

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena P. Seferović

**MIOKARDNA DISFUNKCIJA U
DIJABETESU I ARTERIJSKOJ
HIPERTENZIJU:**

**ANALIZA ZNAČAJA INSULINSKE
REZISTENCIJE, METABOLIČKIH I
KARDIOVASKULARNIH DETERMINANTI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2015. godine

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Jelena P. Seferović

**MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN TYPE 2
DIABETES AND ARTERIAL HYPERTENSION:
ANALYSIS OF INSULIN RESISTANCE, METABOLIC
AND CARDIOVASCULAR PARAMETERS**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2015

Mentor

Akademik Nebojša M. Lalić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički Centar Srbije, Beograd
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Komentor

Profesor dr Siniša Pavlović
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 Arsen D. Ristić
Klinika za kardiologiju
Klinički Centar Srbije, Beograd
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Profesor dr Georgina Pudar, član komisije u penziji
Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Datum odbrane: _____

ZAHVALNOST

ZAHVALNOST

Najtoplije se zahvaljujem svojoj porodici na nesebičnoj ljubavi, podršci i razumevanju u toku izrade ove doktorske disertacije. Mojim roditeljima, majci Dragici i ocu Petru dugujem veliku zahvalnost što su mi omogućili odrastanje u porodici punoj topline, ali i za pomoć i brigu koju su mi pružili u toku mog školovanja. Naučili su me da je preduslov svakog istraživačkog rada upornost, preciznost i sistematičnost, a ličnim primerom mi pokazali koliko je težak put do naučnog saznanja. Mojoj tetki, profesoru dr Višnji Ležaić, veliko hvala za sve korisne savete prilikom izrade ovog rada, kao i razumevanje koje mi pruža u svakodnevnom životu.

Akademiku Nebojši M. Laliću, mom mentoru i učitelju, iskreno hvala za bezrezervnu podršku, mudre savete, brigu i veliki trud koji je uložio u moje obrazovanje i profesionalni razvoj. Naučio me je da su strpljenje, kritički pristup i sistematičnost izuzetno važni u naučno istraživačkom radu. Pripadnost njegovom timu smatram izuzetnom privilegijom i životnom srećom.

Profesoru dr Siniši Pavloviću, mom komentoru, ostajem zahvalna za izuzetno razumevanje i prijateljsku podršku u toku izrade ove doktorske teze.

Profesoru dr Aleksandri Jotić se zahvaljujem na ljudskoj podršci, veoma korisnim savetima i idejama u izradi plana i sprovođenja istraživanja, kao i pomoći koju mi svakodnevno pruža u kliničkom radu.

Širina u razmišljanju i korisni saveti profesora dr Katarine Lalić su bili veliki podsticaj u razumevanju složenih mehanizama dijabetologije i kardiologije, zbog čega joj dugujem posebnu zahvalnost.

Profesoru dr Arsenu D. Ristiću mnogo hvala na konstruktivnim i originalnim idejama i savetima koji su mi uvek bili od velike pomoći, pa i prilikom izrade ovog rada.

Multidisciplinarna priroda ovog rada je ujedinila znanje, trud, vreme i napor eksperata kojima takodje želim da se zahvalim na velikoj i nesebičnoj pomoći i podršci.

Ogromnu zahvalnost dugujem mom kolegi i prijatelju, dr Miloradu Tešiću, koji je bio sa mnom od početka ovog istraživanja i uložio veliko strpljenje, energiju i vreme u ehokardiografska merenja. Spreman za rešavanje prepreka sa kojima smo se susretali, uvek je nalazio način da me ohrabri, zbog čega rad sa njim smatram velikom srećom i privilegijom.

Asistent dr Vojislav Giga uložio je svoje veliko iskustvo i znanje u sprovođenje ehokardiografskih stres testova. Posebnu zahvalnost mu dugujem kako za izvrsnu i produktivnu dugogodišnju saradnju, tako i za topao prijateljski odnos.

Asistentu Sanji Stanković veoma sam zahvalna na divnom odnosu i profesionalnom pristupu, kao i kvalitetnoj obradi biohemijskih analiza, bez kojih se ovo istraživanje ne bi moglo sprovesti i završiti.

Docentu dr Nataši Milić dugujem zahvalnost za svu pomoć koju mi je pružila u statističkoj obradi podataka i kvalitetnim idejama u analizi dobijenih rezultata.

Mojim kolegicama i medicinskim sestrama iz Centra za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju u dijabetesu zahvalna sam na razumevanju iprijateljskoj atmosferi koju mi pružaju u svakodnevnem radu, pa i tokom izrade ove doktorske disertacije.

**Mojoj majci Dragici Seferović,
sa ljubavlju i zahvalnošću**

SAŽETAK

Miokardna disfunkcija u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji: analiza značaja insulinske rezistencije, metaboličkih i kardiovaskularnih determinanti

SAŽETAK

Uvod: Miokardna disfunkcija spada u najveće i najznačajnije probleme savremene civilizacije. Nezavisno od osnovnog uzroka ona predstavlja završnu fazu svih srčanih oboljenja. Tip 2 dijabetesa je jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak miokardne disfunkcije. Pored toga, insulinska rezistencija i hiperinsulinemija, kao i različiti stepeni poremećaj glikoregulacije, bez klinički ispoljenog dijabetesa predstavljaju značajan faktor rizika za nastanak miokardne disfunkcije. U kliničkoj medicini udruženost arterijske hipertenzije i miokardne disfunkcije je veoma česta i ima veliki dijagnostički i prognostički značaj. Osnovna klinička karakteristika miokardne disfunkcije u arterijskoj hipertenziji je njena neupadljivost i postepena progresija u toku dugog vremenskog perioda.

Cilj ove studije je bio određivanje prevalencije dijastolne i sistolne disfunkcije leve komore, kao i analiza uticaja pojedinačnih faktora rizika na nastanak ovih poremećaja u ispitivanoj grupi bolesnika. Analizirane su metaboličke i kardiovaskularne determinante i upoređivani demografski, ehokardiografski, metabolički i terapijski parametri između ispitivanih grupa. Takođe, ispitani su prediktori nastanka sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore, kao i korelacije demografskih, biohemijskih, metaboličkih i ehokardiografskih parametara.

Metode: U istraživanje je uključeno 239 bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i/ili arterijskom hipertenzijom, bez ishemijske bolesti srca koji su bili podjeljeni u tri grupe. Grupu 1 je sačinjavao 101 bolesnik sa tipom 2 dijabetesa, bez arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca. Grupu 2 je činilo 62 bolesnika koji imaju arterijsku hipertenziju, bez tipa 2 dijabetesa i ishemijske bolesti srca. U Grupu 3 je bilo uključeno 76 bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i arterijskom hipertenzijom, kod kojih je isključena ishemijska bolest srca.

Svim bolesnicima su urađene rutinske biohemijske analize, kao i specifični biomarkeri. Insulinska senzitivnost određena je metodom modela homeostaze. U cilju procene sistolne i dijastolne funkcije leve komore urađen je dvodimenzionalni ehokardiogram sa tkivnim Doplerom, a za isključivanje ishemijske bolesti srca ehokardiografski stres test. Za statističku obradu rezultata korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike, a za utvrđivanje prediktora univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza.

Rezultati: Dijastolnu disfunkciju leve komore imalo je 12,1% bolesnika (29/239). Najveća učestalost dijastolne disfunkcije leve komore je utvrđena u Grupi 1 (15,8%), zatim u Grupi 3 (13,2%), dok je najmanja učestalost bila u Grupi 2 (4,8%). Utvrđena je statistički značajna razlika u prevalenciji dijastolne disfunkcije leve komore između Grupe 1 i 2 ($p=0,034$), dok nije bilo razlike između Grupe 2 i 3 ($p=0,096$), kao i Grupe 1 i 3 ($p=0,618$).

Ispitivanjem karakteristika između grupa pokazano je da su bolesnici iz Grupe 1 češće bili muškog pola ($p=0,001$) i imali pozitivnu porodičnu anamnezu za tip 2 dijabetesa ($p<0,001$). Ovi bolesnici su najviše koristili statine u terapiji ($p=0,042$). Bazne koncentracije insulina i HOMA-IR su bile statistički značajno najviše u Grupi 1 ($p<0,001$). Koncentracije svih lipidnih subfrakcija i slobodnih masnih kiselina su takodje bile najviše u ovoj grupi. Iako su svi bolesnici imali normalnu bubrežnu funkciju, vrednosti kreatinina ($p<0,001$) su bile statistički značajno najviše, a jačina glomerulske filtracije ($p<0,001$) najniža kod bolesnika iz Grupe 1. Takođe, koncentracije adiponektina su bile najviše u ovoj grupi ($p<0,001$).

Za potrebe utvrđivanja prediktora dijastolne disfunkcije leve komore urađena je analiza rezultata bolesnika iz Grupe 1 i 2. Univarijantnom logističkom regresionom analizom kao značajni prediktori rizika za nastanak dijastolne disfunkcije leve komore izdvojili su se prisustvo tipa 2 dijabetesa ($p=0,034$), vrednosti apolipoproteina AI ($p=0,001$) i apolipoproteina AII ($p=0,037$), i jačina glomerulske filtracije ($p=0,034$).

U univarijantnoj regresionoj analizi utvrđena je značajna povezanost osam ehokardiografskih parametara (odnos rane i kasne dijastolne brzine lateralnog dela mitralnog anulusa, enddijastolni dijametar leve komore, endsistolni dijametar leve komore, e젝ciona frakcija, udarni volumen, indeks mase leve komore, minutni volumen i indeks minutnog volumena) sa tipom 2 dijabetesa. Multivarijantnom regresionom analizom kao najznačajniji parametar povezan sa prisustvom tipa 2 dijabetesa se izdvojio indeks mase leve komore ($p<0,001$, OR=1,059, 95%CI 1,029-1,089).

Ispitivanjem korelacija indeksa mase leve komore utvrđena je statistički značajna povezanost sa muškim polom, koncentracijom glukoze, HbA1c, HDL holesterola, triglicerida, apolipoproteina B. Takođe, ovaj ehokardiografski parametar je korelisao sa koncentracijom kreatinina, jačinom glomerulske filtracije, i nalazom albuminurije. Utvrđena je i povezanost indeksa mase leve komore i HOMA-IR.

Zaključak: U populaciji od 239 bolesnika sa T2D i/ili arterijskom hipertenzijom, bez ishemijske bolesti srca, ukupna učestalost DDLK je iznosila 12,1%. Najveća učestalost DDLK je utvrđena kod bolesnika koji su imali T2D (15,8%), zatim u grupi bolesnika koji su imali T2D i arterijsku hipertenziju (13,2%), dok je najmanja učestalost bila kod bolesnika koji su imali samo arterijsku hipertenziju (4,8%). Bolesnici sa T2D su bili češće muškog pola i imali pozitivnu porodičnu anamnezu za T2D. Oni su imali statistički značajno više bazne koncentracije insulina i vrednosti HOMA-IR, kao i veće koncentracije svih lipidnih subfrakcija i slobodnih masnih kiselina. Takođe, bolesnici sa T2D su imali najveću koncentraciju adiponektina, najveće vrednosti kreatinina i najmanju jačinu glomerulske filtracije. Univarijantna regresiona analiza je pokazala da su najznačajniji prediktori rizika za nastanak DDLK bili prisustvo T2D,

vrednosti apolipoproteina AI i apolipoproteina AII i jačina glomerulske filtracije. Multivarijantna regresiona analiza je izdvojila indeks mase leve komore kao najznačajniji ehokardiografski parametar. Indeks mase leve komore je bio statistički značajno povezan sa sledećim parametrima: muškim polom, koncentracijom glukoze, HbA1c, HDL holesterola, triglicerida, apolipoproteina B, koncentracijom kreatinina, jačinom glomerulske filtracije, nalazom albuminurije i indeksom HOMA-IR.

Ključne reči: tip 2 dijabetesa, arterijska hipertenzija, dijastolna disfunkcija leve komore, insulinska rezistencija

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: interna medicina-endokrinologija

Myocardial dysfunction in type 2 diabetes and arterial hypertension: analysis of insulin resistance, metabolic and cardiovascular parameters

ABSTRACT

Background: Myocardial dysfunction is one of the most frequent and most important health problems worldwide. Independently of etiology, myocardial dysfunction and heart failure are end-stage of any progressive myocardial disorder. Type 2 diabetes is one of the most important risk factors for the development of myocardial dysfunction. Also, insulin resistance and hyperinsulinaemia, as well as impaired glycoregulation without frank diabetes, play an important etiological role in progression of myocardial damage. In addition, arterial hypertension is one of the major cause of this condition, and may be clinically silent over the long period of time.

Objectives: The aims of this study was to reveal the prevalence of left ventricular systolic and diastolic dysfunction (LVDD), as well as to assess the role of main risk factors related to the disease development. In this study, demographic, echocardiographic, metabolic and therapeutic determinants among the study groups were compared. In addition, the predictors of LVDD, as well as the correlations of the echocardiographic parameters with laboratory, metabolic and therapeutic variables were investigated.

Design and methods: Study population included 239 patients with type 2 diabetes and/or arterial hypertension, without coronary artery disease, divided in three groups.

Group 1 consisted of 101 type 2 diabetic patients, with no arterial hypertension and coronary artery disease. Group 2 included 62 patients with arterial hypertension, without type 2 diabetes, and coronary artery disease. In Group 3 there were 76 patients with both type 2 diabetes and arterial hypertension, and no coronary artery disease.

