.007	0.003

r-Pearson korelacija; <sup>a</sup>nivo značajnosti <0.05; <sup>b</sup>nivo značajnosti <0.001;

GLS – globalni longitudinalni strain; Endo: subendokarni sloj; Mid: srednji miokardni sloj; Epi: subepikardni sloj;

IVS – interventrikularni septum; LVEDV - endidjastolni volumen leve komore; LVESV – endsistolni volume leve komore; LVEF – e젝ciona frakcija leve komore; LAVI – indeks volumenema leve komore po m<sup>2</sup>; E – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli; A – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u kasnoj dijastoli; DT – deceleraciono vreme

**Tabela 10b.** Povezanost konvencionalnih ehokardiografskih parametara sa 2DE mehanikom leve komore: peak sistolni cirkumferentni strain

		Cirkumferentni strain								
		Baza			Mid-cavity			Apex		
		Endo	Mid	Epi	Endo	Mid	Epi	Endo	Mid	Epi
<b>IVS, cm</b>	<b>r</b>	-0.040	-0.050	-0.101	-0.143	-0.189	-0.280 <sup>a</sup>	0.381 <sup>b</sup>	0.359 <sup>b</sup>	0.334 <sup>b</sup>
	<b>p</b>	0.749	0.689	0.414	0.248	0.125	0.022	0.001	0.003	0.006
<b>LVEDV, mL</b>	<b>r</b>	-0.001	0.022	0.016	-0.206	-0.213	-0.277 <sup>a</sup>	-0.184	-0.162	-0.166
	<b>p</b>	0.996	0.860	0.895	0.094	0.083	0.023	0.136	0.191	0.181
<b>LVESV, mL</b>	<b>r</b>	0.049	0.068	0.067	-0.145	-0.147	-0.207	-0.091	-0.052	-0.052
	<b>p</b>	0.691	0.583	0.588	0.241	0.234	0.093	0.466	0.676	0.674
<b>LVEF, %</b>	<b>r</b>	-0.105	-0.116	-0.142	0.010	-0.008	0.032	-0.106	-0.147	-0.154
	<b>p</b>	0.398	0.348	0.252	0.935	0.947	0.799	0.394	0.234	0.212
<b>LAVI, mL/m<sup>2</sup></b>	<b>r</b>	0.112	0.103	0.157	-0.029	0.030	0.068	-0.069	-0.006	0.010
	<b>p</b>	0.365	0.407	0.204	0.816	0.811	0.587	0.577	0.962	0.937
<b>E, m/s</b>	<b>r</b>	-0.345 <sup>b</sup>	-0.314 <sup>b</sup>	-0.200	-0.197	-0.155	-0.006	-0.517 <sup>b</sup>	-0.530 <sup>b</sup>	-0.511 <sup>b</sup>
	<b>p</b>	0.004	0.010	0.105	0.110	0.212	0.964	<0.001	<0.001	<0.001
<b>A, m/s</b>	<b>r</b>	-0.089	-0.097	-0.102	-0.054	-0.066	-0.089	0.136	0.066	0.051
	<b>p</b>	0.473	0.435	0.412	0.662	0.593	0.474	0.273	0.594	0.684
<b>E/A</b>	<b>r</b>	-0.169	-0.160	-0.108	-0.059	-0.023	0.073	-0.372 <sup>b</sup>	-0.330 <sup>b</sup>	-0.304 <sup>a</sup>
	<b>p</b>	0.170	0.195	0.385	0.634	0.853	0.555	0.002	0.006	0.012
<b>E/e'</b>	<b>r</b>	-0.316 <sup>b</sup>	-0.255 <sup>a</sup>	-0.159	-0.207	-0.172	-0.141	-0.069	-0.089	-0.067
	<b>p</b>	0.009	0.038	0.199	0.093	0.165	0.254	0.578	0.475	0.588
<b>DT, ms</b>	<b>r</b>	0.080	0.079	0.070	-0.059	-0.020	-0.014	-0.093	-0.159	-0.201
	<b>p</b>	0.520	0.525	0.576	0.636	0.872	0.913	0.455	0.199	0.103

r-Pearson korelacija; <sup>a</sup>nivo značajnosti <0.05; <sup>b</sup>nivo značajnosti <0.001;

Endo: subendokarni sloj; Mid: srednji miokardni sloj; Epi: subepikardni sloj;

IVS – interventrikularni septum; LVEDV - endidijastolni volumen leve komore; LVESV – endsistolni volume leve komore; LVEF – ejekciona frakcija leve komore; LAVI – indeks volunema leve komore po m<sup>2</sup>; E – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli; A – brzina protoka preko mitralnog ušća merena u kasnoj dijastoli; DT

– deceleraciono vreme

## 5. DISKUSIJA

Neurohumoralni sistem modulira unos periferne glukoze, proizvodnju glukoze u jetri i egzogeno iskorišćavanje glukoze nakon uzimanja hrane, odnosno održava homeostazu glukoze. Ovo je neophodno za održavanje koncentracije glukoze u plazmi unutar normalnog opsega (prosečne vrednosti od oko 90mg/dl u toku 24 časa i koncentracija glukoze nakon obroka ispod 140mg/dl). U regulaciju metabolizma glukoze uključeno je nekoliko hormona (insulin, glukagon, amilin, peptid sličan glukagonu (*glucagon-like peptide-1* - *GLP-1*), insulinotropni peptid koji zavisi od glukoze, epinefrin, kortizol i hormon rasta) koji deluju na mišiće, jetru, adipocite i mozak kako bi regulisali nivo glukoze. Najvažniji među njima je hormon  $\beta$ -ćelija pankreasa – insulin, čiji su nivoi tokom gladovanja niski, a povećavaju se tokom postprandijalne faze kada stimuliše iskorišćavanje prehrambene glukoze u perifernim tkivima i potiskuje proizvodnju glukoze u jetru. Pored njega, značajnu ulogu u regulaciji metabolizma glukoze ima i glukagon, hormon koga proizvode  $\alpha$ -ćelije pankreasa tokom gladovanja kada indukuje proizvodnju glukoze u jetri aktivacijom glikogenolize (98).

Disregulacija kompleksih mehanizama koji su uključeni u homeostazu glukoze može uzrokovati akutnu ili hroničnu hiperglikemiju.

Hronična hiperglikemija, određena glikoliziranim hemoglobinom A1c (HbA1c), ključni je faktor rizika za razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, što negativno utiče na prognozu bolesnika sa dijabetesom. Nekoliko studija je pokazalo da akutna hiperglikemija može da poveća učinak hronične hiperglikemije u izazivanju oštećenja različitih tkiva. Akutna hiperglikemija se može manifestovati kao visoka FPG ili visoka postprandijalna glukoza u plazmi (*postprandial plasma glucose* – *PPG*) (98).

Tokom poslednjih decenija, naše razumevanje patofiziologije srčane insuficijencije je značajno napredovalo. Dobro je poznato da bolesnici sa dijabetesom imaju povećan rizik za razvoj KVB, ali i povećan rizik od smrtnosti povezane sa KVB.

Smatra se da dve trećine osoba sa dijabetesom umire od srčanih bolesti ili moždanog udara. Srčana disfunkcija kod osoba koje boluju od dijabetesa je uzrokovana višestrukim patološkim mehanizmima, odnosno povezana je sa brojnim metaboličkim abnormalnostima. Dijabetesna kardiovaskularna bolest obuhvata čitav niz kardiovaskularnih stanja, uključujući dijabetesnu kardiomiopatiju, odnosno ventrikularnu disfunkciju kod osoba koje boluju od dijabetesa, a koja nije povezana sa hipertenzijom, koronarnom arterijskom bolesti (99) i bolestima valvularnog sistema (100) i koja je uzrok srčane insuficijencije (99), koronarnu srčanu bolest i kongestivnu srčanu insuficijenciju (99, 101).

Dijabetes predisponira pacijente za ventrikularnu disfunkciju i razvoj bolesti koronarnih arterija, endotelne disfunkcije, hipertenzije, ventrikularne hipertrofije, koronarne mikrovaskularne bolesti, autonomnih neuropatija i metaboličkih abnormalnosti. U kliničkoj praksi često je dosta teško da se utvrdi da li dijabetes utiče na ventrikularnu funkciju direktnim učincima na metabolizam miokarda ili je sekundaran učincima najčešćih komorbiditeta, koronarne arterijske bolesti i hipertenzije (102). Kako god, dijastolna disfunkcija leve komore koja se javlja kako kod bolesnika koji boluju od T1DM, tako i onih koji boluju od T2DM, se smatra prvom fazom dijabetesne kardiomiopatije (103, 104) koja se tokom vremena razvija i na kraju dovodi do energetske ugroženosti srca sa smanjenom radnom sposobnošću (105) i smrti više od 80% svih bolesnika sa dijabetesom (106).

DM, pogotovo nelečeni, ima veliki uticaj na električnu provodljivost različitih područja srca, te bolesnici sa dijabetesom imaju višu srčanu frekvencu (veći broj otkucaja srca), niske voltaže električne aktivnosti srca (QRS kompleks) i više inverzije T-talasa nego zdravi pojedinci. DM može uzrokovati iznenadnu srčanu smrt koja je najverovatnije povezana sa povećanjem QT intervala. Osim toga, može da indukuje povećanje trajanja akcionog potencijala srca (*Cardiac action potential duration – CAPD*) u ventrikularnim miocitima, a čiji je porast veći u levoj nego u desnoj komori i u endokardnoj nego u epikardnoj regiji miokarda (106).

Osim toga, pre više od jednog veka prepoznata je i neishemična insuficijencija srca kod bolesnika sa dijabetesom. Dok je insuficijencija srca primarno bolest kontraktilne disfunkcije srca i dijabetes melitus prvenstveno je sistemska bolest

metaboličke disregulacije, postaje sve očitije da su obe bolesti međusobno povezane (107).

Relativno dosta studija se koncentrisalo na mehanizam(e) dijabetesne kardiomiopatije i fokusiralo se, uglavnom na celo srce, levu komoru kao celinu ili izolovane kardiomiocite. Sve one istražuju strukturne (hipertrofija leve komore, intersticijska fibroza), funkcionalne (dijastolna i sistolna disfunkcija, oslabljena kontrakcija miokarda) i metaboličke (poremećen metabolizam lipida, mitohondrijska disfunkcija, indukcija neoksidativnih puteva glukoze, povećanje oksidativnog stresa) promene u dijabetesnom miokardu i njihovu ulogu u razvoju dijabetesne kardiomiopatije. Međutim, malo je studija koje su istraživale mogućnost da hiperglikemija *per se* može da izazove promene na različitim regijama srca, na ventrikularnom endokardu, srednjem miokardu i epikardu. I pored toga što su naša znanja o uticaju hronične hiperglikemije na srce značajno porasla i dalje se malo zna o uticaju akutne hiperglikemije na srčanu funkciju.

Malobrojne predkliničke i kliničke studije su ukazale da je akutna hiperglikemija povezana sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih oboljenja i to putem širokog spektra mehanizama, kako na ćelijskom i tkivnom, tako i na biohemijskom nivou. Naime, sva ova istraživanja su pokazala da akutna hiperglikemija može da utiče na miokardni metabolizam glukoze, pokreće miokardni oksidativni stres koji dovodi do povećane indukcije ne-oksidativnih puteva glukoze (*non-oxidative glucose pathways – NOGP*) te do oštećenja kontraktilne funkcije srca, povećava veličinu infarktne područja miokarda i apoptozu kardiomiocita (49, 51, 80, 108, 109). Srca sa visokim sadržajem glukoze pokazuju i povećanje nivoa superoksida i nitrotirozina (109). Elektrofiziološke i biohemijske promene mogu nastati u slučaju akutnog povećanja nivoa glukoze i kod nedijabetičnih ispitanika. Istraživanja su pokazala da srca perfundovana u mediju sa visokom glukozom (33,3 mmol/l) tokom 2 sata imaju produbljen interval vremena repolarizacije (QT interval) i povećan perfuzijski pritisak u poređenju sa onima koji su perfundovani normalnom glukozom (109). Kod zdravih osoba akutna hiperglikemija produbljuje QT interval (54).