All subjects underwent routine laboratory tests, as well as specific biomarkers assessment. Insulin resistance was evaluated using homeostatic model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR). Transthoracic tissue Doppler echocardiography was employed for the evaluation of left ventricular systolic and diastolic function, while coronary artery disease was excluded using stress echocardiography. Statistical analysis included descriptive and analytic methods, as well as uni- and multiple linear regression analysis.

Results: Overall, LVDD was diagnosed in 12.1% (29/239) patients. The prevalence of LVDD in the study population was as following: Group 1: 15.8% (16/101), Group 2: 4.8% (3/62), Group 3: 13.2% (10/76). The prevalence of LVDD was highest in Group 1 (15.8%), and Group 3 (13.2%), while in Group 2 much smaller prevalence was revealed (4.8%). Statistically significant difference was demonstrated between Group 1 i 2 ($p=0.034$) while no differences were appreciated between Group 2 i 3 ($p=0.096$), and Group 1 i 3 ($p=0.618$).

In Group 1, (patients with diabetes) the high prevalence of males, ($p=0.001$), and positive family history for type 2 diabetes ($p<0.001$) were found. This group also demonstrated significantly higher insulin levels and HOMA-IR index, in comparison with other groups ($p<0.001$). This was also true for high lipid subfractions and free fatty acids levels in diabetes group. Renal function overall was sustained, but creatinine and adiponectine levels ($p<0.001$) was highest, and eGFR lowest in patients in Group 1.

To determine the predictors of LVDD, patients from Group 1 and 2 were analyzed. Using univariate regression analysis, type 2 diabetes ($p=0.034$), apolipoprotein A1

($p=0.001$) and apolipoprotein AII ($p=0.037$), and estimated glomerular filtration rate ($p=0.034$) were identified as statistically significant predictors of LVDD.

Also, univariate regression analysis demonstrated a significant correlation of eight echocardiographic parameters and type 2 diabetes. Furthermore, multiple regression analysis demonstrated left ventricular mass index as the most important predictor of LVDD in patients with type 2 diabetes ($p<0.001$, OR=1.059, 95%CI 1.029-1.089).

Further statistically significant correlations between left ventricular mass index and the following variables were found: male sex, levels of glucose, HbA1c, HDL cholesterol, tryglicerides, and apolipoprotein B, creatinine levels, estimated glomerular filtration rate and albuminuria. Finally, there was a strong correlation between left ventricular mass index and HOMA-IR.

Conclusions: Overall, LVDD was diagnosed in 12.1% patients. The prevalence of LVDD was highest in Group 1 (15.8%), and Group 3 (13.2%), while in Group 2 much smaller prevalence was revealed (4.8%). Significant difference was demonstrated between Group 1 i 2 ($p=0.034$).

In patients with diabetes the high prevalence of males and positive family history for type 2 diabetes were revealed. This group also demonstrated significantly higher insulin levels and HOMA-IR index, as well as high lipid subfractions and free fatty acids. Creatinine and adiponectin levels were high, and eGFR low in this patients group.

Using univariate regression analysis, type 2 diabetes ($p=0.034$), apolipoprotein A1 ($p=0.001$) and apolipoprotein AII ($p=0.037$), and estimated glomerular filtration rate ($p=0.034$) were identified as statistically significant predictors of LVDD. Also, univariate regression analysis demonstrated a significant correlation of eight echocardiographic parameters and type 2 diabetes, while multiple regression analysis demonstrated left ventricular mass index as the most important predictor of LVDD in patients with type 2 diabetes. Statistically significant correlations between left

ventricular mass index and the following variables were found: male sex, levels of glucose, HbA1c, HDL cholesterol, tryglicerides, apolipoprotein B, creatinine levels, estimated glomerular filtration rate and albuminuria. Finally, there was a strong correlation between left ventricular mass index and HOMA-IR.

Key words: type 2 diabetes, arterial hypertension, left ventricular diastolic dysfunction, insulin resistance

Scientific field: Medicine

Major in: Internal medicine-endocrinology

SADRŽAJ

SADRŽAJ

ZAHVALNOST

SAŽETAK

ABSTRACT

1.0. UVOD	1
1.1. Klinički značaj miokardne disfunkcije u spektru kardiovaskularnih bolesti	1
1.2. Etiologija miokardne disfunkcije	3
1.3. Dijabetes kao jedan od glavnih uzroka miokardne disfunkcije	5
1.4. Arterijska hipertenzija: vodeći uzrok miokardne disfunkcije	10
1.5. Patofiziologija miokardne disfunkcije u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji	11
1.6. Miokardna disfunkcija u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji: definisanje grupa visokog rizika	16
2.0. CILJ RADA	21
3.0. METODE I ISPITANICI	23
3.1. Selekcija bolesnika i protokol ispitivanja	23
3.1.1. Selekcija bolesnika	23
3.1.2. Protokol ispitivanja	25

3.2. Metodologija ispitivanja	27
3.2.1. Metode upotrebljene za merenje antropometrijskih parametara	27
3.2.1.1. Određivanje telesne težine i visine	27
3.2.1.2. Određivanje indeksa telesne mase	27
3.2.1.3. Određivanje telesne površine	27
3.2.2. Laboratorijske metode	28
3.2.2.1. Rutinske biohemijske analize	28
3.2.2.1.1. Određivanje koncentracije glukoze u serumu	28
3.2.2.1.2. Određivanje vrednosti glikoziliranog hemoglobina u krvi	28
3.2.2.1.3. Određivanje koncentracije ukupnog holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, apolipoproteina AI, apolipoproteina B, apolipoproteina AII, apolipoproteina E, lipoproteina (a) i slobodnih masnih kiselina u serumu	28
3.2.2.1.4. Određivanje koncentracije uree i kreatinina u serumu	29
3.2.2.2. Specifične biohemijske analize	30
3.2.2.2.1. Određivanje koncentracije parametra inflamacije (visoko senzitivni C reaktivni protein i homocistein) u serumu	30
3.2.2.2.2. Određivanje koncentracije N terminalnog fragmenta moždanog (B-tipa) natriuretskog peptida u serumu	30
3.2.2.2.3. Određivanje koncentracije parametra miokardne fibroze (galektin 3)	30
3.2.2.2.4. Određivanje koncentracije hormona masnog tkiva (adiponektina) u serumu	30
3.2.2.2.5. Određivanje koncentracije parametara oksidativnog stresa (superoksid dizmutaza–SOD i glutation peroksidaza-GPx)	31
3.2.2.2.6. Određivanje koncentracije parametra bubrežne funkcije (cistatina C)	31
3.2.2.2.7. Procena bubrežne funkcije određivanjem jačine glomerulske filtracije	31
3.2.2.2.8. Određivanje vrednosti albuminurije iz uzorka jutarnjeg urina	31
3.2.3. Procena insulinske senzitivnosti	32
3.2.3.1. Određivanje koncentracije insulina u serumu	32
3.2.3.2. Utvrđivanje stepena insulinske senzitivnosti homeostaznim modelom HOMA-IR	32

3.2.4.	Kardiološke metode	32
3.2.4.1.	Merenje krvnog pritiska	32
3.2.4.2.	Elektrokardiografija	33
3.2.4.3.	Ehokardiografija	33
3.2.4.4.	Ehokardiografski stres test	35
3.3.	Statistička obrada podataka	36
4.0.	REZULTATI	38
4.1.	Prevalencija dijastolne disfunkcije leve komore	39
4.2.	Upoređivanje ispitivanih parametara u tri grupe bolesnika	40
4.2.1.	Upoređivanje demografskih podataka, navika, trajanja bolesti, antropometrijskih mera i terapije između ispitivanih grupa	40
4.2.2.	Upoređivanje parametara glikoregulacije, insulinske senzitivnosti, lipidograma i bubrežne funkcije između ispitivanih grupa	42
4.2.3.	Upoređivanje ehokardiografskih parametara između ispitivanih grupa	45
4.2.4.	Upoređivanje parametara ehokardiografskog stres testa između ispitivanih grupa	48
4.2.5.	Upoređivanje koncentracije specifičnih biomarkera između ispitivanih grupa	49
4.3.	Analiza prediktora za nastanak dijastolne disfunkcije leve komore	50
4.4.	Model povezanosti ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije i tipa 2 dijabetesa	56
4.5.	Korelacije demografskih, biohemijskih, metaboličkih i ehokardiografskih parametara kod ispitivanih bolesnika	57
5.0.	DISKUSIJA	64
6.0.	ZAKLJUČCI	119
7.0.	LITERATURA	122
8.0.	PRILOZI	153
8.1.	Spisak skraćenica	153
9.0.	BIOGRAFIJA	156

10.0. IZJAVE	163
10.1. Izjava o autorstvu	164
10.2. Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada	165
10.3. Izjava o korišćenju	166

1.0. UVOD

1.1. Klinički značaj miokardne disfunkcije u spektru kardiovaskularnih bolesti

Miokardna disfunkcija nastaje zbog poremećaja strukture ili funkcije srca što dovodi do njegove nesposobnosti da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom i održi metabolizam perifernih tkiva. Kada smanjenje kontraktilne funkcije srca postane klinički značajno, dolazi do aktivacije kompenzatornih kardijalnih i ekstrakardijalnih mehanizama i niza hemodinamskih, bubrežnih, neurogenih i hormonalnih poremećaja [1, 2, 3]. Miokardna disfunkcija spada u najveće i najznačajnije probleme savremene civilizacije. Bez obzira na osnovni uzrok ona predstavlja završnu fazu svih srčanih oboljenja, pa se zbog toga smatra osnovom kliničke kardiologije.

Njen ispoljeni klinički oblik, srčana insuficijencija je smrtonosan i onesposobljavajući i od njega u zemljama Evropske unije boluje oko 2% odraslih. Broj obolelih raste posle 65 godine i dostiže 6-10% [1, 4]. Incidencija ovog oboljenja se poslednjih dvadeset godina nije povećavala, ali je zbog manjeg mortaliteta od akutnog infarkta miokarda njegova prevalencija u porastu. Ovaj sindrom je uzrok 5% svih medicinskih i gerijatrijskih hospitalizacija, naročito kod starijih od 65 godina [4, 5], što ukazuje na značaj ranog postavljanja dijagnoze i preventivnog lečenja. Teški oblici miokardne disfunkcije su

uzrok velikih troškova zdravstvenog osiguranja, u kojima čini 2% od ukupnih troškova, od čega bolničko lečenje učestvuje sa oko 70% [6, 7].

Većina, oko 60% bolesnika sa miokardnom disfunkcijom ima smanjenu ejekcionu frakciju leve komore. Kod bolesnika sa izraženim globalnim ili regionalnim poremećajem kontraktiliteta neoštećeni miociti (i ekstraćelijski matriks) doživljavaju remodelovanje, što kasnije dovodi do njegove dilatacije i daljeg progresivnog slabljenja kontraktilnosti. Progresiji bolesti doprinosi aktivacija neurohumoralnih mehanizama, koji pokušavaju da održe funkciju miokarda. Ključni neurohumoralni mehanizmi koji se pokreću u srčanoj insuficijenciji su sistemi renin-angiotenzin-aldosteron i simpatički autonomni sistem. Ovaj patofiziološki lanac je evolutivni odbrambeni mehanizam namenjen adekvatnoj perfuziji vitalnih organa, srca i mozga. U uslovima postojanja izražene miokardne disfunkcije, kada je razlog hipoperfuzije periferije oslabljena funkcija miokarda a ne fizička noksa (iskrvavljenje), ovi neurohumoralni mehanizmi postaju štetni i pogoršavaju miokardnu funkciju, dalje slabe srce i stvaraju „začarani krug“ (circulus vitiosus) u patofiziologiji srčane insuficijencije. Prekid ovog začaranog kruga je najvažniji za uspešno lečenje ovog oboljenja [8, 9].

Drugu, veoma značajnu grupu čine bolesnici sa miokardnom disfunkcijom i očuvanom ejekcionom frakcijom leve komore koji mogu imati simptome, ali je ejekciona frakcija leve komore između 40-45%. Oni imaju drugačiji epidemiološki i etiološki profil, stariji su, gojazni i češće su ženskog pola. Ređe imaju ishemijsku bolest srca a češće tip 2 dijabetesa (T2D), arterijsku hipertenziju i atrijalnu fibrilaciju. Najčešće nemaju dilataciju leve komore već samo povećanu debljinu njenih zidova i uvećanje leve pretkomore [10,11].

Smanjenje kontraktilne snage miokarda dovodi do pogoršanja simptoma bolesti, što utiče na smanjenje kvaliteta života i pad funkcionalnih sposobnosti bolesnika. Životni vek ovih bolesnika može biti skraćen i oni najčešće umiru usled značajnog slabljenja rada srca i malignih poremećaja ritma. Za održavanje funkcije leve komore od značaja je

sinhronizovani rad obe srčane komore kao i rad pretkomora, pa pojava atrijalne fibrilacije ili poremećaja sprovođenja (blok leve grane Hisovog snopa) mogu da dovedu do akutne dekompenzacije ovih bolesnika.