Uticaj akutne hiperglikemije na kontraktilnu funkciju srca pokazan je na srcima pacova koja su bila izolovana i perfundovana Krebs-Henseleit buferom koji je

sadržavao ili normalne ili visoke koncentracije glukoze tokom 2 sata, a to kratkotrajno izlaganje visokim koncentracijama glukoze uzrokovalo je kontraktilnu disfunkciju. Abnormalna  $\text{Ca}^{2+}$  signalizacija koja nastaje u kardiomiocitima koji su inkubirani u mediju sa visokom koncentracijom glukoze najverovatnije je uzrokovana smanjenom aktivnosti sarco(endo)plazmatskog retikuluma  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPaze (SERCA) inaktiviranog oksidativnim stresom (109).

Veruje se da je oksidativni stres uključen u patogenezu svih ovih stanja (29), odnosno da je snažno povezan sa akutim povećanjem nivoa glukoze kako kod ljudi tako i kod životinja koji boluju od dijabetesa (109). Iako se navodi da se povećani oksidativni stres pokreće direktno akutnom (iznenadnom pojavom) hiperglikemijom još uvek se u pitanje dovodi poreklo ROS-a. Naime, nema jasnih podataka da li je njegova proizvodnja podstaknuta akutnim povećanjem glukoze u plazmi ili hroničnom hiperglikemijom ili je pak posledica varijabilnosti glukoze. Objavljivano je, ali i osporavano, da se biomarkeri oksidativnog stresa povećavaju sa akutnim povećanjem glukoze u plazmi kako kod zdravih osoba, tako i kod osoba koje boluju od dijabetesa (110).

Pokazano je da produkcija ROS posredovana hiperglikemijom ima snažno mitohondrijsko poreklo. Osim toga, i NADPH oksidaza (NOX) kompleks deluje kao ključni izvor proizvodnje ROS u kardiomiocitima, te se pojavljuje kao još jedan važan regulator koji takođe može uzrokovati štetne učinke akutne hiperglikemije. Pretpostavlja se da su mitohondrije i NOX glavni izvor proizvodnje ROS i da funkcionišu u tandemu za modulaciju prethodno pomenutih metaboličkih puteva glukoze (od kojih je, veruje se, najvažniji prethodno pomenuti poliolski put), što rezultira smanjenim unosom glukoze u srce sa akutnom hiperglikemijom. Akutna izloženost visokoj glukozi takođe izaziva i mitohondrijske i NOX-izvedene ROS, a ROS izvedeni iz NOX čini ogromnu većinu ukupnih generisanih ROS-a. Relativno niske koncentracije mitohondrijskih ROS-a mogu međusobno reagovati i aktivirati sistem NOX kao odgovor na akutnu izloženost visokim nivoima glukoze (18). Potvrda ovim tvrdnjama je i nedavna studija *Kröller-Schön-a i saradnika* (83) koja je utvrdila da ROS nastao u mitohondrijama (superoksid, vodonik peroksid, peroksinitrit) može da aktivira NOX u fagocitima vaskularnog tkiva i miokarda. Takođe je pokazano da NOX-

posredovani ROX mogu naknadno da izazovu štetne efekte – npr. mogu igrati ulogu u kontraktilnoj disfunkciji srca koja dovodi do srčane insuficijencije, a mogu izazvati i apoptozu miokarda (81, 98).

S obzirom da je najveći broj ovakve vrste istraživanja rađen na animalnim modelima, a i zbog mogućeg neslaganja zapaženih promena u humanoj srčanoj insuficijenciji u bolesnika sa dijabetesom (koje su svakako rezultat daleko duže izoloženosti „dijabetskoj sredini“, težini i trajanju bolesti i komorbiditetima) sa prikupljenim podacima dobijenim na animalnim modelima, neophodno je bilo da se ispita uticaj akutne hiperglikemije na globalnu i regionalnu funkciju miokarda. Posebno je neophodno ispitati njen uticaj na miokard kod asimptomatskih, normotenzivnih bolesnika sa dijabetesom tip 1 i tip 2, odnosno kod osoba kod kojih još uvek nisu razvijene mikro- i makrovaskularne komplikacije.

Populacija u našoj studiji se razlikuje od dostupnih podataka, jer je bila fokusirana samo na izolovane slučajeve T1 i T2 DM sa epizodom akutne hiperglikemije. Bolesnici sa drugim kardiovaskularnim faktorima rizika su isključeni jer je naš cilj bio da identifikujemo direktne štetne efekte epizode akutne hiperglikemije na srce, u odsustvu drugih faktora.

Međutim, kako slična istraživanja nisu rađena, a pošto se veruje da akutna hiperglikemija može da aktivira iste metaboličke i hemodinamske puteve kao i hronična hiperglikemija (98), osvrnuli smo se na nalaze iz literature koji se odnose na uticaj dijabetesa, kako T1DM tako i T2DM, na dijastolnu funkciju leve komore, sistolnu funkciju leve komore i mehaniku leve komore.

Značajan deo bolesnika sa DM koji još ne zadovoljavaju kriterijume za dijabetesnu kardiomiopatiju može biti izložen riziku za napredovanje u dijabetesnu kardiomiopatiju ili insuficijenciju srca. Rano otkrivanje subkliničke disfunkcije miokarda u bolesnika sa DM može biti ključno za blagovremenu terapiju koja bi mogla sprečiti ili zaustaviti insuficijenciju srca, čime bi se poboljšala prognoza kod takvih bolesnika. Čak i bez klinički manifestovane bolesti srca, bolesnici sa DM imaju suptilne promene u srčanoj funkciji, uključujući sistolnu i dijastolnu disfunkciju miokarda leve komore, kao i poremećenu perfuziju miokarda (111), što se može zabeležiti magnetnom



rezonancom (110), ali i modernom tehnikom dvodimenzionalnog *speckle tracking iming* koji nam omogućava, pre svega, preciznu procenu sistolne funkcije leve komore.

### **Dijastolna disfunkcija leve komore u bolesnika sa dijabetes melitusom**

Promene na srcu u bolesnika sa dijabetesom, kao što je prethodno pomenuto, mogu se pojaviti relativno rano u toku bolesti, u vidu poremećaja relaksacije leve komore (dijastolna disfunkcija) ili utiče na ventrikularnu kontrakciju (sistolna disfunkcija). Patogeneza dijastolne disfunkcije nije u potpunosti rasvetljena, ali se kao najzastupljeniji mehanizmi navode: metabolički poremećaji (povećanje nivoa slobodnih masnih kiselina, nedostatak karnitina, promene u homeostazi kalcijuma), fibroza miokarda (povećanje angiotenzina II, IGF-I i inflamatornih citokina), bolest malih krvnih sudova (mikroangiopatija, oslabljen koronarni protok, endotelna disfunkcija), autonomna neuropatija i insulinska rezistencija (112). Kod bolesnika koji boluju od dijabetesa nastaje tzv. metaboličko oštećenje miokarda koje podrazumeva preusmeravanje miokardnog metabolizma ka metabolizmu masnih kiselina koji zahteva daleko veći utrošak energije od metabolizma glukoze zbog čega je dijastola, kao energetski zahtevan proces, ugrožena (113).

Iako je pokazano da izolovana dijastolna disfunkcija može da dovede do srčane insuficijencije (srčana insuficijencija sa očuvanom ejectionom frakcijom) u 50% bolesnika sa normalnom sistolnom funkcijom (112) nekoliko studija je objavilo da je izolovana dijastolna disfunkcija retka i da je obično povezana sa subkliničkom sistolnom disfunkcijom (113-115).

Pretklinička disfunkcija leve komore (sistolna ili dijastolna) može biti prisutna godinama pre progresije do simptomatske insuficijencije srca (112).

Dijastolna disfunkcija leve komore kod asimptomatskih bolesnika sa DM može predstavljati rani stadijum srčane insuficijencije, tzv. dijabetesne kardiomiopatije čak i kod bolesnika bez strukturne srčane bolesti ili sistemske hipertenzije, a koji imaju očuvanu sistolnu funkciju leve komore (112).

Za neinvazivnu procenu dijastolne disfunkcije koriste se ehokardiografske metode - pulsni i tkivni Doppler. Američko i evropsko udruženje za ehokardiografiju su izdali preporuke za ehokardiografsku procenu dijastolne disfunkcije leve komore, uključujući dvodimenzionalne (2D) i dopler parametre za detekciju i gradiranje dijastolne disfunkcije (116, 117). Vrednosti parametara dijastolne disfunkcije - brzina protoka preko mitralnog ušća, decelaciono vreme, izovolometrijsko vreme relaksacije dobijaju se pomoću pulsno Dopplera, a brzina protoka preko mitralnog anulusa pomoću tkivnog Dopplera.

U nekoliko studija, kod dece i adolescenata sa T1DM konvencionalnom Doppler tehnikom je otkriveno oštećenje dijastolne disfunkcije. Ove studije su pokazale da se odnos  $E/e'$  nije razlikovao među ispitivanim grupama (119, 120). Studija *Altuna i saradnika* (119), koja je uključila 84 bolesnika sa T1DM (deca i adolescenti prosečne starosti  $14,1 \pm 3,4$  godine) i 30 zdravih dobrovoljaca (sličnih godina), je pokazala diskretno oštećenje dijastolne disfunkcije, koje se odražavalo povećanom brzinom A-talasa, smanjenim odnosom  $E/A$  i povećanim vremenom usporavanja. U ovoj studiji odnos  $E/e'$  nije pokazao značajnu razliku između grupa. Naslaganje rezultata u studiji *Altuna i saradnika* sa pomenutim studijama koje su pratile decu i adolescente sa T1DM objašnjeno je kriterijumima za uključivanje ispitanika. Naime, studija *Altuna i saradnika* uključila je bolesnike sa T1DM koji su bili relativno stariji, sa dužim trajanjem DM i bez dijabetesnih komplikacija (119).

S druge strane, kod odrasle populacije kojoj je dijagnostikovao T1DM, odnos  $E/e'$  je značajno viši nego u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika (113, 121).

Brojna istraživanja su pokazala visoku učestalost pretkliničke dijastolne disfunkcije leve komore u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom tip 2.

*Fawad i sardnici* (122) su našli da je DM „najjači nezavisni prediktor asimptomatske dijastolne disfunkcije leve komore kod pacijenata bez strukturnih srčanih oboljenja ili sistemske hipertenzije“.

Populaciona studija *From-a i saradnika* (123), koja je uključila ukupno 1760 asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom, zabeležila je subkliničku dijastolnu disfunkciju leve komore, koju su definisali odnosom  $E/e' > 15$ , kod 411 bolesnika,

odnosno u 23% ispitanika. Ispitanici su praćeni 15 godina i pokazano je da se kod bolesnika sa dijabetesom sa svakim povećanjem odnosa  $E/e'$  značajno povećava verovatnoća da će se razviti kongestivna srčana insuficijencija (123).

U prospektivnoj studiji preseka (112) koja je uključila 86 asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom (insulin zavisnim ili nezavisnim dijabetesom) koji je trajao od jedne do 10 godina, bez srčanih simptoma i koronarne arterijske bolesti, ukupno 54 bolesnika (62,8%) ispunilo je kriterijume za dijastolnu disfunkciju leve komore. Srednja vrednost  $E/A$  odnosa u grupi bolesnika sa dijabetesom bila je značajno niža u odnosu na kontrolnu grupu, dok je srednji odnos  $E/e'$  u bolesnika sa dijabetesom značajno veći u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika (112). *Ashour* (112) je kod većine pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom (72%) našao poremećenu relaksaciju leve komore (stepen I), a kod 16% pseudonormalni obrazac punjenja (stepen II dijastolne disfunkcije). Slično njegovom istraživanju je istraživanje *Zabalgoitia i saradnika* (124) koji su u grupi normotenzivnih, asimptomatskih bolesnika sa dobro kontrolisanim T2DM našli dijastolnu disfunkciju u 47% bolesnika, od kojih je 30% imalo poremećenu relaksaciju, a 17% pseudonormalni obrazac punjenja.

*Patil i saradnici* (125) u svom istraživanju 127 asimptomatskih normotenzivnih bolesnika sa dijabetesom tip 2 trajanja dužeg od pet godina bez kliničkih znakova srčane bolesti, sa normalnom sistolnom funkcijom leve komore ( $LVEF \geq 50\%$ ) pronašlo je značajnu incidencu (54,33%) dijastolne disfunkcije kod bolesnika sa T2DM. *Patil i saradnici* su u ovom istraživanju našli značajno niži odnos  $E/A$ , značajno veći odnos  $E/e'$  i značajno produženo deceleraciono vreme u grupi bolesnika sa dijabetesom (125).

U svojim istraživanjima *Nikhil i saradnici* (126) i *Patil i saradnici* (127) su u bolesnika sa dijabetesom tip 2 otkrili dijastolnu disfunkciju leve komore u više od polovine ispitanika.

Pokazano je da kod pacijenata sa T2DM oštećenje miokarda utiče na dijastolnu disfunkciju pre nego na sistolnu funkciju leve komore (128).

Istraživanja su pokazala da je dijastolna disfunkcija miokarda kod bolesnika sa dijabetesom prisutna čak i kada je dijabetes prisutan u mlađem dobu i kraće traje, da su

E/A odnos, E/e' odnos i deceleraciono vreme pokazatelji dijastolne disfunkcije (129-131).

*Masugata i saradnici* (132) su u svojoj studiji koja je uključivala normotenzivne bolesnike sa dobro regulisanim T2DM utvrdili da je dijastolna disfunkcija leve komore povezana sa starenjem i trajanjem dijabetesa.

U bolesnika s T2DM bez kardiovaskularnih komplikacija, E/e' odnos ima tendenciju da bude blago povišen (133, 134). Prema tome, samo mali deo tih pacijenata će doseći E/e' odnos  $> 15$ . U istraživanju *Liu i saradnika* (134), E/e' bio je samo blago povišen i samo 5,7% bolesnika imalo je E/e' odnos  $> 15$ . Ipak, E/e' odnos je bio značajno povezan s kardiovaskularnim događajima u bolesnika bez kardiovaskularnih komplikacija. Pokazano je da granična vrednost od 13,6 za E/e' daje razumnu osetljivost za predviđanje kardiovaskularnih događaja (134).

Ehokardiografske studije su potvrdile ranu dijastolnu disfunkciju u asimptomatskih bolesnika sa T2DM (125) koja korelira sa nivoom HbA1c i da je povećanje HbA1c za 1% bilo povezano sa povećanjem rizika za razvoj srčane insuficijencije za 8%, nezavisno od drugih faktora rizika za KVB (135). S druge strane, studije kod dece i adolescenata sa T1DM ustanovile su dijastolnu disfunkciju uprkos intenzivnom lečenju insulinom i dobroj metaboličkoj kontroli (136-138), što pokazuje postojanje visokog rizika za srčanu disfunkciju kod tih bolesnika, nezavisno od nivoa HbA1c. Slično tome, četiri meseca striktno kontrole glukoze insulinom kod pacijenata sa T2DM, ne poboljšava parametre dijastolne disfunkcije u ovih bolesnika (139). Štaviše, značajne ehokardiografske promene u dijastolnoj funkciji primećene su čak i kod pacijenata sa prediabetom (140) što sugeriše da metabolički milje u T2DM, ne samo hronična hiperglikemija, može da utiče na dijastolnu funkciju srca.

U našoj studiji smo pronašli da obe grupe pacijenata sa dijabetesom, sa slabom i dobrom metaboličkom kontrolom (obe grupe A i B), imaju slične promene u E talasu i E/A odnosu, što ukazuje na prisustvo dijastolne disfunkcije (bez obzira na nivo HbA1c) u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika, kao i u prethodnim istraživanjima. Interesantno je da, prema našim rezultatima, akutna hiperglikemija dodatno ne narušava uočenu dijastolnu disfunkciju leve komore u ovoj grupi bolesnika

sa DM. Osim toga nađeno je produženo deceleraciono vreme u grupi bolesnika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom, ali ne značajno produženo u odnosu na kontrole. Nakon što je postignuta euglikemija, deceleraciono vreme se značajno smanjuje, što ukazuje na to da bi promene u obrascima dijastolnog punjenja leve komore mogle biti jedna od posledica akutne hiperglikemije kod dijabetesa.

### **Subklinička sistolna disfunkcija leve komore u bolesnika sa dijabetes melitusom**

Iako je izolovana dijastolna disfunkcija uobičajena pojava kod bolesnika sa T2DM i razvoj dijastolne disfunkcije može prethoditi očiglednoj sistolnoj disfunkciji sve više dokaza sugeriše da suptilna subklinička sistolna disfunkcija, koja se može detektovati dvodimenzionalnom ehokardiografijom, može prethoditi abnormalnostima punjenja leve komore (133, 141).

Konvencionalna ehokardiografija tradicionalno se koristi za kvantifikaciju sistolne funkcije leve komore pomoću merenja ejskione frakcije leve komore (LVEF) i frakcije skraćanja leve komore. Međutim, tokom vremena istraživanja su pokazala da je ejskiona frakcija leve komore neosetljiv parametar za otkrivanje suptilne disfunkcije leve komore. Moderna tehnika dvodimenzionalnog strain-a, kojom se prevazilaze važna ograničenja konvencionalne ehokardiografije i tkivnog Dopplera, otkriva subkliničku disfunkciju miokarda merenjem višestruke brzine naprežanja i deformacije leve komore (142). Procena strain leve komore je osetljiviji marker disfunkcije leve komore i ima bolju reproduktivnost u poređenju sa ejskionom frakcijom leve komore (141).

Kratkotrajna hiperglikemija, odnosno akutna hiperglikemija nastala zbog prekida primene insulina povezana je sa povećanjem sistolne kontraktilne funkcije miokarda u bolesnika sa dijabetesom tipa 2 sa i bez insuficijencije srca (68).

### **Dvodimenzionalna analiza mehanike leve komore**

Mehanika leve komore izuzetno je kompleksna. Kako bi se ona bolje razumela neophodno je podsetiti se same strukture zida leve komore i varijacija u elektrofiziološkim svojstvima srca.

Normalan miokard se sastoji od subendokardnih, srednjih i subepikardnih vlakana (143), za koje se smatra da imaju spiralni oblik (144) koji rezultuje kompleksnim trodimenzionalnim mehanizmom torzije, odnosno uvrtnja u sistolnoj kontrakciji, odnosno ispravljanjem u dijastolnoj relaksaciji (145, 146). Kao što je prethodno pomenuto, miokard leve komore se sastoji od subepikardnih i subendokardnih slojeva čija su mišićna vlakna u suštini longitudinalna (147). Mišićna vlakna subendokardnog sloja nalaze se pod uglom od 60 stepeni u odnosu na dugačku osu, a mišićna vlakna subepikardnog sloja pod uglom od 60 stepeni u odnosu na vlakna subendokardnog mišićnog sloja (147). Ova mišićna vlakna u miokardu povezana su jedna sa drugim i između njih, oko dugačke ose, postoji gladak prelaz. Mišićna vlakna koja čine srednji sloj su cirkumferentna. Pri kontrakciji srca mišićna vlakna subendokardnog i subepikardnog sloja dovode do longitudinalnih pomeranja, odnosno pokreta, dok vlakna koja čine središnji sloj srca nakon kontrakcije dovode do cirkumferentnih pokreta. Sam oblik leve komore usko je povezan sa orijentacijom vlakana i upravo ove različite orijentacije mišićnih vlakana leve komore dovode do vretenastih pokreta srca, odnosno do pokreta koji liče na ceđenje krpe prilikom ceđenja vode (148). Na osnovu ovoga se objašnjava i suprotna rotacija apeksa i baze koja se, u normalnim slučajevima tokom sistole, nalaze u rotaciji leve komore. Miokardna vlakna koja se nalaze na subepikardnoj strani idu nasuprot kazaljke na satu, odnosno u levostranom spiralnom pravcu. Zbog kontrakcija ovog sloja u sistoli dolazi do rotacije baze u istom smeru, dok će se apeks rotirati u suprotnom smeru. Miokardna vlakna koja se nalaze na subendokardnoj strani, strani koja oblaže šupljinu leve komore, idu u smeru kazaljke na satu, odnosno u desnostranom spiralnom pravcu. Kontrakcije ovih fibrila, odnosno vlakana uzrokovace da se baza rotira suprotno smeru kazaljke na satu, dok će se apeks rotirati u smeru kazaljke na satu. Svi ovi nalazi ukazuju na to da pri kontrakciji i relaksaciji različitih slojeva miokarda dolazi do tri različita pokreta koji dovode do rotacija, a to su longitudinalni, cirkumferentni i radijalni (146).

Novi koncept višeslojne deformacije omogućava detekciju mehanike leve komore u sva tri sloja miokarda i daje uvid u deformaciju leve komore sa anatomske tačke gledišta. Kako je prethodno opisano kardiomiociti u svakom od tri miokardna sloja leve komore imaju različite orijentacije koje omogućavaju najefikasniju kontrakciju miokarda.

Kontraktilnost miokarda prvenstveno se kontroliše pomoću ciklusa  $\text{Ca}^{2+}$  u i iz citoplazme srčanih miocita (149). Kada je miocit električno pobuđen,  $\text{Na}^+$  kanali se otvaraju i  $\text{Na}^+$  ulazi u ćeliju niz svoj koncentracioni gradijent, uzrokujući depolarizaciju ćelije prema njenom ravnotežnom potencijalu (početna faza srčanog akcionog potencijala (CAP), faza 0). Kako se miocit depolarizuje,  $\text{Ca}^{2+}$  ulazi u ćeliju kroz  $\text{Ca}^{2+}$  kanale L-tipa u plazmaćelijskoj membrani i T-tubulima. Iako je glavni put unosa  $\text{Ca}^{2+}$  u ćelijsku citoplazmu iz sarkoplazmatskog retikuluma, kanali za oslobađanje  $\text{Ca}^{2+}$  u njemu se aktiviraju unosom  $\text{Ca}^{2+}$  iz plazmaćelijskih membrana, procesom koji se zove kalcijum-indukovano oslobađanje kalcijuma.  $\text{Na}^+$  kanali se brzo zatvaraju, ali  $\text{Ca}^{2+}$  kanali L-tipa ostaju duže otvoreni i uzrokuju dalju depolarizaciju. Nakon toga slede faze (faza 1 i 2) u kojima je tendencija depolarizacije uravnotežena repolarizacijom spoljašnje struje koju nosi niz  $\text{K}^+$  kanala. Ulazak  $\text{Ca}^{2+}$  aktivira veliko otpuštanje  $\text{Ca}^{2+}$  iz sarkoplazmatskog retikuluma, a povećane koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$  pokreću kontrakciju miofibrila (150). Kako se zatvaraju  $\text{Ca}^{2+}$  kanali L-tipa, struja kroz  $\text{K}^+$  kanale dominira, a miocit repolarizuje prema  $\text{K}^+$  ravnotežnom potencijalu (faza 3).  $\text{Ca}^{2+}$  se uklanja iz citoplazme i vraća u sarkoplazmatski retikulum u ATP-zahtevajućem procesu posredovanom  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPazom (SERCA2) (151).  $\text{Ca}^{2+}$  se takođe prenosi iz citoplazme miocita pomoću izmenjivača  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  iz plazme i  $\text{Ca}^{2+}$  ATPazne pumpe. Ponašanje  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  izmenjivača je složeno jer, zavisno od koncentracija  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  i membranskog potencijala, može se preokrenuti, što dovodi do ulaska  $\text{Ca}^{2+}$  i repolarizacije. Repolarizacija je potpuna i miocit je električno miran do sledeće depolarizacije (faza 4) (150).

U novijim istraživanjima se ističe električna heterogenost u srcu, pokazujući regionalne razlike u elektrofiziološkim svojstvima ventrikularnog miokarda, kao i razlike u odgovoru različitih regija u različitim patofiziološkim stanjima. Dobro poznate razlike u konfiguraciji CAP miocita potiču iz različitih slojeva ventrikularnog zida. Karakteristike CAP-a menjaju se preko zida miokarda od endokarda (Endo) preko srednjeg sloja miokarda (Mid) do epikarda (Epi). Epikardne ćelije imaju istaknutu fazu 1 i najkraći CAP. CAD je najduži u srednjem sloju miokarda. Prosečno trajanje ventrikularnog akcionog potencijala (VAPD) odražava se u QT intervalu na ehokardiogramu. Prethodne studije su se fokusirale na duži QT interval i moguće smanjenje funkcije  $\text{K}^+$  kanala. CAP je duži u Endo i kraći u Epi miocitima, kao i

dijastolna i sistolna intracelularna koncentracija  $Ca^{2+}$ , dok je intracelularni prelazni faktor  $Ca^{2+}$  veći u Endo i niži u Epi miocitima. Slično, brzina otpuštanja  $Ca^{2+}$  je oko 2 puta veća u Endo nego u Epi miocitima, a brzina  $Na^+/Ca^{2+}$  izmenjivača veća je u Epi nego u Endo miocitima (150152). Skraćivanje miokarda u Endo prethodi skraćivanju Epi vlakana tokom izvolumskih kontrakcija, što je fenomen koji je rezultat sekvencijalne aktivacije miokarda radijalno prema Epi nakon početne depolarizacije Endo (153). Uprkos tom transmuralnom kašnjenju u električnoj aktivaciji, uočeno je da se Endo i Epi vlakna sinhrono skraćuju tokom sistolnog izbacivanja u normalnom srcu (150).