1.2. Etiologija miokardne disfunkcije

Različiti poremećaji u strukturi, mehaničkoj funkciji ili električnoj aktivnosti srca mogu da dovedu do miokardne disfunkcije. Utvrđivanje srčanog oboljenja koje uzrokuje miokardnu disfunkciju zauzima ključno mesto u prevenciji i lečenju. Dodatni precipitirajući faktori koji dovode do ispoljavanja ili pogoršavanja miokardne disfunkcije mogu biti ishemijski, metabolički, imunološki, inflamatorni, infektivni, endokrinološki i neoplastični. Oni variraju u zavisnosti od geografskog područja i menjali su se tokom razvoja civilizacije.

U razvijenim zemljama Zapada, disfunkcija leve komore je najčešće izazvana ishemijskim oboljenjem srca. Angina pektoris, bez preležanog transmuralnog infarkta miokarda može biti uzrok ovog oboljenja. Duže trajanje anginoznog sindroma češće izaziva poremećaj funkcije leve komore. Preležan transmuralni infarkt miokarda je najčešći i najozbiljniji uzrok disfunkcije leve komore. Prognoza je utoliko gora ukoliko je veći deo miokarda zahvaćen nekrotičnim i fibroznom procesom. Ukoliko postoji hibernisani miokard (stanje u kome hronično smanjena perfuzija dovodi do reverzibilne hipokinezije miokarda), moguće je kasnije poboljšanje funkcije tog dela miokarda. Postavljanje dijagnoze miokardne disfunkcije uvek zahteva isključivanje ishemičnog oboljenja srca kao etiološkog faktora.

Idiopatska dilataciona kardiomiopatija je jedan od čestih etioloških faktora u nastanku sistolne disfunkcije leve komore. Smatra se da svi bolesnici imaju miokardnu disfunkciju, a da se kod 15-20% bolesnika razvija srčana insuficijencija [2, 8, 12]. Osnovne karakteristike bolesti su iznenadni početak i neuobičajeno rano životno doba. Smatra se

da oko polovine bolesnika na listama za transplantaciju srca pripada ovoj etiološkoj grupi. Kao mogući uzroci bolesti navode se hereditet, prethodna virusna infekcija, neumereno konzumiranje alkohola i hemioterapija.

Inflamatorne bolesti srčanog mišića se u poslednje dve decenije često navode kao značajan uzrok miokardne disfunkcije. Sve veća izloženost virusima, pa i kardiotropnim je dovela do povećane prevalencije miokarditisa u opštoj populaciji. Oboljenje je najčešće oligo- ili asimptomatično a bolesnik se javlja lekaru tek kada se jave znaci izražene miokardne disfunkcije. Kod značajnog broja bolesnika sa asimptomatskom disfunkciom leve komore etiološki faktor su inflamatorne bolesti srčanog mišića.

Stecene i urođene srčane mane mogu takođe biti uzrok miokardne disfunkcije. Ovi bolesnici najčešće znaju da boluju od srčanog oboljenja i/ili su ranije bili lečeni. Bolesti srčanih zalistaka, kao posledica reumatske groznice su danas znatno ređi uzrok miokardne disfunkcije u razvijenim zemljama sveta, dok je broj degenerativnih bolesti srčanih zalistaka u porastu (aortna stenoza i ishemična mitralna insuficijencija). Pouzdana ehokardiografska dijagnostika omogućava ranu i preciznu dijagnozu.

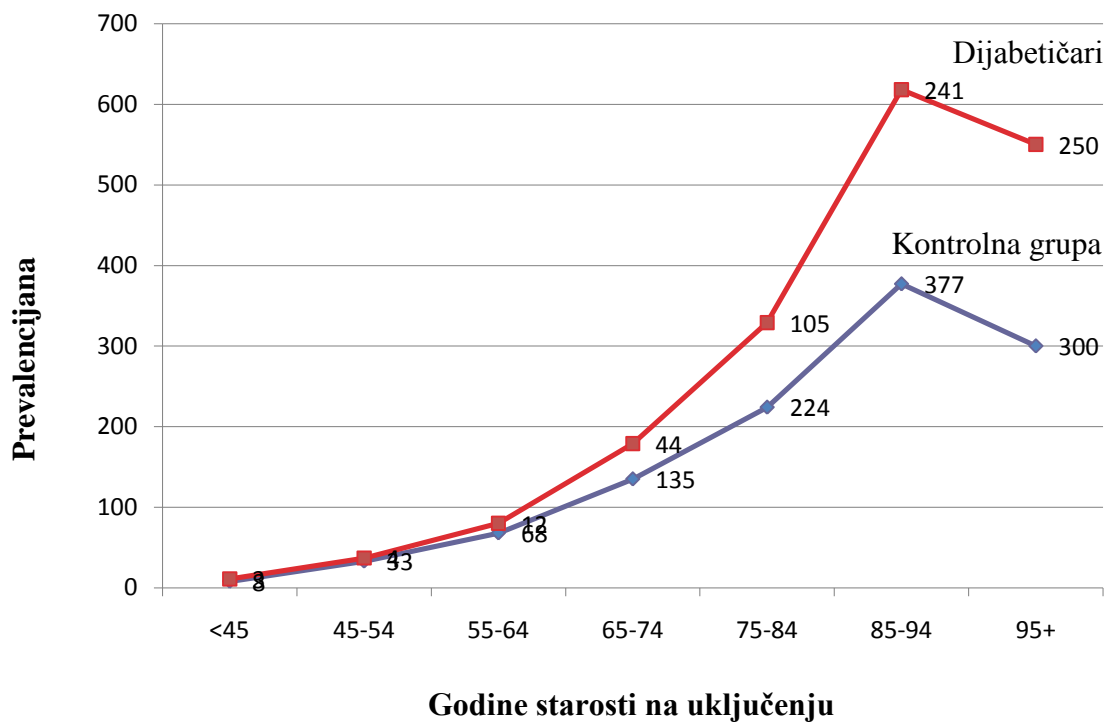
Bolesnici sa tipom 2 dijabetesa (T2D) češće obolevaju od miokardne disfunkcije od osoba sa normalnom glikoregulacijom. Kod ovih bolesnika arterijska hipertenzija i hiperlipoproteinemija su česte, a koronarna ateroskleroza se brže razvija i ima teži oblik. Poremećena glikoregulacija povećava rizik za nastanak miokardne disfunkcije kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda, a smatra se da je T2D češće udružen sa fibrozom miokarda i dijastolnom disfunkcijom leve komore (DDLK). T2D izaziva autonomnu disfunkciju i pogoršava bubrežnu, plućnu i endotelnu funkciju, a time i funkciju leve komore [9,13]. Smatra se da prva lezija koju T2D ispoljava na kardiovaskularnom sistemu mogu da budu promene na miokardu, koje se klinički ispoljavaju kao dijabetična kardiomiopatija [14].

Arterijska hipertenzija je kod velikog broja bolesnika u osnovi nastanka miokardne disfunkcije, češće kod žena nego kod muškaraca. Najčešće postoji nekoliko udruženih faktora rizika (arterijska hipertenzija, poremećen metabolizam glikoze, hiperlipoproteinemija, gojaznost, pušenje i fizička neaktivnost) koji dovode do aterosklerotičnog oboljenja koronarnih arterija, sa ili bez preležanog infarkta miokarda. Disfunkcija leve komore je teža ukoliko postoji predhodni infarkt miokarda. Stalno povećanje naknadnog opterećenja miokarda izazvano hipertenzijom, dovodi do hipertrofije, a kasnije i do dilatacije leve komore i srčane insuficijencije[15, 16].

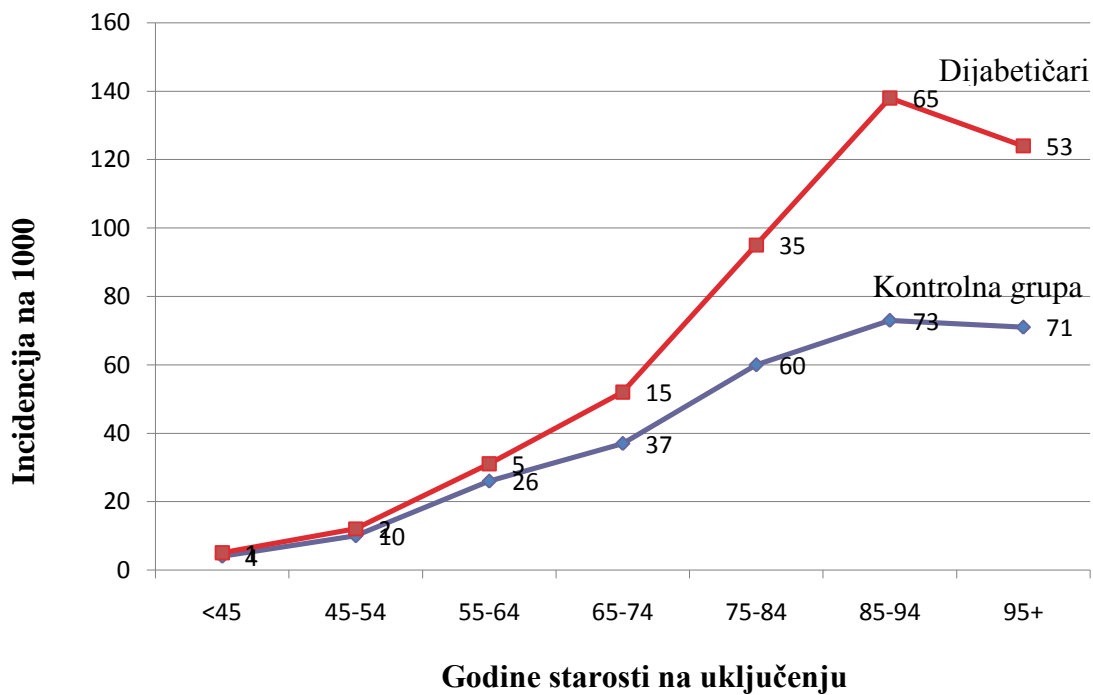
Prekomorska fibrilacija može da direktno prouzrokuje miokardnu disfunkciju zbog nedostatka prekomorskog doprinosa srčanom ciklusu, kao i zbog smanjenja dijastolnog punjenja nastalog usled tahikardije [17, 18]. Ako duže traje, atrijalna fibrilacija može da dovede do tahikardiomiopatije. Miokardna disfunkcija povećava rizik za pojavu prekomorske fibrilacije, koji raste sa njenom težinom.

1.3. Dijabetes kao jedan od glavnih uzroka miokardne disfunkcije

Smatra se da je T2D nezavisan faktor rizika za nastanak miokardne disfunkcije. a kao najznačajniji posebni faktori rizika navode se loša glikoregulacija i povećan indeks telesne mase [19, 20, 21, 22]. Povećanje indeksa telesne mase za 2,5 puta povećava rizik za nastanak miokardne disfunkcije za 12%. Prevalencija i godišnja incidencija srčane insuficijencije je znatno veća kod bolesnika sa T2D, nego kod onih sa normalnom glikoregulacijom [22] (Slika 1 i 2).



Slika 1. Prevalencija srčane insuficijencije kod bolesnika sa i bez dijabetesa [22]



Slika 2. Incidenција srčane insuficijencije kod bolesnika sa i bez dijabetesa [22]

Prevalencija poremećaja glikemije našte, insulinske rezistencije i hiperinsulinemije bez klinički ispoljenog dijabetesa je znatno veća kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom nego kod zdravih [23, 24]. Ova stanja predstavljaju značajan faktor rizika za nastanak miokardne disfunkcije, nezavisno od dijabetesa i drugih faktora rizika [25, 26]. To je potvrđeno i u studiji RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies Or Left Ventricular Dysfunction) u kojoj je ispitivana glikemija našte i koncentracija insulina kod 663 bolesnika sa srčanom insuficijencijom NYHA funkcionalne klase II-IV[24]. U ovoj studiji je kod 27% bolesnika ranije dijagnostikovano T2D, kod 11% je utvrđen novootkriveni T2D, 12% je imalo poremećaj glikemije našte, dok su 34% imali hiperinsulinemiju i insulinsku rezistenciju. Bolesnici sa slabijom tolerancijom napora i ozbiljnijim simptomima srčane insuficijencije su imali izraženiji poremećaj glikemije našte, insulinsku rezistenciju i hiperinsulinemiju. Utvrđeno je da je insulinska rezistencija, bez ispoljenog T2D, kod bolesnika sa valvularnim manama bila negativan prognostički faktor za razvoj miokardne disfunkcije [23].

Uzrok visoke učestalosti insulinske rezistencije kod bolesnika sa miokardnom disfunkcijom nije u potpunosti razjašnjen, ali je verovatno multifaktorijalan [27]. Moguća etiološka objašnjenja su da je insulinska rezistencija kod ovih bolesnika izazvana simpatičkom hiperaktivnošću [28], fizičkom neaktivnošću, endotelnom disfunkcijom, gubitkom mišićne mase, kao i uticajem citokina kao što su TNF α i leptin na perifernu insulinsku senzitivnost. Kod ovih bolesnika postoji izražena stalna aktivacija simpatičkog nervnog sistema, koja može da izazove i/ili pogorša insulinsku rezistenciju [28]. Takođe su utvrđene povećane koncentracije noradrenalina, koje stimulacijom beta receptora, dovode do povećane lipolize i veće koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi [29]. Ovo dovodi do smanjenog transporta i iskorišćavanja glukoze u skeletnim mišićima [30], stimuliše hepaticnu glikoneogenezu [31], što pogoršava hiperglikemiju. Takođe, visoke koncentracije adrenalina i noradrenalina inhibiraju sekreciju insulina u pankreasu [32].