Intracelularna koncentracija slobodnog  $Ca^{2+}$  bitna je za kontrakciju miokarda. Abnormalnosti uzrokovane dijabetesom kod srčane kontraktilnosti su u korelaciji sa promenama intracelularnog slobodnog  $Ca^{2+}$ . Dijabetesna disfunkcija srca najverovatnije nastaje zbog promena u ekspresiji i / ili aktivnosti ćelijskih mehanizama koji regulišu  $Ca^{2+}$  tokom srčanog ciklusa (150).

Hiperglikemija može dovesti do povećanja krutosti srčanih miocita. Povećanje krutosti miokarda rani je znak u patogenezi dijabetesne kardiomiopatije. Ovo povećanje ukočenosti miokarda rezultat je povećane proizvodnje kolagena fibroblastima i fibrozne zamene apoptotičkih/nekrotičnih ćelija. Vlakna kolagena tipa I i tipa III se nakupljaju u Epi i perivaskularnim prostorima, dok se vlakna tipa IV uglavnom nalaze u Endo. Iako promene u ukočenosti nisu dramatične, one mogu biti dovoljne da uzrokuju ili doprinesu povećanom radnom opterećenju srca tokom vremena, što dovodi do progresije dijabetesne kardiomiopatije (150)

Značajan procenat bolesnika sa DM bez očigledne srčane bolesti, naročito ishemije miokarda, ima sistolnu disfunkciju leve komore koja nije detektovana tradicionalnim merenjem globalne sistolne funkcije leve komore. Naše istraživanje je pokazalo da, kod bolesnika sa DM, bez poznatih srčanih bolesti ili kliničkih dokaza koronarne arterijske bolesti, kombinovano smanjenje skraćivanja kako longitudinalnih, tako i cirkumferentnih vlakana nije sporadično stanje. Slično rezultatima ovog istraživanja je istraživanje *Cioffi i saradnika* (154) koji su pokazali da se smanjenje skraćivanja longitudinalnih i cirkumferentnih vlakana otkriva kod jednog od šest ispitanika koji su bili asimptomatski i to tokom svojih uobičajenih svakodnevnih



aktivnosti. Isto su našli i u klinički stabilnih ispitanika sa anamnezom hronične srčane insuficijencije i očuvanom ejakcionom frakcijom.

Uloga 2DE u proceni funkcije leve komore je dobro potkrepljena prethodnim studijama koje pokazuju otkrivanje subkliničke disfunkcije leve komore sa normalnom ejakcionom frakcijom i pogoršanjem strain-a tokom vremena, uprkos tome što nije bilo promene u ejakcionoj frakciji (133). U razvoju ovih promena, pored poremećene homeostaze kalcijuma, regulacija renin-angiotenzinskog sistema, povećanja oksidativnog stresa, promenjenog metabolizma supstrata i mitohondrijske disfunkcije, i trajna hiperglikemija jasno igra patofiziološku ulogu (119). Dugoročna hiperglikemija može biti deo uzroka, jer je hiperglikemija povezana sa oslabljenom relaksacijom zavisnom od endotela uzrokovanom abnormalnim krajnjim proizvodima glikozilacije i hiperprodukcijom slobodnih radikala. Nedostatak ovog vazodilatacijskog kapaciteta kompromituje performanse miokarda. Poznato je da aktivacija neurohumera utiče na funkciju miokarda. Izražena konverzija angiotenzina I u angiotenzin II, koja je pokazana kod pacijenata sa DM, ima potencijal da izazove pojačanu fibrozu miokarda, koja će sa nekrozom i apoptozom miocita dovesti do gubitka kontraktilne funkcije. To se može pogoršati mikroangiopatijom u mikrocirkulaciji miokarda, uzrokujući malperfuziju miokarda koja će povećati dijastolni pritisak punjenja. Takvi mehanizmi se mogu pokazati u dijabetesnom srcu čak i u odsustvu hipertenzije ili koronarne arterijske bolesti (155). Do danas, nekoliko studija je pokazalo vezu između kontrole glikemije i srčane funkcije kod odraslih osoba sa dijabetesom, i životinja (119, 156-158). Utvrđeno je da su globalni longitudinalni (GLS) i radijalni strain leve komore bili značajno niži kod pacijenata sa lošom kontrolom glikemije u odnosu na zdravu kontrolu. Pored toga, postojala je negativna korelacija između HbA1c i apikalne dvokomorne globalne longitudinalne deformacije. Rezultati *Altun-a i saradnika* (119) podržavaju one *Labombarda i saradnici* (156), koji su utvrdili negativnu korelaciju između globalnog longitudinalnog strain-a i HbA1c.

Studija *Liu i saradnika* (134) je, u grupi od 333 ispitanika sa T2DM koji nisu imali KVB, uključujući koronarnu arterijsku bolest, paroksizmalnu ili hroničnu atrijsku fibrilaciju, cerebrovaskularni moždani udar, srčanu valvularnu bolest, pokazala da je GLS nezavisno povezan sa kardiovaskularnim događajima u bolesnika sa T2DM bez

istorije kardiovaskularnih komplikacija. Analiza je pokazala da su vrednosti  $E/e' > 13,6$  ili  $GLS > 17,9\%$  povezane sa nastankom kardiovaskularnih događaja. Prisutnost visokog  $E/e'$  odnosa ili oslabljenog GLS-a daje jaku negativnu prediktivnu vrednost kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa T2DM.

U studiji *Holland-a i saradnika* (133) skoro polovina kohorte je imala dokaze o disfunkciji leve komore u GLS, uprkos normalnoj ejectionoj frakciji, što je bilo povezano sa lošijom prognozom.

*Nakai i saradnici* (113) su u svoje istraživanje uključili ukupno 60 asimptomatskih bolesnika sa T2DM i normalnom ejectionom frakcijom i 25 zdravih dobrovoljaca kako bi procenili uticaj dijabetesa na srčanu funkciju. Glavni nalazi njihovog istraživanja su pokazali da je, iako su globalni longitudinalni, cirkumferentni i radijalni strain bili značajno niži kod bolesnika sa dijabetesom u odnosu na zdrave ispitanike, longitudinalni strain bio izraženije i ravnomerije raspoređen po celoj levoj komori. Smanjenje globalnog cirkumferentnog i radijalnog strain-a kod bolesnika sa dijabetesom je nalaz koji se slaže sa studijom magnetne rezonance (110). Tačnije, *Nakai i saradnici* (113) su pokazali značajno smanjenje bazalnog, srednjeg i apikalnog longitudinalnog strain-a, smanjenje bazalnog radijalnog strain-a i znatno niži apikalni cirkumferentni strain kod bolesnika sa dijabetesom. Nalaz ove studije je suprotan nalazu studije *Fang i saradnika* (159) koji su ukazali da je redukovana longitudinalna funkcija kompenzovana povećanjem radijalne funkcije kod osoba sa dijabetesom. Razlike između ovih istraživanja bi se mogle objasniti upotrebom različitih metoda merenja. Pored toga, potvrdili su da je smanjenje globalnog longitudinalnog strain-a nezavisno povezano sa trajanjem dijabetesa i sa ranim dijastolnim indeksima (113).

*Gehan i saradnici* (155) su pokazali isto što i *Nakai i saradnici* (113) u svom istraživanju koje je kod 55 bolesnika sa T2DM koji su bili asimptomatski i imali normalnu ejectionu frakciju leve komore pokazalo značajno smanjenje regionalnog longitudinalnog strain-a u odnosu na zdravu kontrolu. Pored toga, *Gehan i saradnici* su pokazali isto što i *Nakai i saradnici*, a to je da bolesnici sa dijabetesom bez očigledne srčane bolesti imaju sistolnu disfunkciju dokazanu dvodimenzionalnom ehokardiografijom. *Nakai i saradnici* (113) su kod asimptomatskih pacijenata sa T2DM pokazali i značajno smanjenje globalnog longitudinalnog strain-a u odnosu na kontrolnu

grupu, tj. zdrave ispitanike ( $-17,6 \pm 2,6\%$  u odnosu na  $-20,8 \pm 1,8\%$ ). Takođe su i jedni i drugi utvrdili da je trajanje dijabetesa jedini nezavisni prediktor smanjenja globalnog strain-a, što zapravo sugerise da trajanje DM ima značajan uticaj na vrednosti redukcije strain-a u bolesnika sa T2DM.

*Ringle i saradnici* (160) su pokazali da je, poređenjem parametara srčane funkcije dobijenih dvodimenzionalnom i trodimenzionalnom ehokardiografijom, kod bolesnika sa T1DM oslabljena longitudinalna funkcija nezavisno od bilo kog drugog kardiovaskularnog faktora rizika i uprkos očuvanoj ejekcionoj frakciji. U svojoj studiji su pokazali da je globalni longitudinalni strain značajno niži. Globalni cirkumferentni strain i globalni radijalni strain su kod ovih bolesnika ostali na istom nivou mada su se povećavali tokom dugotrajnog praćenja što ukazuje na kompenzatorni mehanizam. Za razliku od drugih studija koje su uglavnom uključivale pacijente sa DM, hipertenzijom, hiperholesterolemijom i gojaznošću, relativno visokom srednjom starošću (do 60 godina) i kratkim trajanjem dijabetesa (manje od 10 godina), njihovo istraživanje je obuhvatilo bolesnike sa T1DM, prosečne starosti oko 37 godina, sa dužim trajanjem dijabetesa (21. godinu). Nedavne studije su se fokusirale na T1DM, ali nisu isključivale ostale faktore rizika. Tako je u studiji *Jensena i saradnika* (161) više od polovine ispitanika bilo pušača, te se subklinička disfunkcija miokarda u takvoj grupi ne može pravilno proceniti.

Kod dece i adolescenata koji boluju od T1DM longitudinalni i radijalni strain leve komore su bili smanjeni bez obzira na prisustvo ili odsustvo dijastolne disfunkcije koja je procenjena ultrazvučnom tehnikom kao što je dvodimenzionalna ehokardiografija. Ovi rezultati podržavaju blisku povezanost između sistolne i dijastolne funkcije i ukazuju na prisustvo ranog stadijuma subkliničke sistolne disfunkcije kod bolesnika koji boluju od dijabetesa (119).

Različite studije su pokazale da se suptilne abnormalnosti u longitudinalnoj funkciji leve komore mogu identifikovati pomoću tkivnog Dopplera i 2DSTE kod odraslih pacijenata sa dijabetesom sa normalnom ejekcionom frakcijom (119, 121, 156). Međutim, izveštaji o promenama u radijalnoj funkciji leve komore kod pacijenata sa dijabetesom ostaju kontroverzni (113, 119, 156, 159). Rezultati *Altuna i saradnika* (119) podržavaju one *Nakai i saradnika* (113) koji su prijavili smanjenje longitudinalnog i

radijalnog strain-a u levoj komori kod odraslih pacijenata sa tipom 1 DM pregledanog 2DSTE. Nasuprot rezultatima *Altuna i saradnika* (119), *Fang i saradnici* (162) su, uz pomoć tkivnog Dopplera, pokazali smanjenu longitudinalnu funkciju, ali kompenzatorno povećanje radijalne funkcije. Razlike između ispitivanih populacija i metoda merenja strain-a mogu objasniti razlike između nalaza Altun-a i saradnika i rezultata Fang i saradnika (162). Rezultati njihove studije ukazali su na smanjenu longitudinalnu i radijalnu deformaciju miokarda kod dece i adolescenata sa T1DM. Da bi se uravnotežila redukovana longitudinalna funkcija, pojavljuju se kompenzatorni mehanizmi sa povećanjem cirkumferentnog i radijalnog strain-a, a potom kako bolest napreduje nastaje globalna disfunkcija miokarda. Fang i saradnici (162) su ovaj fenomen analizirali u smislu orijentacije vlakana miokarda sugerišući da disfunkcija miokarda počinje u endokardnoj regiji.