Bolesnici sa uznapredovalom miokardnom disfunkcijom (NYHA funkcionalna klasa III i IV) imaju veći rizik od nastanka T2D od onih sa blažim oblicima ovog sindroma. U studiji Bezafibrat infarction prevention study [33], u koju je bilo uključeno 630 bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom, utvrđeno je da je NYHA funkcionalna klasa III bila nezavistan faktor rizika za nastanak T2D, što se nije odnosilo na NYHA klasu II. U longitudinalnoj studiji Vermes-a i saradnika [34] u koju je uključeno 1339 bolesnika, srčana insuficijencija NYHA klase III i IV je bila nezavistan prediktor razvoja T2D.

Bolesnici sa T2D su bili znatno češće hospitalizovani zbog miokardne disfunkcije u poređenju sa bolesnicima bez T2D. U studiji Iribarren-a i saradnika [21] u koju je bilo uključeno 48000 bolesnika sa T2D, utvrđeno je da su oni sa HbA1c većim od 7% bili znatno češće hospitalizovani (9,2 na 1000 bolesnik-godina) od onih sa HbA1c manjim od 7% (4,5 na 1000 bolesnik-godina). U studiji DIABHYCAR (The non-insulin-dependent DIaBetes, HYpertension, microalbuminuria or proteinuria, CARDiovascular Events, and ramipril) [35] bolesnici sa T2D i albuminurijom su imali sličnu incidenciju hospitalizacije zbog miokardne disfunkcije (10 na 1000 bolesnik-godina). Dokazano je da je albuminurija bila nezavistan prediktor prve hospitalizacije kod bolesnika sa T2D i arterijskom hipertenzijom, bez preležanog infarkta miokarda ili predhodne srčane insuficijencije[35]. Hospitalizacija je bila još česća kod bolesnika koji boluju od T2D i disfunkcije leve komore. U studijama BEST (Beta-blocker Evaluation in Survival Trial)i RESOLVD dokazano je da je T2D bio nezavisni prediktor hospitalizacije zbog miokardne disfunkcije [24,36].

Nekoliko epidemioloških studija je potvrdilo da se T2D može smatrati nezavisnim prediktorom mortaliteta kod bolesnika sa izraženom miokardnom disfunkcijom [37]. Studija sprovedena u Holandiji [37] je ukazala da je T2D bio nezavisan prediktor mortaliteta kod ovih bolesnika, bez obzira na pol. Ove podatke je potvrdila studija Croft-a i saradnika [38] na 170239 bolesnika bele i crne rase, koji su bili osiguranici Medicare sistema. U kliničkim studijama sprovedenim kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore, oni sa T2D su imali značajno veći mortalitet od bolesnika bez T2D [39, 40]. U studijama

SOLVD, BEST i DIG (The effect of DIGoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure) pokazano je da je T2D bio nezavisni faktor rizika za mortalitet kod bolesnika sa poodmaklom miokardnom disfunkcijom, što se pripisuje visokom mortalitetu od ishemijske bolesti srca. Međutim, rezultati studija DIAMOND-CHF (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide) i CHARM su ukazali da je T2D bio nezavistan prediktor mortaliteta bez obzira na etiologiju miokardne disfunkcije. U CHARM studiji bolesnici sa disfunkcijom leve komore i T2D, koji su lečeni insulinom, su imali za 80% veći rizik od smrti u poređenju sa onim bez T2D. Bolesnici sa teškom miokardnom disfunkcijom i dijabetesom koji nisu lečeni insulinom su imali 50% veći rizik od nastanka smrtnog ishoda u poređenju sa onim bez dijabetesa [41, 42].

Analizom podgrupa u Framingamskoj studiji ukazano je da T2D može biti prediktor mortaliteta kod žena ali ne i kod muškaraca sa izraženom miokardnom disfunkcijom. Jedina klinička studija koja je ispitivala distribuciju mortaliteta bolesnika sa T2D po polu, DIAMOND-CHF, nije pokazala ovakvu razliku, jer je mortalitet kod žena bio 1,7, dok je kod muškaraca iznosio 1,4. Studija Eshaghian-a i saradnika [42] je ispitivala značaj HbA1c u preživljavanju bolesnika sa teškim oblicima miokardne disfunkcije. Utvrđeno je da su bolesnici sa vrednostima HbA1c manjim od 7% imali veću smrtnost, što se može pripisati razvoju kaheksije kod poodmakle slabosti leve komore.

Bolesnici sa T2D kod kojih se razvije disfunkcija leve komore imaju znatno veći mortalitet kao što je pokazano u studiji DIABHYCAR [35]. U ovom istraživanju mortalitet ovih bolesnika je iznosio 36,4% u odnosu na samo 3,2% kod onih sa miokardnom disfunkcijom. Bertoni i saradnici [43] su utvrdili da je petogodišnje preživljavanje bolesnika starijih od 65 godina sa T2D i slabošću leve komore iznosilo 80% u odnosu na 12,5% kod onih koji su imali samo miokardnu disfunkciju.

1.4. Arterijska hipertenzija: vodeći uzrok miokardne disfunkcije

Prevalencija arterijske hipertenzije u opštoj populaciji iznosi 30-40% i raste sa godinama starosti. Postoje znatne regionalne razlike u vrednostima krvnog pritiska, ali nije utvrđena generalna tendencija porasta krvnog pritiska u poslednjih deset godina. Zbog uticaja raznih faktora rizika na klinički tok arterijske hipertenzije teško je odrediti njenu prevalenciju u različitim zemaljama, pa se kao surogat koristi prevalencija cerebrovaskularnog insulta, kao indirektni pokazatelj učestalosti hipertenzije. Prevalencija cerebrovaskularnog insulta u razvijenim zemljama zapadne Evrope se smanjuje, dok se u zemljama istočne Evrope povećava pa se može se smatrati da sličan trend postoji i za arterijsku hipertenziju.

Povišen krvni pritisak je nezavistan faktor rizika za razvoj različitih kardiovaskularnih komplikacija (cerebrovaskularni insult, infarkt miokarda, iznenadna srčana smrt, disfunkcija leve komore, periferna vaskularna bolest i bubrežna insuficijencija). Odnos visine krvnog pritiska i disfunkcije leve komore nije u potpunosti razjašnjen jer se ona može javiti i na relativno niskim vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Sistolni krvni pritisak je bolji prediktor nastajanja kardiovaskularnih komplikacija nego dijastolni krvni pritisak, kod bolesnika starijih od 50 godina, što ne važi za disfunkciju leve komore. Kod bolesnika starijih od 75 godina i kod bolesnika sa izolovanom sistolnom hipertenzijom indeks puls-pritisak (razlika između sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska) najbolje predviđa razvoj kardiovaskularnih komplikacija. U ovakvim procenama od posebne su važnosti dvadesetčetvoročasovno merenje krvnog pritiska i merenje krvnog pritiska u kućnim uslovima.

Lečenje arterijske hipertenzije je deo pristupa regulisanju ukupnog kardiovaskularnog rizika svakog bolesnika. Kardiovaskularne komplikacije kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom su znatno češće ukoliko postoje i drugi faktori rizika što se posebno odnosi na T2D i metabolički sindrom.

U kliničkoj medicini udruženost arterijske hipertenzije i miokardne disfunkcije je veoma česta i ima veliki dijagnostički i prognostički značaj. Osnovna klinička karakteristika miokardne disfunkcije u arterijskoj hipertenziji je njena neupadljivost i postepena progresija u toku dugog vremenskog perioda. Odnos težine hipertenzije i razvoja disfunkcije leve komore nije dovoljno ispitan i zavisi od niza faktora. Značaj ovog problema proizilazi ne samo iz kompleksnosti njegove patofiziologije već i od svakodnevnih dilema o najefikasnijem lečenju ovih bolesnika.

Dva najčešća uzroka disfunkcije leve komore, T2D i ishemijska bolest srca su znatno češći kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. Prevalencija arterijske hipertenzije je skoro dva puta veća kod bolesnika koji imaju T2D nego kod zdravih. Meta analiza koja je uključila 447.064 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i T2D je pokazala da je učestalost fatalnog infarkta miokarda bila 5,4% kod onih sa T2D u poređenju sa 1,6% kod onih koji su bolovali samo od arterijske hipertenzije [33].

1.5. Patofiziologija miokardne disfunkcije u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji

Miokardna disfunkcija u T2D je posledica poremećaja na molekularnom i humoralnom nivou. U molekularne mehanizme se ubrajaju poremećena homeostaza kalcijuma, ushodna regulacija sistema renin-angiotezin, povećan oksidativni stres i mitohondrijalna disfunkcija. U humoralne mehanizme spadaju poremećaj metabolizma slobodnih masnih kiselina, povećana apoptoza, fibroza i nekroza u miokardu, poremećen metabolizam bakra, autonomna neuropatija, poremećaj matičnih ćelija, mikrovaskularna oboljenja i endotelna disfunkcija.

Teorijski, veliki broj uzroka može da utiče na nastajanje miokardne disfunkcije kod bolesnika sa T2D. U eksperimentalnim uslovima hiperglikemija smanjuje stvaranje azot monoksida u endotelu zečje aorte, povećava stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala u gajenim endotelnim ćelijama i stimuliše stvaranje ekstracelularnog matriksa i zadebljanje

bazalne membrane u humanim endotelnim ćelijama [44, 45, 46]. Obe bolesti imaju slične faktore rizika (arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, pušenje, gojaznost). Endotelna disfunkcija se javlja kako u T2D tako i u srčanoj insuficijenciji [47]. Kod bolesnika sa T2D postoji smanjena elastičnost arterijskog zida [48], kao i povećan odnos puls-pritiskak, koji se smatra pouzdanim prediktorom kardiovaskularnog rizika u ovoj bolesti. Smanjena elastičnost arterijskog zida takođe dovodi do povećanja naknadnog opterećenja miokarda i smanjenja koronarnog protoka, što može da doprinese razvoju srčane insuficijencije.

Direktan metabolički uticaj T2D na miokard može da dovede do DDLK, od kojih za neke mehanizme postoje klinički, a za većinu samo eksperimentalni dokazi. Hiperinsulinemijase smatra jednim od glavnih razloga za nastanak disfunkcije leve komore. U eksperimentima na miševima insulin stimuliše povećanje mase miokarda [49]. U kliničkim uslovima hiperinsulinemija bi mogla da bude uzrok nastajanja hipertrofije miokarda. Znatno broj eksperimentalnih studija ukazuje da završni produkti glikozilacije (Advanced Glycosylation End products, AGEs) deluju depresivno na funkciju miokarda. Kada postoji hiperglikemija, glukoza u neenzimskoj reakciji sa proteinima stvara završne produkte glikozilacije [50], koji imaju mnogobrojne štetne efekte na miokard. Stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala, koji su indikator povećanog oksidativnog stresa, takođe može da dovede do ozbiljnih poremećaja funkcije miokarda. Hiperglikemija izaziva oksidativni stres koji dovodi do apoptoze u miokardu kod pacova obolelih od T2D [51]. Povećan oksidativni stres je dokazan u miokardu bolesnika sa disfunkcijom leve komore [52] i miokardu dijabetičara [53].

Toksično delovanje slobodnih masnih kiselina, kao odraz poremećenog miokardnog metabolizma kod bolesnika sa T2D, značajno doprinosi nastajanju DDLK. U ovim uslovima, zbog insulinske rezistencije, snabdevanje miokarda energijom više zavisi od slobodnih masnih kiselina nego od glukoze. Količina glukoze za stvaranje energije je značajno manja i iznosi samo oko 10% a miokardno preuzimanje glukoze je smanjeno. Zbog povećanog korišćenja i oksidacije slobodnih masnih kiselina u T2D dolazi do

povećanja njihove koncentracije u plazmi [54]. Korišćenje slobodnih masnih kiselina kao izvora miokardne energije zahteva veću potrošnju kiseonika. Uzroci povećane koncentracije slobodnih masnih kiselina kod ovih bolesnika su povećan simpatički tonus, insulinska rezistencija i lipoliza usled nedostatka insulina [55, 56]. Poznato je da intracelularna akumulacija slobodnih masnih kiselina i njegovih metabolita može izazvati DDLK[57].

Kod bolesnika sa T2D postoji povećan rizik od smanjenog koronarnog protoka, kao i poremećena reakcija koronarnih arterija na miokardnu ishemiju koji mogu da smanje kontraktilnost [58, 59]

Homeostaza kalcijuma i drugih jona je poremećena u kardiomiocitima dijabetičara [60]. Poremećen metabolizam kalcijuma remeti srčanu funkciju kod bolesnika sa T2D na više načina: smanjenjem aktivnosti ATP-aze [61], smanjenjem kapaciteta sarkoplazmatskog retikuluma da preuzme kalcijum i smanjenjem aktivnosti drugih celularnih pumpi, kao što su natrijum-kalcijumova i sarkolemalna kalcijumska ATP-aza [62, 63].

Mikrovaskularni procesi u T2D se najbolje ispituju na retini, ali nije poznato da li i kako mikrovaskularne promene na očnom dnu i u miokardu koreliraju. U studiji Atherosclerosis risk in Community, učestovalo je 15.792 bolesnika, starih između 45-64 godine, od kojih je kod 11.612 urađena retinalna fotografija. Incidencija srčane insuficijencije je u periodu od 6,2 godine iznosila 5,4%. Rezultati su pokazali da je 40 % bolesnika sa srčanom insuficijencijom imalo T2D, u odnosu na samo 13% onih bez srčane insuficijencije. Zaključeno je da je retinopatija bila u nezavisnom odnosu sa pojavom srčane insuficijencije sa relativnim rizikom od 1,96.