*Ringle i saradnici* (160) su pokazali da je kod bolesnika sa T1DM longitudinalni strain leve komore snižen prilikom inicijalnog pregleda i da ostaje nepromenjen nakon šestogodišnjeg praćenja. Tokom šestogodišnjeg praćenja bolesnika Ringle i saradnici (160) su zabeležili pogoršanje sistolnih i dijastolnih parametara, ali u tom vremenskom periodu nijedan bolesnik nije razvio znake očigledne insuficijencije srca. To ih je navelo na zaključak da progresija prekliničke dijabetesne kardiomiopatije prolazi kroz dugu subkliničku, asimptomatsku fazu.

Slično ovom istraživanju su i istraživanja drugih naučnika koji su, i u T2DM, pokazali da su uzdužna vlakna ta koja prva stradaju (113, 133, 163, 164). Isti istraživači nisu pokazali značajne promene u globalnom cirkumferentnom strain-u i globalnom radijalnom strain-u. *Arnold i saradnici* (165) analizirali su strain i strain rate leve komore da bi detektovali suptilne miokardne disfunkcije kod 47 asimptomatskih bolesnika sa T2DM i ustanovili da bolesnici sa dijabetesom imaju niži longitudinalni strain, ali očuvan cirkumferentni i radijalni strain.

*Gehan i saradnici* (155) su u svojoj studiji u koju su uključili 38 asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom tipa 2, sa očuvanom ejectionom frakcijom (EF)  $\geq 50\%$ , a iz koje su isključili one koji su imali hipertenziju, valvularnu, koronarnu arterijsku bolest, aritmije ili kašnjenje u provođenju pokazali da, u poređenju sa 20 zdravih ispitanika, ovi

bolesnici imaju subkliničku regionalnu i globalnu sistolnu disfunkciju leve komore koja je bila značajno povezana sa trajanjem dijabetesa i nivoom HbA1c.

*Zhi i saradnici* (166) su dvodimenzionalnom ehokardiografijom u ispitivanju u kojem je bilo ukupno uključeno 186 bolesnika sa normalnom ejectionom frakcijom i bez dokaza o kardiovaskularnoj bolesti, a od kojih je 48 imalo samo dijabetes, 45 samo hipertrofiju leve komore, a 45 i dijabetes i hipertrofiju leve komore pokazali da je u svim ispitivanim grupama u odnosu na kontrolnu grupu zdravih dobrovoljaca značajno smanjena sistolna funkcija. O tome svedoči snižen peak strain i strain rate. Zaključili su da bolesnici sa dijabetesom bez očigledne srčane bolesti imaju sistolnu disfunkciju i povećanu relaksaciju miokarda (166).

U istraživanju *Vinereanu i saradnika* (167) u kome je učestvovalo 35 bolesnika sa T2DM bez simptoma, znakova ili istorije bolesti srca i 35, prema godinama i starosti mečovanih zdravih osoba pokazano je da asimptomatski pacijenti sa T2DM imaju narušenu subendokardnu funkciju leve komore u mirovanju i maksimalnom stresu, što je bilo povezano sa HbA1c i serumskim nivoima LDL-a.

Dakle, gotovo sva ispitivanja mehanike leve komore ukazuju na oštećenu funkciju, odnosno smanjenje dvodimenzionalnog longitudinalnog i cirkumferentnog strain-a kod asimptomatskih bolesnika sa T2DM, a što je značajno povezano sa trajanjem dijabetesa (113) i/ili prekomernom težinom (168, 169). Neka od istraživanja su pokazala da je smanjenje longitudinalnog strain-a povezano sa zadebljanjem endokardnog sloja miokarda kod asimptomatskih i normotenzivnih bolesnika sa DM (170). Pored toga, 2DE mehanika leve komore korelira sa markerima histološkog remodeliranja (hipertrofija i fibroza) i sa progresijom netretiranog dijabetesa u životinjskim modelima (171, 172). Takođe, pokazano je da je kod asimptomatskih bolesnika sa T2DM sa dobrim glikemijskim kontrolama prisutno smanjenje longitudinalnog strain-a, dok su cirkumferentni i radijalni strain očuvani (141). Nedavno je detaljna dvodimenzionalna analiza mehanike leve komore u asimptomatskih bolesnika sa hipertenzijom pokazala niži longitudinalni strain u endokardnom sloju i niži cirkumferentni strain u endokardu i srednjem sloju miokarda u odnosu na zdrave kontrole, što je takođe bilo značajno povezano sa nivoima HbA1c (173). Međutim, u ispitivanju bolesnika sa T2DM, stratifikovanim prema ukupnim faktorima rizika,

pacijenti sa dobro kontrolisanim faktorima rizika (uključujući skoro normalan nivo HbA1c), slično kao kod naše grupe B, imali su samo dijastolno oštećenje leve komore, ali nije bilo dokaza o strukturi i/ili promeni sistolne funkcije leve komore (174).

U našoj grupi asimptomatskih, normotenzivnih bolesnika sa dijabetesom sa strogom metaboličkom kontrolom (srednja vrednost HbA1c  $6,1 \pm 1,0\%$ ; grupa B) nismo pronašli statistički značajne razlike u globalnom longitudinalnom strain-u, peak sistolnom longitudinalnom i cirkumferentnom strain-u u poređenju sa zdravim kontrolama. Nasuprot tome, kod pacijenata sa dijabetesom sa veoma lošom metaboličkom kontrolom i akutnom hiperglikemijom (grupa A, srednja vrednost HbA1c  $11,5 \pm 0,3\%$  i glikemija  $22,5 \pm 1,1$  mmol/l) pronašli smo značajno niži: globalni longitudinalni strain, peak sistolni longitudinalni strain u Endo, Mid i Epi sloju, cirkumferentni strain u sva tri sloja na bazalnom nivou leve komore i u Epi sloju u nivou papilarnog mišića, u poređenju sa zdravom kontrolom i bolesnicima sa dijabetesom i sa dobrom kontrolom glikemije. Prema tome, ovi rezultati sugerišu da akutna hiperglikemija kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom ima dominantan uticaj na sistolnu funkciju leve komore (longitudinalni i cirkumferentni) u sva tri sloja.

Procena efekata akutne hiperglikemije na kontraktilnu funkciju leve komore kod bolesnika sa dijabetesom samo je prethodno bila predmet nekoliko istraživačkih radova.

Efekat kratkotrajnog, naglog skoka glikemije, tzv. akutne hiperglikemije na kontraktilnu funkciju leve komore u bolesnika sa dijabetesom pokušali su da objasne *Nielsen i saradnici* (68). Porast nivoa glukoze u plazmi postignut je smanjenjem doze insulina za cca. 70%. To je povećalo nivo glukoze u plazmi za oko 100%, smanjilo nivo insulina za oko 35% i povećalo nivo slobodnih masnih kiselina po aplikaciji 35%. Svi ispitanici koji su se dobrovoljno uključili u ovu studiju upućeni su da ne uzimaju svoju oralnu antidijabetesnu terapiju dva dana pre prijema. Smanjili su svoju uobičajenu dozu insulina za oko 50% na dan prijema i zamenili je humanim insulinom brzog dejstva. Ispitanici su u zavisnosti od nivoa glukoze u krvi i planiranog nivoa tokom ispitivanja uzimali dodatne jedinice brzodelujućeg insulina. Nakon 9 do 12 sati normo- ili hiperglikemije urađen je ehokardiografski pregled. Otkrili su da je kratkotrajna hiperglikemija povećala kontraktilnu funkciju leve komore u relativno malom broju bolesnika sa T2DM. Tačnije, uočena je negativna korelacija između nivoa glukoze i

miokardne kontraktilne funkcije tokom hiperglikemije, što je objašnjeno činjenicom da su bolesnici sa T2DM bez srčane insuficijencije imali niže koncentracije glukoze i višu miokardnu kontraktilnu funkciju *per se* za razliku od bolesnika sa T2DM i srčanom insuficijencijom u kojih je koncentracija glukoze najviša, a kontraktilna funkcija miokarda najniža (68).

Ova grupa istraživača čak sugeriše da kratkoročni porast nivoa glukoze u plazmi koji je indukovano prekidom primene insulina može da poboljša srčanu kontraktilnu funkciju u bolesnika sa T2DM sa i bez srčane insuficijencije što su pripisali povećanju iskorišćavanja miokardne glukoze (*Myocardial glucose utilization - MGU*) zbog masivnog učinka glukoze i istovremenog smanjenja unosa i oksidacije FFA (68). Stoga, neka od istraživanja podržavaju stav da ta kratkoročna obilna dostupnost glukoze i FFA koje su uzrokovane prekidom insulina ne deprimiraju ejectionu frakciju leve komore (LVEF) i da mogu, kao što je ranije pretpostavljeno (118), da imaju blagotvorne kratkoročne učinke u bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i srčanom insuficijencijom.

Jako zanimljiv nalaz Danske studije (68) je zabeležen sličan kontraktilni odgovor na hiperglikemiju u obe grupe dijabetičnih pacijenata sa i bez srčane insuficijencije, uprkos nalazu većeg povećanja nivoa glukoze kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i sa srčanom insuficijencijom. Ovo može biti posledica smanjenja miokardne kontraktilnosti u bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i sa srčanom insuficijencijom u odnosu na bolesnike sa tipom 2 dijabetesa bez srčane insuficijencije kao odgovor na hiperglikemiju ili zbog "zasićenja" miokardne kontraktilnosti kao odgovor na povećanje nivoa glukoze u krvi. Sve ovo govori u prilog tome da su u ove dve grupe ispitanika isti mehanizmi uključeni u oštećenje miokardne funkcije (68).

Međutim, u ovoj studiji (68), nakon ukidanja insulina, nivo glukoze u krvi raste do srednjih  $9,9 \pm 2,1$  mmol/l kod bolesnika sa dijabetesom bez srčane insuficijencije, dok je u našoj grupi asimptomatskih dijabetičara hiperglikemija bila značajno veća.

Neke od prethodno sprovedenih studija su pokazale da nivo glukoze, koji je izrazito povećan po infuziji glukoze, u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa sa normalnom ejectionom frakcijom leve komore nije imao učinak na globalnu funkciju leve komore (118) koja je otkrivena standardnom ehokardiografijom, dok smo mi u našem

istraživanju koristili 2DE analizu mehanike leve komore kako bismo procenili sistolnu funkciju leve komore.

Nagomilani su očigledni dokazi koji ukazuju na ulogu oksidativnog stresa kao patogenog faktora koji leži u pozadini negativnog efekta akutne hiperglikemije na kardiovaskularni sistem (38), što može delimično da objasni naše rezultate.

Prema našim saznanjima, ovo je prva studija koja istražuje efekat akutne hiperglikemije na dijastolnu i sistolnu funkciju leve komore koristeći 2D-STE kod bolesnika sa dijabetesom, bez kardiovaskularnih oboljenja i hipertenzije. Naši rezultati su pokazali da akutna hiperglikemija kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom dovodi do značajnih promena u sistoli leve komore u svim slojevima miokarda, posebno u globalnom longitudinalnom strain-u, peak sistolnom longitudinalnom i cirkumferentnom strain-u koji ostaju nepromenjeni nakon kratkotrajne (posle 72h) i dugotrajne (posle 3 meseca) euglikemije. Svim ispitanicima sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom koji su učestvovali u našem istraživanju po prijemu u bolnicu dat je brzodelujući inslin koji je za 72h sata doveo do euglikemije.

Insulin povećava kontraktilnost srca i može imati antiapoptotski učinak na kardiomiocyte. Ima brojna akutna metabolička delovanja na srce: promoviše sintezu glikogena, promoviše glikolizu i oksidaciju glukoze, inhibira oksidaciju masnih kiselina. Metabolizam glukoze je glavni izvor energije za srce i veoma je važan u patofiziološkim stanjima. Značajna količina ATP-a dobijenog iz glukoze se koristi za održavanje pravilnih srčanih funkcija, a smanjena sposobnost proizvodnje ATP-a se javlja tokom razvoja insuficijencije srca. Oštećenje metabolizma glukoze u srcu kod dijabetesa može da doprinese metaboličkoj disfunkciji i razvoju dijabetesne kardiomiopatije (175).

Međutim, promene koje su zabeležene na miokardu u trenutku akutne hiperglikemije, uprkos dobroj i brznoj regulaciji nivoa glukoze, su ostale nepromenjene.

Dakle, prema našim rezultatima, uočene promene u sistolnoj funkciji leve komore tokom akutne hiperglikemije nisu reverzibilne ni posle kratkog (72 h) ni posle dužeg (3 meseca) perioda dobre kontrole glikemije, iako su neke studije pokazale da je



dobra glikoregulacija u periodu od jedne godine dovela do poboljšanja sistolne funkcije leve komore (176).

Nekoliko studija sugerirše koncept da se pamti negativan rani efekat hiperglikemije na ćelije, fenomen nazvan „metabolička memorija“, prvenstveno zasnovan na mitohondrijalnim oštećenjima, prekomernoj proizvodnji reaktivnih vrsta kiseonika i oksidativnom stresu (177). Imajući u vidu taj fenomen, moguće je da razik od vaskularnih komplikacija u vezi sa hiperglikemijom u dijabetesu traje čak i kada se hiperglikemija normalizuje, kao što je ranije pokazano u dugoročnim ispitivanjima (24, 178).

Međutim, u našoj studiji, period praćenja bolesnika nakon uspostavljanja euglikemije i sa dobrom kontrolom glikemije bio je samo tri meseca, što verovatno nije bilo dovoljno dugo da se vidi poboljšanje u posmatranoj sistolnoj disfunkciji leve komore. Slično našem istraživanju je istraživanje *Qiao i saradnika* (172) koji su u istraživanju na životinjama pokazali da su vrednosti longitudinalnog i cirkumferentnog strain-a u endokardnom sloju miokarda nakon šest meseci ostale značajno smanjene. Nakon devet meseci pored promena u endokardnom sloju u longitudinalnom i cirkumferentnom strain-u nađeno je i značajno sniženje srednjeg sloja i endokarda u longitudinalnom i cirkumferentnom strain-u u grupi zečeva sa dijabetesom u poređenju sa kontrolnom grupom. Nakon šest meseci praćenja su sugerisali da dijabetes različito utiče na tri sloja miokarda i da je taj uticaj blag i u početku ograničen samo na endokard. Nakon devet meseci praćenja utvrdili su da se vrednosti longitudinalnog i cirkumferentnog strain-a postepeno smanjuju od endokarda, preko srednjeg sloja do epikarda, te da je najznačajnije smanjenje funkcije miokarda u endokardnom sloju zbog najvećeg skraćivanja ovog sloja (172).

## 6. ZAKLJUČCI

1. U asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom postoji istovremeno i poremećaj metabolizma lipida koji se normalizuje nakon primene insulinske terapije, izuzev nivoa HDL holesterola.
2. Akutna hiperglikemija u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom ne dovodi do poremećaja nivoa biohemijskih determinanti miokardne funkcije.
3. U svih asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom postoji poremećaj dijastolne funkcije nezavisno od nivoa glikemije. U bolesnika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom, kao i u dijabetesnih bolesnika sa euglikemijom značajno je niža brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli (E talas), kao i mitralni odnos E/A u poređenju sa zdravima, dok nije bilo razlike u ostalim konvencionalnim ehokardiografskim parametrima.
4. U asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom zabeležene niže vrednosti E i mitralnog odnosa E/A ostaju nepromenjene nakon 72h kada je postignuta euglikemija, ali i nakon tri meseca praćenja.
5. Iako nije bilo značajnih razlika u transmitralnom deceleracionom vremenu u svim ispitivanim grupama, utvrđeno je da je u grupi ispitanika sa dijabetesom i akutnom hiperglikemijom transmitralno deceleraciono vreme značajno kraće nakon uspostavljanja euglikemije sugerišući da promene u dijastolnom punjenju leve komore mogu biti jedna od posledica akutne hiperglikemije.
6. Akutna hiperglikemija u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom ima nepovoljne učinke na sistolnu funkciju i mehaniku leve komore, procenjenu dvodimenzionalnom „speckle-tracking“ ehokardiografijom.
7. U uslovima akutne hiperglikemije u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom dolazi do značajnog sniženja globalnog longitudinalnog strain-a.

8. U asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom uočen je nepovoljan efekat akutne hiperglikemije na peak sistolni longitudinalni strain u sva tri sloja miokarda (endokard, srednji sloj i epikard).
9. U asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom akutna hiperglikemija dovodi do poremećaja peak sistolnog cirkumferentnog strain-a na nivou mitralne valvule (baze) i to u sva tri sloja miokarda, na nivou papilarnog mišića samo na nivou epikarda, dok nije bilo promena na nivou vrha srca.
10. Uočen nepovoljan efekat akutne hiperglikemije na sistolnu funkciju miokarda u asimptomatskih dijabetesnih bolesnika održava se i 3 meseca nakon uspostavljanja optimalne glikoregulacije.
11. U asimptomatskih dijabetesnih bolesnika akutna hiperglikemija značajno pozitivno korelira samo sa transmitralnim E/A odnosom, dok nije bilo korelacije sa drugim parametrima dijastolne funkcije leve komore.
12. U asimptomatskih dijabetesnih bolesnika akutna hiperglikemija značajno pozitivno korelira sa globalnim i peak longitudinalnim strain-om, dok sa cirkumferentnim strain-om ova korelacija je uočena samo na bazalnom nivou leve komore.
13. Brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli (E talas) značajno negativno korelira sa globalnim longitudinalnim strain-om, dok transmitralno deceleraciono vreme značajno pozitivno korelira i sa globalnim i sa peak longitudinalnim strain-om u asimptomatskih dijabetesnih bolesnika sa akutnom hiperglikemijom.
14. U asimptomatskih dijabetesnih bolesnika sa akutnom hiperglikemijom vrednosti peak cirkumferentnog strain-a na nivou vrha srca značajno koreliraju sa debljinom intraventrikularnog septuma, kao i sa brzinom protoka preko mitralnog ušća merenog u ranoj dijastoli (E talas) i E/A odnosom, dok vrednosti peak cirkumferentnog strain-a na bazalnom nivou srca koreliraju sa brzinom protoka preko mitralnog ušća merenog u ranoj dijastoli (E talas), ali i sa E/e' odnosom.

U celini, dobijeni rezultati pokazuju da akutna hiperglikemija u asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i očuvanom ejekcionom frakcijom ima značajne negativne učinke na sistolnu mehaniku miokarda leve komore prvenstveno smanjenjem globalnog longitudinalnog strain-a, peak sistolnog longitudinalnog strain-a (na Endo, Mid i Epi slojevima) i peak cirkumferentnog strain-a (na sva tri sloja na bazi leve komore). Opažene promene u funkciji sistole leve komore nisu bile reverzibilne ni nakon kratkotrajnog (72h), ali ni nakon dugotrajnog (3 meseca) uspostavljanja i održavanja dobre metaboličke kontrole dijabetesa.

## 7. LITERATURA

1. Global report of diabetes. World Health Organization (WHO) centre. Diabetes. 2016. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
2. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2013; 34:3035–3087.
3. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology*. 2017; 6:8-16.
4. National Diabetes Statistics Report. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion Division of Diabetes Translation. 2017. Available from: [www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf)
5. Incidence and mortality of diabetes in Serbia. Serbian Diabetes Registry. Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”. 2012.
6. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011; 378(9786):169-181.
7. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije. Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje. 2012.
8. Đorđević P, Lalić N. Dijabetes melitus i kardiovaskularna oboljenja. U *Kardiologija*. Ur. Nedeljković SDP. Za izdavačku i trgovinsku delatnost Beograd. III izdanje; 2000:1954-61.
9. Ahmet Afşin Oktay, Halis Kaan Akturk, Kerim Esenboğa, Fahad Javed, Nichole M. Polin and Eiman Jahangir, Pathophysiology and Prevention of Heart Disease in Diabetes Mellitus Diabetes and heart disease; pathophysiology and prevention, *Current Problems in Cardiology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.05.001>

10. Suresh Kumar Verma<sup>1</sup>, Venkata Naga Srikanth Garikipati<sup>1</sup>, and Raj Kishore. Mitochondrial Dysfunction and its Impact on Diabetic Heart. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1863(5): 1098–1105. doi:10.1016/j.bbadis.2016.08.021.
11. Alessandra Saldanha de Mattos Matheus, Lucianne Righeti Monteiro Tannus, Roberta Arnoldi Cobas, Catia C. Sousa Palma, Carlos Antonio Negrato, and Marilia de Brito Gomes. Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update. *International Journal of Hypertension*. Vol.2013, Article ID 653789, 15 pages, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/653789>.
12. Faria A, Persaud SJ. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017; 172:50-62.
13. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004; 164:2147-2155.
14. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999. 22:233-240.
15. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(4):755–64.
16. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998; 21(7):1167-72.
17. The DECODE Study Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*. 2004; 47:2118-28.

18. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999; 354:617-62.
19. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995; 18:258-268.
20. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421–31.
21. Gerstein HC, Islam S, Anand S, et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia*. 2010; 53(12):2509–17.
22. Davidson JA, Parkkin CG. Is Hyperglycemia a Causal Factor in Cardiovascular Disease? Does proving this relationship really matter? Yes. *Diabetes Care*. 2009; 32(Suppl 2): S331 S333. doi: 10.2337/dc09-S333.
23. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837–53.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1577–89.
25. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360(2):129–139.
26. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2560–72.

27. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358:2545–2559.
28. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353:2643–2653.
29. Kayama Y, Raaz U, Jagger A, Adam M, Schellinger IN, Sakamoto M, et al.. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. *International Journal of Molecular Science*. 2015; 16(10):25234-25263.
30. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54(6):1615-25.
31. Tocchetti CG, Stanley BA, Sivakumaran V, Bedja D, O'Rourke B, Paolocci N et al. Impaired mitochondrial energy supply coupled to increased H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission under energy/redox stress leads to myocardial dysfunction during type I diabetes. *Clinical Science (London, England)*. 2015; 129(7), 561–574.
32. Kocsos G, Varga ZV, Baranyai T, Boengler K, Rohrbach S, Li L, Mátyás C. Diastolic dysfunction in prediabetic male rats: Role of mitochondrial oxidative stress. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2016; 311(4), H927–H943.
33. Suresh Kumar Verma Venkata Naga Srikanth Garikipati, Raj Kishore. Mitochondrial Dysfunction and its Impact on Diabetic Heart. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1863(5): 1098–1105. doi:10.1016/j.bbadis.2016.08.021.
34. Bugger H, Abel ED. Mitochondria in the diabetic heart. *Cardiovascular Research*. 2010; 88:229–240.
35. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004;109:2191–2196.



36. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008; 5:260-68.
37. Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. *Crit Care Med.* 2004; 32(suppl):S116-S125.
38. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26:1-4.
39. Falciglia M. Causes and consequences of hypedglycemia in crutucal illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10(4):498-503.
40. Nylén ES, Müller B. Endocrine changes in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2004, 19(2):67-82.
41. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk after myocardial infarction in patients without diabetes: A systematic overview. *Lancet.* 2000; 355:773-778.
42. Bhadriraj S, Ray KK, De Franco AC, et al.. Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUSTIMI 16 trial. *Am J Cardiol.* 2006; 97(11):1573-1577.
43. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al.. Acute hyperglycemia in associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J.* 2005;150(4):814-820.
44. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak R, Gerstein HC. Sterss hyperglycemia and prognosis of storke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001; 32(10):2426-2432.
45. Vandijck DM, Oeyen SG, Buyle EM, et al.. Hyperglycemia upon onset of ICU acquired bloodstream infection is associated with adverse outcome in a mixed ICU population. *Anaesth Intensive Care.* 2008; 36(1):25-29.

46. Leonidon L, Michalaki M, Leonardon A, et al.. Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: a compromising factor for survival. *Am J Med Sci.* 2008; 336(6):467-471.
47. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003; 146:674-8.
48. Ishihara M. Acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2012; 76:563-571.
49. Ceriello A, Quagliari L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, Berrino L, Rossi F, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes.* 2002; 51:1076-1082.
50. Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, et al.. Glutathione reverses systemic hemodynamic changes by acute hyperglycemia in healthy subjects. *Am J Physiol.* 1995; 268:E1167-E1173.
51. Marfella R, Quagliari L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest.* 2001; 108(4):635-636.
52. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281(5):H2097-2104.
53. Timmer JR, Ottervanger JR, De Boer MJ, et al.. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(7):999-1002.
54. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, et al.. The effect of acute hyperglycemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia.* 2000; 43(5):571-575.
55. Li X, Ren H, Xu Z, et al.. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval among Chinese patients with type 2 diabetes. *Experimental Diabetes Research.* 2012; DOI: 10.1155/2012/234084.