Autonomna neuropatija u T2D dovodi do promena u simpatičkoj inervaciji i izaziva poremećen vazodilatatorni odgovor koronarnih arterija na simpatičku stimulaciju. Dolazi takođe do poremećaja ekspresije adrenergičkih receptora kao i do poremećaja nivoa

kateholamina u miokardu. Ukoliko je glikoregulacija lošija, stepen miokardne simpatičke denervacije je veći [64].

Arterijska hipertenzija predstavlja jedan od najčešćih uzroka DDLK u kliničkoj praksi. DDLK se smatra početnom lezijom u nastajanju i razvoju hipertenzivnog oboljenja srca i ima negativan prognostički značaj [65]. Promene na srcu kao posledica arterijske hipertenzije su hipertrofija leve komore, DDLK, fibroza i ishemija miokarda, apoptoza miocita, endotelna disfunkcija i povećana krutost arterija. Skup ovih kardiovaskularnih poremećaja formira začarani krug progresije arterijske hipertenzije koji dovodi do srčane insuficijencije a čiji prekid je osnovni cilj lečenja [66].

Jedan od glavnih faktora u nastajanju disfunkcije miokarda u arterijskoj hipertenziji su njena težina, trajanje i brzina nastanka [67]. U ranoj fazi, bolesnici imaju hipertrofiju leve komore, visok sistolni krvni pritisak i perifernu vaskularnu rezistenciju [68]. Vrednosti ambulatornog krvnog pritiska su znatno veće u poređenju sa merenjem krvnog pritiska u ordinaciji [69].

Klasična teorija delovanja visokog krvnog pritiska na miokard podrazumeva hipertrofiju leve komore kao reakciju na opterećenje pritiskom. Smatralo se da je ovo zaštitni mehanizam održavanja energetskog potencijala miokarda i očuvanja funkcije leve komore [70]. Novija saznanja su utvrdila da hipertrofija leve komore dovodi do smanjene funkcije miokarda i poremećaja kontraktilnosti. Ovi procesi su izraženi u levoj i desnoj komori i u levoj pretkomori [71].

Osnovni uzrok miokardne disfunkcije u arterijskoj hipertenziji je hipertrofija kardiomiocita koja dovodi do zadebljanja zida i povećanja mase leve komore. Na povećani stres zida leve komore, koji dovodi do hipertrofije miokarda, pored hemodinamskih utiču i biohumoralni uticaji. Jedan od glavnih regulatora mase leve komore je gen osteoglicin, koji modifikuje hipertrofični odgovor na hemodinamske faktore. Hipertrofija kardiomiocita nastaje zbog stimulacije različitih intraćelijskih

signalnih puteva koji aktiviraju ekspresiju gena i povećavaju sintezu, stabilnost i sadržaj proteina što dovodi do povećanja sarkomera i veličine kardiomiocita [72]. Hipertrofija je adaptivan proces, ali u poodmaklim fazama izaziva smanjenu energetske efikasnosti miocita, poremećaj u kontraktilnosti, kao i smetnje u funkcionisanju membrane, citoskeleta i autokrinih funkcija, što izaziva miokardnu disfunkciju [73].

DDLK kod ovih bolesnika nastaje i zbog povećane apoptoze kardiomiocita, intersticijalne i perivaskularne fibroze i mikrocirkulatornih lezija [71]. Najznačajniju ulogu u progresiji DDLK u arterijskoj hipertenziji ima apoptoza kardiomiocita, koja smanjuje njihov broj, vitalnost i funkcionalnu sposobnost. Biološki mehanizmi koje apoptoza aktivira (kaspaza 3 i citohrom C) inhibiraju i pogoršavaju funkciju vitalnih kardiomiocita. Važan faktor u ovom procesu je i miokardna fibroza koja nastaje zbog nagomilavanja kolagena tipa I i tipa III u intersticijumu, oko intramuralnih koronarnih arterija i arteriola. Fibroza ima niz negativnih efekata na funkciju miokarda: smanjuje kontraktilnost, remeti dijastolnu funkciju, deluje aritmogeno, remeti sprovodljivost i smanjuje koronarnu rezervu protoka [74].

Hipertrofiju leve komore prate strukturalne lezije u malim intramiokardnim krvnim sudovima [75] koje nastaju zbog hiperplazije i/ili hipertrofije glatkih mišićnih vlakana medije. Ovo izaziva povećanje odnosa intima-medija, suženje lumena krvnog suda i smanjenje protoka [76].

Veoma značajan faktor u pogoršanju DDLK u arterijskoj hipertenziji je endotelna disfunkcija i povećana krutost arterija. Endotelna disfunkcija je dokazana i u ranim fazama hipertenzije, jer je pokazano je da više od 60% bolesnika imaju poremećen vazodilatatorni odgovor malih arterija. Smanjena količina azot monoksida je jedna od osnovnih karakteristika endotelne disfunkcije. Ona je vezana za povećan oksidativni stres i veće stvaranje slobodnih radikala što je glavni rizik za rani mortalitet kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom [77].

Povećana krutost arterija je povezana sa remodelovanjem arterijskog korita, posebno arteriola. Ona nastaje zbog proliferacije glatkih mišića medije i ekstracelularnog matriksa zbog neravnoteže kolagena i elastina u vaskularnom zidu. Povećano stvaranje kolagena i inflamatorna reakcija dovodi do povećanja vaskularnog tonusa i vazokonstrikcije. Ovi procesi su pogoršani povećanim koncentracijama angiotenzina II, aldosterona i endotelina. Povećana krutost arterija dovodi do povećanja amplitude centralnog aortnog pritiska što povećava naknadno opterećenje srca i indeks puls-pritisk [76].

1.6. Miokardna disfunkcija u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji: definisanje grupa visokog rizika

Poslednjih decenija se registruje značajno smanjenje smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u razvijenim zemljama, što je najviše posledica pravilne prevencije i kontrolisanja faktora rizika, posebno uspešnijeg lečenja akutnog infarkta miokarda. Nasuprot tome, incidencija i mortalitet bolesnika sa T2D pokazuju trend porasta [78]. Rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti je dva puta veći kod ljudi koji boluju od T2D. Utvrđeno je da se početni poremećaji glikoregulacije (poremećaj glikemije našte i poremećaj tolerancije glukoze) mogu efikasno sprečiti promenom načina života [7, 78]. Ostaje otvoreno pitanje da li bolja prevencija može usporiti ili zaustaviti nastanak kardiovaskularnih bolesti kod ovih bolesnika.

Epidemiološke studije su pokazale da su najznačajniji faktori rizika za nastanak DDLK bili poremećaj glikoregulacije, arterijska hipertenzija, dislipidemija i loše životne navike (ishrana bogata zasićenim mastima i ugljenim hidratima, fizička neaktivnost, prekomerna telesna težina/abdominalna gojaznost i pušenje). Pozitivna porodična anamneza i podaci o kardiovaskularnim događajima u mlađem životnom dobu kod bliskih srodnika, imaju veliki značaj u proceni kardiovaskularnog rizika.

Rezultati EUROASPIRE II studije (EUROpean Action on Secondary Prevention through intervention to Reduce Events) ukazuju da je 29% bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima imalo T2D, dok je kod još 23% utvrđen poremećaj glikoregulacije [80]. Detaljna analiza EUROASPIRE I studije je ukazala da je, pored pušenja, T2D bio najvažniji faktor rizika za ukupnu i kardiovaskularnu smrtnost kod ovih bolesnika [81]. Zbog učestalosti i ozbiljnosti oboljenja definisano je nekoliko modela koje omogućavaju izračunavanje rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod dijabetičara koji do tada nisu imali kardiovaskularne događaje. Prvi ovakav upitnik, Framingamski skor rizika, je nastao 1967. godine i uključivao je tada poznate faktore rizika. Noviji upitnik, nastao na osnovu velike evropske DECODE studije uključuje poremećaj tolerancije glukoze i poremećaj glikemije naše kao nezavisnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja [82]. Saaristo i saradnici [83] su definisali jednostavan skor za određivanje kardiovaskularnog rizika zasnovan na pristupačnim parametrima, koji se može primenjivati u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ovaj skor je razvijen iz finske verzije tabela za određivanje rizika za nastanak T2D (FINDRISC), kojim se predviđa desetogodišnji rizik njegovog nastanka sa preciznošću od 75%, ali i tačna mogućnost pojave poremećaja glikoregulacije i asimptomatskih formi T2D [84]. Takođe, na osnovu njega se može proceniti mogućnost nastanka infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta, što omogućava istovremenu prevenciju T2D i njegovih kardiovaskularnih komplikacija [85].

Procena rizika za nastajanje kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom je nepouzdana na osnovu jednokratnog merenja krvnog pritiska (veći od 140/90 mmHg). Kako vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska imaju unimodalnu distribuciju ovaj nedostatak još više dolazi do izražaja.

Opšte je prihvaćeno da je određivanje ukupnog kardiovaskularnog rizika najpozdanije u prevenciji i lečenju nastajanja kardiovaskularnih događaja. Samo mali broj bolesnika ima povišen krvni pritisak kao jedini faktor rizika, dok ih većina ima nekoliko. Uzimajući u obzir činjenicu da se prisutni kardiovaskularni faktori rizika množe (ne sabiraju) jasno je da ovi bolesnici imaju utoliko veći rizik ukoliko imaju više faktora rizika. Lečenje ovih

bolesnika podrazumeva lečenje svakog pojedinačnog faktora rizika. Takođe, kod bolesnika visokog rizika se krvni pritisak znatno teže reguliše i najčešće zahteva kombinaciju više antihipertenzivnih lekova. Smatra se da je holistički pristup ovim bolesnicima koji podrazumeva ukupno lečenje kardiovaskularnog rizika ali i sniženje krvnog pritiska najbolji način da se postignu terapijski ciljevi.

Utvrđivanje ukupnog kardiovaskularnog rizika je od posebne važnosti kod sledećih grupa visoko rizičnih bolesnika: bolesnici sa pozitivnom porodičnom anamnezom, oni sa T2D, ishemijskom bolešću srca i bubrežnom insuficijencijom.

Bolesnici sa nekoliko faktora rizika se mogu podeliti u grupe sa niskim, umerenim, visokim ili veoma visokim kardiovaskularnim rizikom. Postoji nekoliko kompjuterskih metoda za utvrđivanje ukupnog kardiovaskularnog rizika kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. The Systematic Coronary Risk Evaluation Model (SCORE) je razvijen na osnovu ispitivanja velikih evropskih populacija i predviđa rizik mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (ne samo ishemičnog oboljenja srca) u periodu od deset godina, na osnovu godina, pola, pušenja, ukupnog holesterola i sistolnog krvnog pritiska. Tabele SCORE-a se mogu prilagoditi različitim zemljama i često se upotrebljava. Takođe, za procenu ukupnog kardiovaskularnog rizika razvijena su dva upitnika, jedan za zemlje visokog a drugi za zemlje niskog rizika. Elektronska interaktivna verzija SCORE-a nazvana je Heart-Score i dopunjena je HDL holesterolom kao faktorom rizika. Upotreba pomenutih tabela olakšava procenu kardiovaskularnog rizika ali je treba koristiti i tumačiti uz ostale kliničke nalaze, od strane iskusnih kardiologa za individualnog bolesnika i u određenoj zemlji. Nedostatak pomenutih tabela je što terapijski pristup lečenju ukupnog kardiovaskularnog mortaliteta za određene faktore rizika i posebnu terapiju nije utvrđen. To se posebno odnosi na sledeće grupe bolesnika: bolesnike sa centralnom gojaznošću, one sa malom fizičkom aktivnošću, socijalno ugrožene i slabijeg materijalnog statusa. Takođe, ovi nedostaci su veoma izraženi i kod bolesnika koji pripadaju nacionalnim manjinama, koji imaju poremećaj glikemije našte i poremećenu toleranciju glukoze, sa povišenim vrednostima triglicerida, fibrinogena,

apolipoproteinom B, apolipoproteinom a, visoko senzitivnim C reaktivnim proteinom, kao i kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom rane kardiovaskularne smrti (pre 55. godine za muškarce i 65.godine za žene). Tabela SCORE pridaje veliku važnost godinama starosti pa može biti nepouzdana kod mlađih bolesnika sa više faktora rizika. Kod ovih bolesnika je važna klinička i morfološka procena starosti srca i krvnih sudova, da bi se preventivno primenila intenzivna terapija i sprečile komplikacije.