56. Takebayashi K, Naruse R, Morita K, Aso Y, Inukai T. The effect of insulin therapy and plasma glucose levels on corrected QT intervals in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Medicine and Research*. 2012; 4:1-5.
57. Nord C, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, et al.. Serum glucose and insulin are associated with QTc and RR intervals in nondiabetic elderly. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(2):241-248.
58. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilatation in human in vivo. *Circulation*. 1998; 97:1695-1701.
59. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al.. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(1):146-154.
60. Scognamiglio R, Negut C, Vigili S, et al.. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005; 112:179-84.
61. Ren J, Davidoff AJ. Diabetes rapidly induces contractile dysfunctions in isolated ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1997; 272:H148-H158.
62. Schwalbe RA, Wang Z, Wible BA, Brown AM. Potassium channel structure and function as reported by a single glycosylation sequon. *J Biol Chem*. 1995; 270:15336-15340.
63. Jourdon P, Feuvray D. Calcium and potassium currents in ventricular myocytes isolated from diabetes rats. *J Physiol*. 1993; 470:411-429.
64. Lagadic-Gossmann D, Buckler KJ, Le Prigent K, Feuvray D. Altered Ca<sup>2+</sup> handling in ventricular myocytes isolated from diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1996; 270:H1529-H1537.
65. Kim J, Li Q, Fang CX, Ren J. Paradoxical effects of ginkgolide B on cardiomyocytes contractile function in normal and high-glucose environments. *Acta Pharmacol Sin*. 2006; 27:536-542.

66. Wai HO Tang, Wing Tim Cheng, Gennadi M Kravtsov, Xiao Yong Tong, Xiu Yun Hou, Sookja K Chung, Stephen Sum Man Chun. Cardiac contractile dysfunction during acute hyperglycemia due to impairment of SERCA by polyol pathway-mediated oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010; 299(3):C643-C653.
67. Bers Dm. Calcium fluxes involved in control of cardiac myocytes contraction. *Circ Res*. 2000; 87(4):275-81.
68. Nielsen R, Nørrelund H, Kampmann U, Bøtker HE, Møller N, et al.. Effect of acute hyperglycemia on left ventricular contractile function in diabetic patients with and without heart failure: Two randomized cross-over studies. *PLoS ONE*. 2013; 8(1):e53247. doi: 10.1371/journal.pone.0053247.
69. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(suppl):217S-22S.
70. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414:813-20.
71. Chung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr Drug Targets*. 2005; 6:475-486.
72. Tang WH, Wu S, Wong TM, Chung SK, Chung SS. Polyol pathway mediates iron-induced oxidative injury in ischemic-reperfused rat heart. *Free Radic Biol Med*. 2008, 45:602-610.
73. Iwata K, Nishinaka T, Matsuno K, Kakehi T, Katsuyama M, Ibi M, Yabe-Nishimura C. The activity of aldose reductase is elevated in diabetic mouse heart. *J Pharm Sci*. 2007; 103:408-416.
74. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Contractile properties of cardiac papillary muscle in streptozotocin-diabetic rats and the effects of aldose reductase inhibition. *Diabetologia*. 1989; 32:365-370.
75. Tunnane H, Knuuti J. Metabolic remodelling in human heart failure. *Cardiovascular Research*. 2011, 90:251-257.

76. Lionetti V, Stanley W, Recchia F. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovascular Research*. 2011; doi: 10.1096/cvr/cvr038.
77. Fukushima A, Milner K, Gupta A, Lopaschuk GD. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: from pathways to therapeutic targets. *Current Pharmaceutical Design*. 2015; Vol.21.No00.
78. Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2002; 112(4):305-311.
79. Mapanga RF, Joseph D, Symington B, Garson KL, Kimara C, Kelly-Laubscher R, Faadiel Essop M. Detrimental effects of acute hyperglycemia on the rat heart. *Acta Physiol*. 2014, 210:546-564.
80. Joseph D, Kimar C, Symington B, Milne R, faadiel Essop M. The detrimental effects of acute hyperglycemia on myocardial glucose uptake. *Life Sciences*. 2014, 105:31-42.
81. Santos CXC, Anilkumar N, Zhang M, Brewer AC, Shah AM. Redox signaling in cardiac myocytes. *Free Radic Biol Med*. 2011, 50:777-93.
82. Kröller-Schön S, Steven S, Kossmann S, Scholz A, Daub S, Oelze M, et al.. Molecular mechanisms of the crosstalk between mitochondria and NADPH oxidase through reactive oxygen species-studies in white blood cells and in animal models. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 214:311-2.
83. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly, *Am J Physiol*. 1996; 271:C1421-37.
84. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman Ba. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990, 87: 1620-4.
85. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, et al.. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care*. 2002; 25:1439-43.

86. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681-1687.
87. Monnier L, Colette C, Rabasa-Lhoret R, et al.. Morning hyperglycemia excursions: a constant failure in the metabolic control of non-insulin using patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:737-41.
88. Esposito K, Nappo F, Martella R, et al.. Inflammatory cytokine concentration are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002; 106:2067-72.
89. Das UN. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*. 2000; 215(1-2):145-152.
90. Bell D. Diabetes: a cardiac condition manifesting as hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2008, 14(7):924-932.
91. Wu W, Sun Z, Li Q, Wang M, Miao J, et al.. Influence of the glucose lowering rate on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012; 26:83-88.
92. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Ailalo 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, Voigt 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–71.
93. Sherif F, Nagueh, Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert, Paolo N. Marino, Jae K. Oh, Otto A. Smiseth, Alan D. Waggoner, Frank A. Flachskampf, Patricia A. Pellikka, Arturo Evangelisa. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2009; 10:165–193.

94. Sitia S, Tomasoni L, and Turiel M. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function *World J Cardiol.* 2010; 26:2(1): 1–5.
95. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, et al. Speckle-Tracking Echocardiography A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med.* 2011; 30:71–83.
96. Tadic M, Cuspidic C, Vukomanovic V, Ilic S, Oberte P, Kocijancic V, Celic V. Layer-specific deformation of the left ventricle in uncomplicated patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. *Archives of Cardiovascular Disease.* 2018; 111:17–24.
97. Huang J, Yan ZN, Rui YF, Fan L, Shen D, Chen DL. Left Ventricular Systolic Function Changes in Primary Hypertension Patients Detected by the Strain of Different Myocardium Layers. *Medicine.* 2016; 95(2):e2440. DOI: 10.1097/MD.0000000000002440.
98. Marcovecchio LM. Complications of acute and chronic hyperglycemia. *US Endocrinology.* 2017;13(1):Epub ahead of printx. DOI: <https://doi.org/10.17925/USE.2017.13.01.17>
99. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* 2010; 11(1), 31–39.
100. Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, Rotella C, Gensini GF. The diabetic cardiomyopathy. *Acta Diabetol.* 2016; 48 (3): 173-181.
101. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA.* 1979, 241(19):2035–2038.
102. Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. *Nature clinical practice cardiovascular medicine.* 2008; 5(11):715-724. [www.nature.com/clinicalpractice](http://www.nature.com/clinicalpractice); doi:10.1038/npcardio1347
103. Khattab AA, Soliman MA. Biventricular function and glycemic load in type 1 diabetic children: Doppler tissue-imaging study. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36:423–431.

104. Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K, et al.. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 116:741–760.
105. Hafstad AD, Boardman N, Aasum E. How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy *Antioxid Redox Signal*. 2015; 22 (17): 1587-1605.
106. Smail MMA, Singh J, Howarth CF. Regional Effects of Diabetes Mellitus on the Heart: Shortening and Calcium Transport in Epicardial and Endocardial Ventricular Myocytes. *World Heart Journal*. 2017; 9(1):63-80.
107. Guhaa A, Harmanceyb R, Taegtmeerb H. Nonischemic heart failure in diabetes mellitus. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23(3): 241–248. doi:10.1097/HCO.0b013e3282fcc2fa.
108. Mapanga R, Rajamani U, Dlamini N, Zungu-Edmondson M, Kelly-Laubscher R, Shafiullah M, Wahab A, Hasan M, Fahim M, Rondeau P, Bourdon E, Essop MF. Oleonic acid: a novel cardioprotective agent that blunts hyperglycemia-induced contractile dysfunction. *PLoS ONE* 7. 2012. e47322.
109. Wai Ho Tang, Wing Tim Cheng, Gennadi M. Kravtsov, Xiao Yong Tong, Xiu Yun Hou, Sookja K. Chung, Stephen Sum Man Chung. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010; 299(3): C643–C653. doi:10.1152/ajpcell.00137.2010.
110. Choi S-W, Benzie I F.F., Ma S-W, Strain J.J., Hannigan BM. Acute hyperglycemia and oxidative stress: Direct cause and effect?. *Free Radical & Medicine*. 2008; 44:1217-1231. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.005.
111. Liu X, Yang Z, Gao Y, Xie LJ, Jiang L, Hu B, Diao K, Shi K, Xu H, Shen M, Ren Y, Guo Y. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast - enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17:139. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0782-0>
112. Khattab AA, Soliman MA: Biventricular function and glycemic load in type 1 diabetic children: Doppler tissue-imaging study. *Pediatr Cardiol*. 2015; 36:423–431.



113. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, et al: 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.
114. Sanderson JE, Fraser AG: Systolic dysfunction in heart failure with a normal ejection fraction: Echo-Doppler measurements. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006; 49:196–206.
115. Zhang H, Zhang Y, Li Z, et al. Left ventricular radial systolic dysfunction in diabetic patients assessed by myocardial acceleration derived from velocity vector imaging. *J Ultrasound Med.* 2012; 31:1179–1186.
116. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. 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.
117. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:165 –193.
118. Frati AC, Rivera C, Espinoza M, Ariza CR, Diaz ME. Influence of acute hyperglycemia on left ventricular function in diabetics assessed by echocardiography. *Clin Cardiol.* 1987, 10:594–597.
119. Altun G, Babaoğlu K, Binnetoğlu K, Ozsu E, Yeşiltepe Mutlu RG, Hatun S. Subclinical Left Ventricular Longitudinal and Radial Systolic Dysfunction in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Echocardiography.* 2016; 00:1–8.
120. Khattab AA, Soliman MA: Biventricular function and glycemic load in type 1 diabetic children: Doppler tissue-imaging study. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36:423–431.

121. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, et al: Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: Longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2014; 31:456–463.
122. Fawad AR, Malik TH, Shaista N, Faisal M. Frquency of diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive type-2 diabetic patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014; 26: 35-37.
123. 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; 55:300–5.
124. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 320-323.
125. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011; 2:213–222.
126. Nikhil MD, Parizad ZW, Deepak KS. Diastolic dysfunction in diabetes mellitus. *National Journal of Medical Research*. 2013; 3:249-253.
127. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011; 2:213-22.
128. Patil MB, Burji NP. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Association of Physicians of India*. 2012, 60: 23.
129. Jain K, Palange AA, LalKakrani A, Dhanorkar AS. Left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Res Med Sci*. 2018; 6:240-6.

130. Sharavanan TKV, Prasanna KB, Ekanthalingam S, Sundaram A, Premalatha E, Arumugam B. A study on the prevalence of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care hospital. *IAIM*. 2016; 3(7):216-221.
131. Senthil N, Vengadkrishnan K, Vankineni SS, Sujatha S. Diastolic Dysfunction in Young Asymptomatic Diabetics Patients. *Int J Sci Stud*. 2015; 3(7):226-229.
132. Masugata H, Senda S, Goda F, Yoshihara Y, Yoshikawa K, Fujita N, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in normotensive diabetic patients in various age strata. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79:91-6.
133. Holland D, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL, Fang ZY, Prins JB, Stanton T. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2015; 101:1061–1066. doi:10.1136/heartjnl-2014-307391
134. Liu JH, Chen Y, Yuen M, Zhen Z, Wing-Sze Chan C, Siu-Ling Lam K, Tse HF, Yiu KH. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15:22. DOI 10.1186/s12933-016-0333-5.
135. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001; 103:2668–733.
136. Brunvand L, Fugelseth D, Stensaeth KH, Dahl-Jorgensen K, Margeirsdottir HD. Early reduced myocardial diastolic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus apopulation-based study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16:103.
137. Suran D, Sinkovic A, Naji F. Tissue Doppler imaging is a sensitive echocardiographic technique to detect subclinical systolic and diastolic dysfunction of both ventricles in type 1 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16:72.
138. Yoldas T, Orun UA, Sagsak E, Aycan Z, Kaya O, Ozgur S, Karademir S. Subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction in type 1 diabetic children and adolescents with good metabolic control. *Echocardiography*. 2018; 35(2):227–33.