Od posebnog značaja kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom je da se utvrdi asimptomatsko oštećenje ciljnih organa, jer ukazuje na progresiju kardiovaskularnog kontinuuma što značajno povećava rizik neočekivanih kardiovaskularnih komplikacija. Smatra se da je rizik utoliko veći ukoliko su faktori rizika mnogobrojniji i jače izraženi. Precizna stratifikacija kardiovaskularnih faktora rizika kod različitih grupa bolesnika treba da bude zasnovana na sledećim elementima: visina krvnog pritiska, asimptomatsko oštećenje ciljnih organa, prisustvo T2D, simptomatska kardiovaskularna bolest i hronična bubrežna insuficijencija. U proceni kardiovaskularnog rizika uvek treba imati na umu da regionalna praksa i razvoj medicinske nauke i tehnologije ima odlučujući značaj. Ovo se posebno odnosi na utvrđivanje grupa visokog rizika, koja zahteva precizniju dijagnostiku i intenzivno lečenje. Od posebne je važnosti uticaj godina starosti na stratifikaciju bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. Stariji bolesnici mogu pripadati grupi visokog rizika, iako imaju manji broj dodatnih faktora rizika što ima terapijske implikacije. Takođe, pravilna procena bolesnika u srednjim godinama koji pripadaju grupi umerenog rizika je od neophodna jer njihova intenzivna terapija može imati veliki preventivni značaj.

2.0. CILJ

2.0. CILJ

Cilj ove studije bio je da se kod bolesnika sa T2D i/ili arterijskom hipertenzijom koji nemaju ishemijsku bolest srca utvrdi:

1. Prevalencija dijastolne i sistolne disfunkcije leve komore u opisane tri grupe bolesnika
2. Analiza uticaja pojedinačnih faktora rizika na nastanak dijastolne i sistolne disfunkcije leve komore (T2D i arterijska hipertenzija)
3. Analiza metaboličkih i kardiovaskularnih determinanti u ispitivanoj populaciji
4. Upoređivanje demografskih, ehokardiografskih, metaboličkih i terapijskih parametara između ispitivanih grupa
5. Prediktori nastanka sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore
6. Korelacije demografskih, biohemijskih, metaboličkih i ehokardiografskih parametara kod ispitivanih bolesnika

3.0. METODE I ISPITANICI

3.0. METODE I ISPITANICI

3.1. Selekcija bolesnika i protokol ispitivanja

3.1.1. Selekcija bolesnika

Aktuelna studija je rađena u periodu od oktobra 2007. do januara 2013. godine. U ovu studiju preseka prospektivno je prema sledećim kriterijumimabilo uključeno 247 bolesnika sa:1. T2D na terapiji oralnim antihiperglikemicima i/ili 2. arterijskom hipertenzijom. Bolesnici koji su imali srčanu insuficijenciju, valvularne bolesti srca, miokarditis ili malignitetnisu uključeni u ispitivanje.

Kako je ishemijska bolest srca bila isključujući kriterijum, posle ehokardiografskog stres testa je isključeno osam bolesnika. Preostalih 239 bolesnika sa T2D i/ili arterijskom hipertenzijom, bez ishemijske bolesti srca su bili podeljeni u tri grupe:

Grupu 1 je sačinjavao 101 bolesnik sa T2D, bez arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca.

Grupu 2 je činilo 62 bolesnika koji imaju arterijsku hipertenziju, a nemaju T2D ni ishemijsku bolest srca.

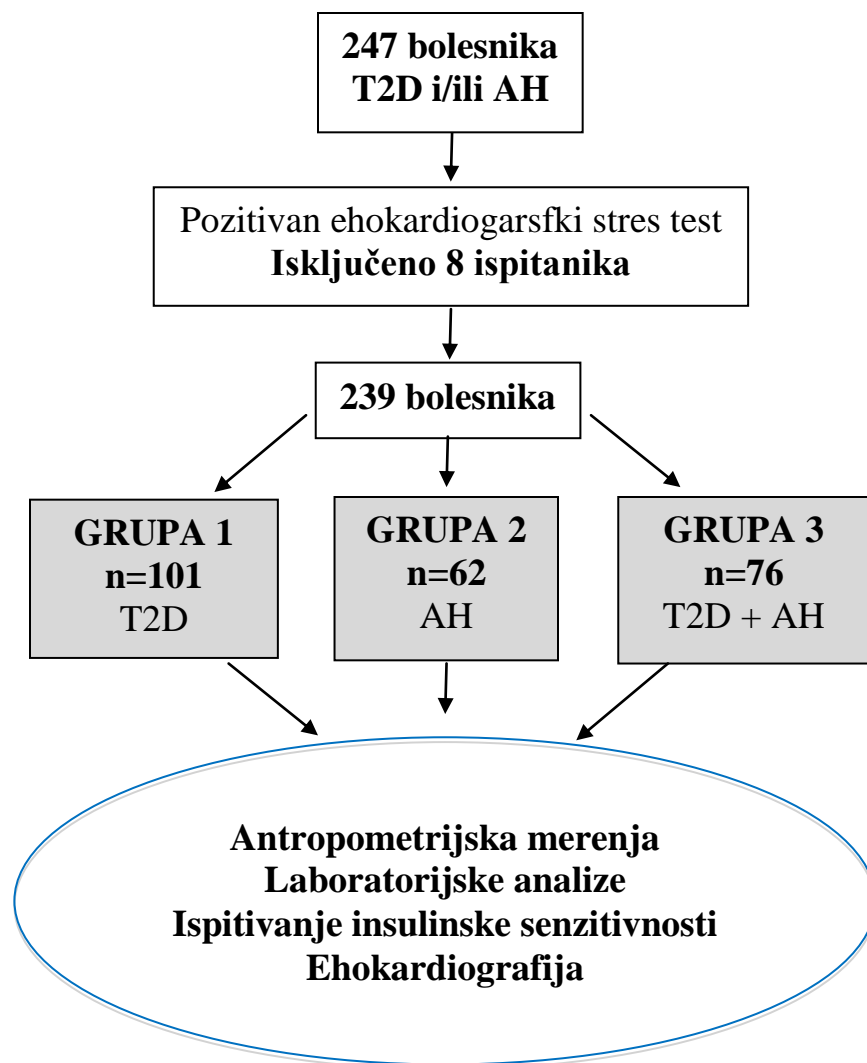
U Grupi 3 je uključeno 76 bolesnika sa T2D i arterijskom hipertenzijom, kod kojih je isključena ishemijska bolest srca.

Dijagnoza T2D je bila postavljena na osnovu jednog od navedena tri kriterijuma: dve uzastopno utvrđene koncentracije glukoze našte veće od 7 mmol/l, ili veće od 11,1 mmol/l dva sata posle unosa 75 g glukoze u testu oralne tolerancije glukoze ili nalaza HbA1c većeg od 6,5% [86]. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici koji su imali T2D najmanje godinu dana i čija je vrednost glukoze našte bila manja od 15 mmol/l, a HbA1c manji od 9,0%.

Postojanje arterijske hipertenzije je bilo utvrđeno prema kriterijumima JNC-7 (7th Report of Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure). Prema ovoj klasifikaciji, normalne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska su bile manje od 120/80 mmHg. Pod prehipertenzijom su smatrane vrednosti krvnog pritiska od 120-139/80-89 mmHg, a hipertenzijom veće od 140/90 mmHg [87]. Uključeni bolesnici imali su arterijsku hipertenziju duže od tri godine i vrednosti krvnog pritiska veće od 140/90 mmHg, na antihipertenzivnoj terapiji.

Bolesnici koji su bili uključeni u studiju su se lečili u beogradskim Domovima zdravlja, na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma i Klinici za kardiologiju Kliničkog Centra Srbije (KCS). Pre započinjanja ispitivanja svakom ispitaniku je detaljno bio objašnjen način izvođenja studije i dobijen je njegov informisani pristanak za učešće u ispitivanju u skladu sa Helsinškom Deklaracijom (revizija Edinburg 2000).

Selekcija ispitanika i protokol ispitivanja prikazani su na Shemi 1.



Shema 1. Selekcija ispitanika i kriterijumi za uključivanje u studiju

3.1.2. Protokol ispitivanja

U Centru za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju u dijabetesu Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS bolesnici su bili klinički pregledani, određeni su im antropometrijski parametri i uzeti uzorci krvi za određivanje rutinskih biohemijskih analiza i specifičnih biohemijskih parametara.

Uzimanje uzoraka krvi je bilo sprovedeno našte, nakon 12 časova gladovanja. Od rutinskih biohemijskih analiza bili su određene koncentracije glukoze, uree, kreatinina, glikoliziranog hemoglobina (HbA1c), ukupnog holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, apolipoproteina A1, apolipoproteina B, apolipoproteina A II, apolipoproteina E, lipoproteina (a) i slobodnih masnih kiseline. Takođe, bili su uzeti uzorci krvi za određivanje specifičnih biohemijskih parametara koji su bili zamrznuti za kasniju analizu [visoko senzitivni C reaktivni protein (hsCRP), homocistein, N terminalni fragment moždanog (B-tipa) natriuretskog peptida (NT-pro BNP), galektin 3, adiponektin, superoksid dizmutaza (SOD), glutation peroksidaza (GPx), cistatin C, insulin]. Posle izdvajanja, serum/plazma je bila zamrznuta i čuvana na temperaturi od -70°C do analize. Kasnije određivanje parametara iz zamrznutih uzoraka krvi za sve bolesnike bilo je sprovedeno istog dana. Laboratorijske analize su bile urađene u Centru za medicinsku biohemiju KCS.

Svim bolesnicima je bila određena insulinska senzitivnost metodom modela homeostaze, u kojoj se na osnovu bazalnih vrednosti glukoze i insulina u serumu izračunava parametar insulinske rezistencije HOMA-IR. Kod bolesnika sa dijabetesom, terapija peroralnim antihiperглиkemicima je bila obustavljena 48-72 sata pre testiranja insulinske senzitivnosti.

Na Klinici za kardiologiju KCS, bolesnicima su bili izmereni krvni pritisak, urađen elektrokardiogram i urađen ehokardiografski stres test. Takođe, urađen je detaljan ehokardiografski pregled sa tkivnim Dopler-om.

3.2. Metodologija ispitivanja

3.2.1. Metode upotrebljene za merenje antropometrijskih parametara

3.2.1.1. Određivanje telesne težine i visine

Merenje telesne težine i visine je bilo obavljeno na aparatu G Tech International, u laganoj odeći, bez cipela.

3.2.1.2. Određivanje indeksa telesne mase

Indeks telesne mase (ITM) je bio izračunat na osnovu telesne težine (TT) i visine (TV) prema sledećoj formuli:

$$\text{ITM (kg/m}^2\text{)} = \text{TT (kg)} / \text{TV (m)}^2$$

3.2.1.3. Određivanje telesne površine

Telesna površina (BSA-body surface area) je bila određena prema formuli Mosteller-a:

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = ([\text{visina(cm)} \times \text{težina(kg)}] / 3600)^{1/2}$$

3.2.2. Laboratorijske metode

3.2.2.1. Rutinske biohemijske analize

3.2.2.1.1. Određivanje koncentracije glukoze u serumu

Koncentracije glukoze u serumu je bila određena enzimskom UV metodom uz korišćenje enzima heksokinaze (aparatus OLYMPUS AU2700). Referentna vrednost glukoze je 3,9-6,1 mmol/l.

3.2.2.1.2. Određivanje vrednosti glikoziliranog hemoglobina u krvi

Vrednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) u krvi bila je određena imunoturbidimetrijskom metodom (aparatus ARCHITECT ci8200, Abbott). Referentna vrednost HbA1c u krvi je 3,9-6,1%.

3.2.2.1.3. Određivanje koncentracije ukupnog holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, slobodnih masnih kiselina, apolipoproteina A1, apolipoproteina B, apolipoproteina A II, apolipoproteina E, lipoproteina (a) u serumu

Koncentracija ukupnog holesterola u serumu bila je određena enzimskom metodom korišćenjem enzima holesterol-oksidaža/peroksidaža (aparatus OLYMPUS AU2700). Referentna vrednost ukupnog holesterola u serumu je manja od 5,2 mmol/l.

Koncentracija HDL holesterola u serumu je bila određena direktnom enzimskom metodom korišćenjem enzima holesterol-oksidaža/peroksidaža uz dodatak antitela na humane beta lipoproteine (aparatus OLYMPUS AU2700). Referentna vrednost HDL holesterola u serumu je veća od 1,0 mmol/l.

Koncentracija LDL holesterola u serumu je bila izračunata metodom po Friedwald-u, korišćenjem formule $LDL-h = \text{ukupni hol} - HDL - \text{holesterol} - \text{trigliceridi} / 2,2$, ako je

vrednost triglicerida manja od 4,5 mmol/l. Kada je vrednost triglicerida veća od 4,5 mmol/l, koristi se direktna enzimska metoda (aparatus OLYMPUS AU2700). Referentna vrednost LDL holesterola u serumu je manja od 3,4 mmol/l.

Koncentracija triglicerida u serumu je bila određena direktnom enzimskom metodom korišćenjem enzima glicerol-fosfat oksidaze/peroksidaze (aparatus OLYMPUS AU2700).

Koncentracija lipidnih subfrakcija apolipoproteina A1, apolipoproteina B, apolipoproteina A II, apolipoproteina E i lipoproteina (a) u serumu su bile određene imunonefelometrijskom metodom na BN II nefelometru (Dade-Behring). Referentne vrednosti su: apolipoprotein A1 (1,25-2,15 g/l), apolipoprotein B (0,55-1,25 g/l), apolipoprotein A II (0,26-0,51 g/l), apolipoprotein E (0,023-0,063 g/l) i lipoprotein (a) (0-0,72 g/l).

Koncentracija slobodnih masnih kiseline u serumu bila je određena spektrofotometrijskom metodom uz korišćenje reagensa firme RANDOX (aparatus OLYMPUS AU2700).

3.2.2.1.4. Određivanje koncentracije uree i kreatinina u serumu

Koncentracija uree u serumu bila je određena enzimskom UV metodom uz korišćenje enzima ureaze i glutamat dehidrogenaze (aparatus OLYMPUS AU2700). Referentna vrednost uree u serumu je 2,5-7,5 mmol/l.

Koncentracija kreatinina u serumu je bila određena kinetičkom spektrofotometrijskom JAFFÉ metodom (aparatus OLYMPUS AU2700). Referentna vrednost kreatinina u serumu je 74-124 (za muškarce) i 53-106 $\mu\text{mol/l}$ (za žene).

3.2.2.2. Specifične biohemijske analize

3.2.2.2.1. Određivanje koncentracije parametra inflamacije (visoko senzitivni C reaktivni protein i homocistein) u serumu

Koncentracija visoko senzitivnog C reaktivnog proteina (hsCRP) je bila određena imunonefelometrijskom metodom na BN II nefelometru (Dade–Behring). Koncentracija homocisteina u serumu je bila određena HPLC metodom. Normalne vrednosti hs CRP su 0-3 mg/l, a homocisteina manja od 15 μ mol/l.

3.2.2.2.2. Određivanje koncentracije N terminalnog fragmenta moždanog (B-tipa) natriuretskog peptida u serumu

Koncentracija N terminalnog fragmenta moždanog natriuretskog peptida (NT-pro BNP) u serumu je bila određena elektrohemiluminiscentnom metodom (aparatus ELECYs 2010, Roche). Normalne koncentracije NT-pro BNP u serumu su manje od 249 pg/ml.

3.2.2.2.3. Određivanje koncentracije parametra miokardne fibroze (galektin 3)

Koncentracija galektina 3 u serumu je bila određena imunoturbidimetrijskom metodom (aparatus ARCHITECT, Abbott). Normalne koncentracije galektina 3 u serumu su 17,8 ng/ml. Ova analiza urađena je kod 205 bolesnika.

3.2.2.2.4. Određivanje koncentracije hormona masnog tkiva (adiponektina) u serumu

Koncentracija hormona masnog tkiva (adiponektina) u serumu bila je određena ELISA metodom (konvencionalni set firme Mercodia). Donja granica detekcije adiponektina je 1,25ng/ml. Ova analiza urađena je kod 209 bolesnika.

3.2.2.2.5. Određivanje koncentracije parametara oksidativnog stresa (superoksid dizmutaza –SOD i glutation peroksidaza-GPx)

Koncentracije parametara oksidativnog stresa (superoksid dizmutaza–SOD i glutation peroksidaza-GPx) u krvi su bile određene spektrofotometrijskom metodom. Ova analiza urađena je kod 161 bolesnika.

3.2.2.2.6. Određivanje koncentracije parametra bubrežne funkcije (cistatina C)

Koncentracija cistatina C u serumu određena je imunonefelometrijskom metodom na BN II nefelometru (Dade–Behring). Normalne vrednosti cistatina C u serumu su 0,59 -1,04.

3.2.2.2.7. Procena bubrežne funkcije određivanjem jačine glomerulske filtracije

Procena bubrežne funkcije određena je jačinom glomerulske filtracije (GFR-Glomerular filtration rate) i izračunata je pomoću MDRD formule (Modification of Diet in Renal Disease) [88]:

$GFR (mL/min/1,73 m^2) = 175 \times (sCr/88,4)^{-1,154} \times \text{starost bolesnika}^{-0,203} \times (0,742 \text{ za žene});$
sCr (μmol/L)=koncentracija kreatinina u serumu

Prema preporukama Američke Nacionalne fondacije za bubreg [89] bubrežna funkcija je uredna kada je GFR >60 ml/min/1,73m².

3.2.2.2.8. Određivanje vrednosti albuminurije iz uzorka jutarnjeg urina

U uzorku jutarnjeg urina albuminurija je bila određena imunoturbidimetrijskom metodom sa primenom kozjih antitela na humani albumin (aparar ARCHITECT ci8200), a kreatinin kinetičkom spektrofotometrijskom JAFFÉ metodom (aparar OLYMPUS AU2700). Prema preporukama Američke asocijacije za dijabetes [90] vrednosti albuminurije jednake ili veće od 30 mg/mg kreatinina u urinu su smatrane patološkim.

3.2.3. Procena insulinske senzitivnosti

3.2.3.1. Određivanje koncentracije insulina u serumu

Koncentracija insulina u serumu je bila određena hemiluminiscentnom metodom.

3.2.3.2. Utvrđivanje stepena insulinske senzitivnosti homeostaznim modelom HOMA-IR

Insulinska senzitivnost bila je analizirana homeostaznim modelom HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [91] na osnovu vrednosti glikemije i insulinemije u bazalnim uslovima. Vrednost HOMA-IR izračunata je po formuli:

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulinemija (mU/l)} \times \text{glikemija (mmol/l)} / 22,5$$

3.2.4. Kardiološke metode

Kardiološke metode korišćene u ovom ispitivanju su bile merenje krvnog pritiska, elektrokardiogram, ehokardiografija i ehokardiografski stres test.

3.2.4.1. Merenje krvnog pritiska

Za merenje krvnog pritiska bio je upotrebljen aparat krvnog pritiska sa živinim manometrom korišćenjem manžetne odgovarajuće veličine. Određivanje krvnog pritiska je kod svih ispitivanih bolesnika obavljeno u tri odvojena merenja, nakon 5 minuta odmora, u sedećem položaju, na ruci na kojoj je registrovana viša vrednost krvnog pritiska. Uključeni bolesnici imali su arterijsku hipertenziju duže od tri godine i vrednosti krvnog pritiska veće od 140/90 mmHg, na antihipertenzivnoj terapiji.

3.2.4.2. Elektrokardiografija

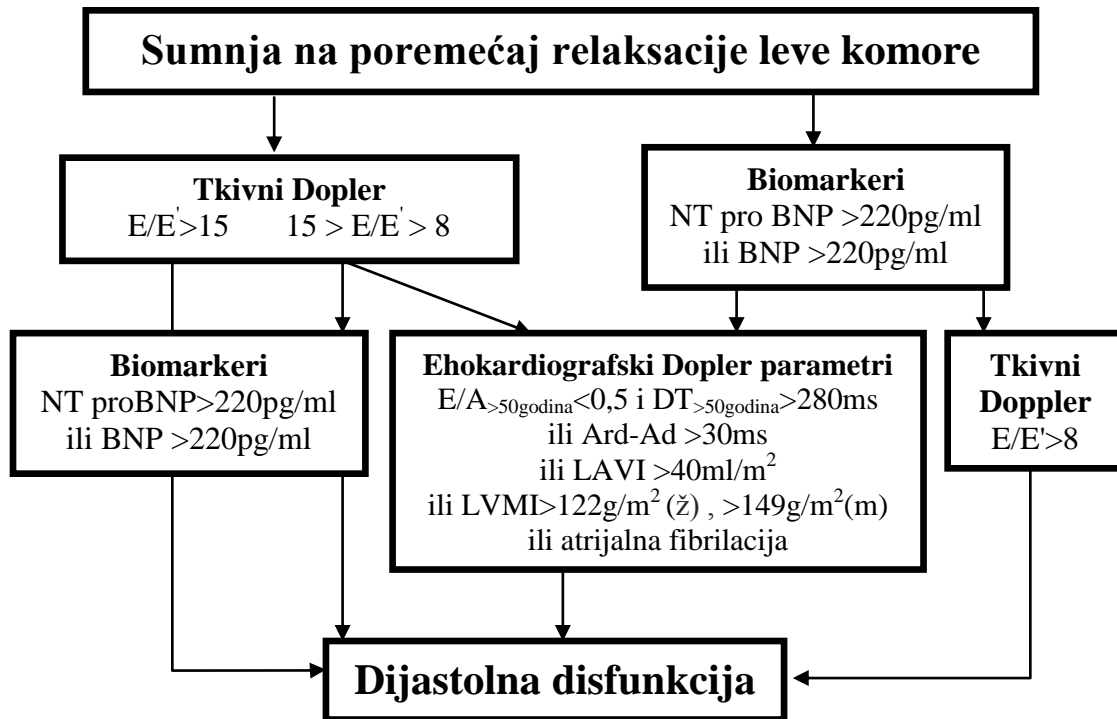
Elektrokardiogram je bio urađen na dvanaestokanalnom elektrokardiografu firme Schiller Cardiovit CS-200. Rezultati elektrokardiografije su procenjivani na osnovu Minesota koda, na osnovu koga se elektrokardiogram klasifikuje u osam kategorija. Bilo je snimano je pet uzastopnih srčanih kontrakcija iz kojih su mereni elektrokardiografski parametri.

3.2.4.3. Ehokardiografija

Ehokardiografija je metoda izbora za procenu sistolne i dijastolne funkcije leve komore i postavljanje dijagnoze dijastolne disfunkcije. Za ispitivanje ehokardiografskih parametara je bio korišćen transtorakalni ehokardiografski aparat "Sequoia c256" (Acuson Siemens, Mountain View, California), sa multifrekventnom sondom 3V2C i "second harmonic" tehnologijom. Pregledi su snimani na magnetno optičke diskove i video trake radi kasnije analize. Sva merenja obavio je isti iskusni ehokardiografski ekspert.

Korišćeni su standardni ehokardiografski preseki srca, prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju, u M-mod, dvodimenzijalnim, pulsanim, kontinualnim, kolor i tkivnim Doppler tehnikama [92].

Ehokardiografski je procenjivana: enddijastolna i endsistolna dimenzija leve komore, debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida, sistolna funkcija leve komore po Teicholz metodi, frakcija skraćenja leve komore, masa miokarda leve komore (korigovana formula) kao i dimenzija i volumen leve pretkomore (po Simpson biplane metodi). Masa leve komore i volumen leve pretkomore su potom indeksirani na telesnu površinu [92].



Shema 2. Algoritam za postavljanje dijagnoze dijastolne disfunkcije leve komore [250]

TD- tkivni Dopler; E-transmitralni protok- rana faza brzog punjenja leve komore, E'- rana dijastolna brzina mitralnog anulusa, NT-proBNP, N terminalni fragment moždanog natriuretskog peptida, E/A- odnos rane faze brzog punjenja i kasne faze sporog punjenja leve komore, DT-vreme usporenja (deceleracije); LVMI- indeks mase leve komore, LAVI- indeks zapremine leve pretkomore; Ard- trajanje obrnutog pretkomorskog sistolnog protoka kroz pulmonalnu venu, Ad- trajanje protoka pretkomorskog talasa mitralne valvule

Dijagnoza dijastolne disfunkcije leve komore je bila postavljena na osnovu parametara definisanih Konsenzus dokumentom Evropskog Udruženja za srčanu insuficijenciju i ehokardiografiju, koji je publikovan 2007. godine [93] (Shema 2). Na osnovu ovog Konsenzusa smatra se da je najprecizniji parametar za postavljene dijagnoze dijastolne disfunkcije leve komore odnos E/E', gde je Erana faza brzog punjenja mitralnog anulusa, a E' rane dijastolne brzine mitralnog anulusa.

Dijagnoza dijastolne disfunkcije je bila postavljena kada je odnos E/E' bio veći od 15, dok je ona malo verovatna ako je taj odnos manji od 8. Kada je odnos E/E' između 8 i 15, neophodna su dodatna ehokardiografska merenja za definitivnu potvrdu dijagnoze. Ona podrazumevaju merenje indeksa volumena leve pretkomore i kada je on veći od 40 ml/m²

to govori u prilog postojanja dijastolne disfunkcije. Dijagnoza dijastolne disfunkcije leve komore se sa sigurnošću može isključiti ako je ovaj indeks manji od 29 ml/m^2 . Za potvrdu dijagnoze dijastolne disfunkcije od značaja su takođe indeks mase zida leve komore, koji, ukoliko je veći od 149 g/m^2 kod muškaraca i 122 g/m^2 kod žena, može potvrditi ovu dijagnozu. Dodatni kriterijum je i odnos rane faze brzog punjenja i kasne faze sporog punjenja leve komore (E/A), koji kada je manji od 0,5 uz deceleraciono vreme E talasa veće od 280 msec potvrđuje dijagnozu.

3.2.4.4. Ehokardiografski stres test

Da bi se isključila ishemijska bolest srca, ispitanicima je urađen ehokardiografski stres test na tredmilu, na aparatu Del Mar and Agilent Image Point, USA. Visoka senzitivnost ovog testa od 78% i specifičnost od 70% čine ga pouzdanim u svakodnevnoj praksi. Test je sproveden po Bruce protokolu, koji ima sedam stepena, od kojih svaki traje tri minuta sa ukupnim trajanjem od 21 minut [94]. Na prvom stepenu, bolesnik hoda 2,7 km uz nagib od 10%, a zatim se brzina i nagib povećavaju sa svakim stepenom. Cilj testa je da bolesnici postignu predviđenu submaksimalnu srčanu frekvenciju, koja se izračunava prema formuli $220 - (210 - \text{starost bolesnika})$. Zadovoljavajuća srčana frekvencija je 85% maksimalne predviđene vrednosti. Ehokardiografska kontrola globalne i regionalne funkcije leve komore se vrši na kraju testa. Negativan test je podrazumevao odsustvo kliničkih, elektrokardiografskih i ehokardiografskih kriterijuma za smanjenu koronarnu rezervu (bol u grudima i/ili značajna elevacija/depresija ST segmenta za vreme ili nakon submaksimalnog opterećenja na pokretnoj traci). Test se smatra pozitivnim za ishemiju kada se pojavi horizontalna, nishodna ili spoushodna depresija ST segmenta dubine jednog milimetra ili više, trajanja 0,08 sekundi, u najmanje dva odvoda i tri uzastopna QRS kompleksa.