139. Jarnert C, Landstedt-Hallin L, Malmberg K, Melcher A, Ohrvik J, Persson H, Ryden L. A randomized trial of the impact of strict glycaemic control on myocardial diastolic function and perfusion reserve: a report from the DADD (Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction) study. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(1):39-47.
140. Di Pino A, Mangiaico S, Urbano F, Scicali R, Scandura S, D'Agate V, Piro S, Tamburino C, Purrello F, Rabuazzo AM. HbA1c Identifies subjects with prediabetes and subclinical left ventricular diastolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(10):3756–64.
141. 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; 104:1398–401.
142. Roos CJ, Scholte AJ, Kharagjitsingh AV, Bax JJ, Delgado V. Changes in multidirectional LV strain in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2014;15:41–47. doi:10.1093/ehjci/jet075
143. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 2:389–392.
144. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F. et al.. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23: 351-369.
145. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010, 96:716-722.
146. Nakatani S. Left ventricular rotation and twist: why should we learn? *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011; 19:1–6.
147. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, et al. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008; 1:366–376.

148. George K, Shave R, Oxborough D, et al. Left ventricular wall segment motion after ultra-endurance exercise in humans assessed by myocardial speckle tracking. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10(2):238-243.
149. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol.* 2008; 70:23-49.
150. Smaill MMA, Singh J, Howarth CF. Regional effects of Diabetes Mellitus on the heart: shortening and calcium transport in epicardial and endocardial ventricular myocytes. *World Heart Journal.* 2017; 9(1):63-80.
151. Hajnóczky G, Csordás G, Madesh M, Pacher P. The machinery of local Ca<sup>2+</sup> signalling between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria. *J Physiol.* 2000; 15(529):69-81.
152. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherlfall D, Woo V, Yale JF. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes.* 2013; 37(1):561-568.
153. Bondarenko VE, Rasmusson RL. Transmural heterogeneity of repolarization and Ca<sup>2+</sup> handling in a model of mouse ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299 (2): H454-H469.
154. Cioffi G, Faganello G, De Feo S et al. Combined circumferential and longitudinal left ventricular systolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without myocardial ischemia. *Exp Clin Cardiol.* 2013; 18(1):e26-e31.
155. Gehan M, Yehia G, Eman Y, Mohamed Z, Dina I. Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Asymptomatic Type II Diabetic Patients Using Strain Echocardiography. *J Cardiol & Cardiovasc Ther.* 2017; 7(1):555708. DOI: 10.19080/JOCCT.2017.07.555708.
156. Labombarda F, Leport M, Morello R, et al. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: A 2D speckle strain imaging study. *Diabetes Metab.* 2014; 40:292–298.

157. Andersen NH, Hansen TK, Christiansen JS. Changes in glycaemic control are related to the systolic function in type 1 diabetes mellitus. *Scand Cardiovasc J*. 2007; 41:85–88.
158. Kim EH, Kim YH. Left ventricular function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Korean Circ J*. 2010; 40:125–130.
159. Fang ZY, Leano R, Marwick T: Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 106:53–60.
160. Ringle A, Dornhorst A, Rehman MB, Ruisanchez C, Nihoyannopoulos P. Evolution of subclinical myocardial dysfunction detected by two-dimensional and three-dimensional speckle tracking in asymptomatic type 1 diabetic patients: a long-term follow-up study. *Echo research and practice*. 2018; 73-81. [www.echorespract.com](http://www.echorespract.com), DOI: 10.1530/ERP-17-0052
161. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Fritz Hansen T, Biering-Sørensen T, Jørgensen PG, Galatius S, Madsen JK, Rossing P, et al. Global longitudinal strain is not impaired in type 1 diabetes patients without albuminuria: the thousand & 1 study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015; 8:400–410. (doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.020)
162. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: Evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004; 25:543–567.
163. Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, De Buyzere ML, Schnell F, Groisne L, Ovize M, Croisille P, Moulin P, Gillebert TC, et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010; 23:1266–1272. (doi:10.1016/j.echo.2010.09.007)
164. Zhang X, Wei X, Liang Y, Liu M, Li C, Tang H. Differential changes of left ventricular myocardial deformation in diabetic patients with controlled and uncontrolled blood glucose: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography-based study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013; 26:499–506. (doi:10.1016/j.echo.2013.02.016)

165. Arnold CTN, Victoria D, Matteo B, Rutger WVMR, Luuk JR, et al. Finding from left ventricular strain and strain rate in asymptomatic patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009; 104:1398-1401.
166. Zhi YF, Satoshi Y, Vinah A, Short L, Colin Case, et al. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(4):611-617.
167. Vinereanu D, Nicolaides E, Tweddel AC, Mädler CF, Holst B, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci (Lond).* 2003; 105(5):591-599.
168. Suto M, Tanaka H, Mochizuki Y, Mukai J, Takada H, Soga F, Dokuni K, Hatani Y, Hatazawa K, Matsuzoe H, Sano H, Shimoura H, Ooka J, Matsumoto K, Hirota Y, Ogawa W, Hirata KI. Impact of overweight on left ventricular function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):145.
169. Musaeus KD, Pareek M. Body mass index, type 2 diabetes, and left ventricular function. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):3.
170. Enomoto M, Ishizu T, Seo Y, Yamamoto M, Suzuki H, Shimano H, Kawakami Y, Aonuma K. Subendocardial systolic dysfunction in asymptomatic normotensive diabetic patients. *Circ J.* 2015;79(8):1749–55.
171. Matyas C, Kovacs A, Nemeth BT, Olah A, Braun S, Tokodi M, Barta BA, Benke K, Ruppert M, Lakatos BK, Merkely B, Radovits T. Comparison of speckle-tracking echocardiography with invasive hemodynamics for the detection of characteristic cardiac dysfunction in type-1 and type-2 diabetic rat models. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):13.
172. Qiao YY, Zeng M, Li RJ, Leng ZT, Yang J, Yang Y. Layer-specific myocardial strain analysis: investigation of regional deformation in a rabbit model of diabetes mellitus during different stages. *Med Ultrasonogr.* 2016;18(3):339–44.

173. Tadic M, Cuspidi C, Vukomanovic V, Ilic S, Obert P, Kocijancic V, Celic V. Layer-specific deformation of the left ventricle in uncomplicated patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018; 111(1):17–24.
174. Jorgensen PG, Jensen MT, Biering-Sorensen T, Mogelvang R, Fritz-Hansen T, Vilsboll T, Rossing P, Jensen JS. Burden of uncontrolled metabolic risk factors and left ventricular structure and function in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(19):e008856.
175. Sudar E, Velebit J, Gluvić J, Lazic E, Isenović E. Regulation of glucose metabolism by insulin in cardiomyocytes. *ACTA FAC MED NAISS.* 2007; 24 (1): 41-44.
176. Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of improved glycemic control on cardiac function in type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(3):e003643.
177. Testa R, Bonigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The "metabolic memory" theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients.* 2017; 9(5):437.
178. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2003; 348, 2294–303.



***Spisak skraćenica***

ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes  
ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamieron Modified Release Controlled Evaluation  
AGEs – krajnjih produkata glikozilacija  
ATP - adenzin trifosfat  
DAG - diacilglicerol  
DCCT/EDIC - Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications  
DECODE study - The Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe study  
DHAP - dihidroksiaceton fosfat  
DM - diabetes mellitus  
ETC - electron transport chain - elektron transportni lanac  
FFA - free fatty acids – slobodne masne kiseline  
FPG - fasting plasma glucose – glukoza našte  
GAPDH - gliceraldehid 3-fosfat dehidrogenaza  
GLP-1 - glucagon-like peptide-1  
GLUT-1 - transportera za glukožu 1  
GLUT-4 - transportera za glukožu 4  
GSH - glutation  
HbA1c - glikolizirani hemoglobin A1c  
IFG - impaired fasting glucose – poremećaj glikemije našte  
IGT - impaired glucose tolerance – poremećaj glukožne tolerancije  
KVB - kardiovaskularne bolesti  
LVEF - left ventricular ejection fraction  
MPTP - mitohondrijska permeabilna tranziciona pora  
NAD<sup>+</sup> - nikotinamid adenin dinukleotid  
NADPH - Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate  
NADPH - nikotinamid-adenin dinukleotid fosfat  
NF- $\kappa$ B - nuclear factor-kappa beta – nuklearnog faktora beta  
NO - azot oksida  
OGTT - oral glucose tolerance test – oralni testa tolerancije na glukožu  
PARP - poly(ADP-ribose) polymerase - poli adenzin difosfat (ADP)-riboza polimeraza  
PKC - protein kinaze C  
PKC - protein kinaze C  
PPG - postprandial plasma glucose  
receptor peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) – receptor aktivacije proliferacije peroksizoma  
RNS - reactive nitrogen species  
ROS - reactive oxygen species – reaktivna jedinjenja kiseonika

SDH - sorbitol dehidrogenaza

SERCA - sarko(endo)plazmatski retikulum  $\text{Ca}^{2+}$  - ATPaza

SOD - superoksid dismutaza

STZ - streptozotocin

T1DM - dijabetes melitus tip 1

T2DM - dijabetes melitus tip 2

TAG - triacilglicerola

UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study – prospektivna studija dijabetesa u Velikoj Britaniji

VADT - Veterans Affairs Diabetes Trial

WHO - World Health Organization - Svetska zdravstvena organizacija

Mr sci. med. dr Jelena Bogdanović

## BIOGRAFIJA

Rođena je 27. marta 1975. godine u Zemunu. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Indiji sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet upisala je školske 1994/95. godine, a diplomirala 2000. godine sa prosečnom ocenom 9.14. Obavezan lekarski staž obavila je u KCS, a stručni ispit položila 2001. godine.

Specijalizaciju iz Interne medicine upisala je 2002. godine, a specijalistički ispit položila 15.05.2007. godine.

Magistarski rad iz oblasti kardiologije pod temom “Elektrokardiografske i ehokardiografske odlike plućne tromboembolije” odbranila je 30.06.2010. godine.

Od 2003. – 2005. godine zaposlena je u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu na poslovima saradnika na realizaciji tri projekta Ministarstva nauke i tehnološkog razvoja.

Od 2007. godine zaposlena je u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Odeljenje za lipidne poremećaje i kardiovaskularne komplikacije, sa radnim mestom u Metaboličkoj jedinici Urgentnog centra, KCS.

Od 2011. godine saradnik je na dva projekta Ministarstva nauke i zaštite životne sredine.

Do sada je bila autor ili koautor u više publikovanih radova objavljenih kao radovi u celini u međunarodnim časopisima, i radova izlaganim na međunarodnim i domaćim naučnim skupovima objavljenim u izvodu.

Član je Endokrinološke sekcije Srpskog lekarskog društva (SLD).

Govori engleski jezik.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а \_\_\_\_\_ ЈЕЛЕНА БОГДАНОВИЋ \_\_\_\_\_

Број уписа \_\_\_\_\_

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**ИСПИТИВАЊЕ ЕФЕКТА АКУТНЕ ХИПЕРГЛИКЕМИЈЕ НА ФУНКЦИЈУ  
МИОКАРДА У ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕСОМ**

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

Потпис докторанда

У Београду, \_\_\_\_\_ 04.07.2019. \_\_\_\_\_

*Јелена Богдановић*  
\_\_\_\_\_

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора ЈЕЛЕНА БОГДАНОВИЋ

Број уписа \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада ИСПИТИВАЊЕ ЕФЕКТА АКУТНЕ ХИПЕРГЛИКЕМИЈЕ НА  
ФУНКЦИЈУ МИОКАРДА У ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕСОМ

Ментор Проф. др Катарина Лалић

Коментор Проф. др Милика Ашанин

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива 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, 04.07.2019.

Јелена Богдановић

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**ИСПИТИВАЊЕ ЕФЕКТА АКУТНЕ ХИПЕРГЛИКЕМИЈА НА ФУНКЦИЈУ  
МИОКАРДА У ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕСОМ**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство – некомерцијално

**3. Ауторство – некомерцијално – без прерада**

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прерада

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис докторанда

У Београду, 04.07.2019.

Јелена Богдановић

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.