3.3. Statistička obrada podataka

Za procenu razlike proporcije DDLKu ispitivanim grupama dovoljan broj ispitanika u svakoj grupi je bio najmanje 60. On je izračunat na osnovu literaturnih podataka [95,96] i pretpostavljene proporcije DDLKsa T2D od 0,30 (30%) i proporcije DDLKu grupi sa arterijskom hipertenzijom od 0,55 (55%), uz alfa grešku od 0,05 ($Z=1,96$) i moć testa od 0,8 (80%).

Za prikazivanje rezultata korišćene su metode deskriptivne statistike: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija i interkvartilni rang) i relativni brojevi.

Od metoda analitičke statistike korišćene su: 1) metode identifikacije empirijskih raspodela; 2) metode za procenu značajnosti razlike (jednofaktorska numerička analiza varijanse ANOVA i Kruskal-Wallis-ova analiza varijanse) za numeričke varijable u zavisnosti od normalnosti raspodele, dok je za kategorijalne varijable korišćen Hi-kvadrat i Fišer-ov test; 3) metode za procenu značajnosti povezanosti Pearson-ov koeficijent linearne korelacije i Spearman-ov koeficijent korelacije ranga.

Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza su korišćene za određivanje prediktora dijastolne i sistolne disfunkcije. Statistička obrada i analiza su bili urađeni u kompjuterskom programu SPSS Windows, verzija 21.0. Vrednost $p < 0,05$ su bile smatrane statistički značajnom.

4.0. REZULTATI

4.0. REZULTATI

U periodu od oktobra 2007. do januara 2013. godine u ovu studiju preseka prospektivno je uključeno 247 bolesnika koji su bolovali od T2D i/ili arterijske hipertenzije. Ispitanicima je urađen ehokardiografski stres test i osam bolesnika je zbog pozitivnog testa na ishemiju miokarda isključeno iz daljeg istraživanja.

Preostalih 239 bolesnika sa T2D i/ili arterijskom hipertenzijom (AH), bez ishemijske bolesti srca bili su podeljeni u tri grupe: Grupu 1 su sačinjavali 101 bolesnik sa T2D, bez arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca. Grupu 2 je činilo 62 bolesnika koji su imali arterijsku hipertenziju, a nisu imali T2D ni ishemijsku bolest srca. U Grupu 3 je bilo uključeno 76 bolesnika sa T2D i arterijskom hipertenzijom, kod kojih je isključena ishemijska bolest srca.

Rezultati ove studije su predstavljeni u pet delova. U prvom delu je pokazana prevalencija DDLK u svakoj grupi. U drugom delu su upoređivani demografski, biohemijski i ehokardiografski parametri između ispitivanih grupa. Treću grupu rezultata je činila analiza prediktora za nastanak DDLK. U četvrtoj

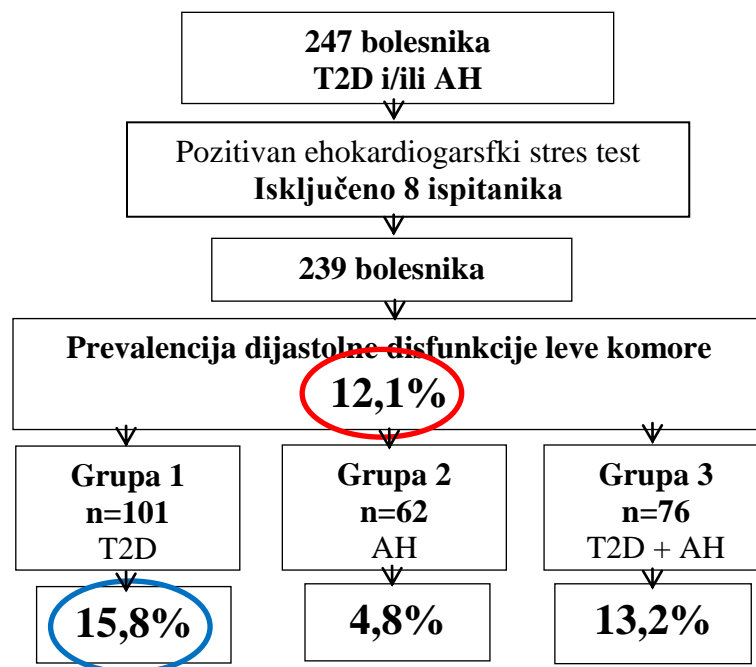
grupi rezultata pokazan je model povezanosti ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije i T2D. U petoj grupi rezultata su analizirane korelacije demografskih, biohemijskih i ehokardiografskih parametara.

4.1. Prevalencija dijastolne disfunkcije leve komore

U ovo istraživanje bilo je uključeno 239 ispitanika koji su bolovali od T2D i/ili arterijske hipertenzije od kojih je 29 (12,1%) imalo DDLK.

DDLK u Grupi 1 je imalo 15,8% (16/101), u Grupi 2 4,8% (3/62) i u Grupi 3 13,2% (10/76). Najveću učestalost DDLK je utvrđena u Grupi 1 (15,8%), zatim u Grupi 3 (13,2%), dok je najmanja učestalost bila u Grupi 2 (4,8%). Utvrđena je statistički značajna razlika u prevalenciji DDLK između Grupe 1 i 2 ($p=0,034$), dok nije bilo razlike između Grupe 2 i 3 ($p=0,096$), kao i Grupe 1 i 3 ($p=0,618$).

Na Shemi 3. prikazana je prevalencija DDLK u pojedinačnim grupama.



Shema 3. Prevalencija dijastolne disfunkcije leve komore u ispitivanim grupama

4.2. Upoređivanje ispitivanih parametara u tri grupe bolesnika

4.2.1. Upoređivanje demografskih podataka, navika, trajanja bolesti, antropometrijskih mera i terapije između ispitivanih grupa

Osnovne karakteristike ispitanih bolesnika po grupama prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Demografski podaci, navike i trajanje bolesti

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Međugrupno poređenje
Starost bolesnika ¹ (godine)	54,5± 9,0	54,3± 8,0	57,4 ±7,8	0,043	G1-G3 G2-G3
Muški pol ²	64 (63,4%)	21 (33,9%)	38 (50%)	0,001	G1-G2
Trajanje bolesti* (godine)					
T2D	4,00 (3)		5,00 (7)	< 0,001	
AH		5,00 (6)	5,00 (6)	0,297	
Pozitivna porodična anamneza za:					
T2D ²	48 (47,5%)	16 (25,8%)	33 (43,4%)	0,019	G1-G2 G2-G3
KVB ²	40 (39,6%)	49 (79%)	48 (63,2%)	< 0,001	G1-G2 G1-G3 G2-G3
Pušenje ²	37 (36,6%)	27 (43,5%)	18 (23,7%)	0,041	G2-G3
Prekomerna upotreba alkohola ²	6 (5,9%)	6 (9,7%)	10 (13,2%)	0,256	
Mala fizička aktivnost ²	76 (75,2%)	47 (75,8%)	59 (77,6%)	0,932	
Hronični mentalni stres ²	65 (64,4%)	48 (77,4%)	39 (51,3%)	0,006	

¹X±SD, ²broj bolesnika, *medijana (interkvartilni opseg), T2D-tip 2 dijabetesa, AH-arterijska hipertenzija, KVB-kardiovaskularne bolesti

Bolesnici iz Grupe 3 su bili značajno stariji od onih u Grupi 1 i 2 (p=0,026, p=0,034). Muški pol je bio najčešće zastupljen u Grupi 1 (p=0,001). Bolesnici u Grupi 3 su imali

statistički značajno duže trajanje T2D ($p < 0,001$). Pozitivnu porodičnu anamnezu za T2D je imala skoro polovina bolesnika u Grupi 1 (47,5%), što je bilo statistički značajno više u odnosu na druge dve grupe ($p = 0,031$, $p = 0,06$). Podatak o kardiovaskularnim oboljenjima u porodici imalo je 79% bolesnika u Grupi 2, što je bilo statistički značajno više u poređenju sa drugim grupama ($p < 0,001$, $p = 0,02$). Ispitanici iz Grupe 2 su statistički značajno više pušili i imali veći hronični mentalni stres u poređenju sa drugim grupama ($p = 0,041$, $p = 0,006$). Nije bilo značajne razlike u učestalosti drugih štetnih navika (prekomerna upotreba alkohola i mala fizička aktivnost) među ispitivanim grupama ($p = 0,256$, $p = 0,932$).

Tabela 2. Antropometrijski parametri ispitivanih bolesnika

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Međugrupno poređenje
Indeks telesne mase (kg/m ²)*	27,5±4,48	26,0±3,3	28,8±4,1	< 0,001	G1-G2 G1-G3 G2-G3
Krvni pritisak (mmHg)*:					
Sistolni	130 (120-130)	150 (145-150)	150 (145-150)	< 0,001	G1-G2 G1-G3 G2-G3
Dijastolni	80 (75-80)	95 (95-95)	95 (95-100)	< 0,001	G1-G2 G1-G3

*medijana (interkvartilni opseg)

Antropometrijske mere i vrednosti krvnog pritiska ispitivanih bolesnika su prikazane na Tabeli 2. Medijana indeksa telesne mase je bila najveća kod bolesnika iz Grupe 3, i statistički značajno veća nego u grupama 1 i 2 ($p = 0,047$, $p = 0,011$). Medijana sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska su bili statistički značajno više u Grupi 2 i 3 u poređenju sa Grupom 1.

Na terapiji metforminom je bio granično veći broj bolesnika u Grupi 1 u poređenju sa Grupom 3 ($p = 0,047$). Takođe, ispitanici iz Grupe 1 su granično više koristili statin od

bolesnika u Grupi 3 ($p=0,042$). Analiza antihipertenzivne terapije je pokazala da su statistički značajne razlike postojale samo u primeni diuretika (češće u Grupi 2 nego u Grupi 3, $p=0,013$). Nije bilo razlike u primeni ostale antihipertenzivne terapije između dve grupe ispitanika (Tabela 3).

Tabela 3. Terapija bolesnika u studiji

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Međugrupno poređenje
Metformin ²	97 (96,0%)		67 (88,2%)	0,047	
Sulfonilurea ²	52 (51,5%)		47 (61,8%)	0,170	
Statini ²	24 (23,8%)	11 (17,7%)	7 (9,2%)	0,042	G1-G3
Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima ²		42 (67,7%)	60 (78,9%)	0,136	
Blokatori receptora angiotenzina II ²		4 (6,5%)	4 (5,3%)	0,766	
Diuretici ²		20 (32,3%)	11 (14,5%)	0,013	
Blokatori kalcijumskih kanala ²		25 (40,3%)	32 (42,1%)	0,832	
Blokatori beta adrenergičkih receptora ²		31 (50%)	33 (43,4%)	0,441	

²broj bolesnika

4.2.2. Upoređivanje parametara glikoregulacije, insulinske senzitivnosti, lipidograma i bubrežne funkcije između ispitivanih grupa

Na Tabeli 4 prikazani su parametri glikoregulacije kod ispitivanih bolesnika. Koncentracija glukoze našte je bila statistički značajno viša kod bolesnika u Grupama 1 i 3 ($p<0,001$, $p<0,001$). Parametar retrogradne glikoregulacije, HbA1c je bio relativno zadovoljavajući kod svih bolesnika, ali ipak statistički značajno viši u Grupama 1 i 3 ($p<0,001$, $p<0,001$).

Tabela 4. Parametri glikoregulacije ispitivanih bolesnika

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Međugrupno poređenje
Glukoza* (mmol/l)	7,9 (6,7-9,1)	5,5 (5,0-5,9)	7,8 (6,3-9,0)	< 0,001	G1-G2 G2-G3
HbA1c ¹ (%)	7,2 ± 1,0	5,6 ± 0,6	7,4 ± 1,1	< 0,001	G1-G2 G2-G3

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg)

Vrednosti baznog insulina su bile statistički značajno povišene kod bolesnika u Grupi 1 u poređenju sa Grupom 2 i 3 ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Indeks insulinske senzitivnosti određene homeostaznim modelom HOMA IR takođe je bio statistički značajno viši kod bolesnika u Grupi 1 u odnosu na Grupe 2 i 3 ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (Tabela 5).

Tabela 5. Insulinska senzitivnost ispitivanih bolesnika

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Međugrupno poređenje
Insulin* (mU/L)	16,7 (11,5-24,6)	10,4 (7,0-15,9)	11,9 (7,3-16,6)	< 0,001	G1-G2 G1-G3
HOMA-IR*	5,3 (4,0-8,4)	2,5 (1,7-4)	3,7 (2,3-5,6)	< 0,001	G1-G2

*medijana (interkvartilni opseg), HOMA-IR- insulinska senzitivnost određena homeostaznim modelom HOMA IR

Vrednosti lipidnih parametara i lipidnih subfrakcija prikazane su u Tabeli 6 i 7. U sve tri grupe bolesnika srednje vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida su bile iznad granica normale. Takođe, utvrđene su statistički značajne razlike u ovim parametrima između sve tri grupe.

Tabela 6. Lipidni parametri ispitivanih bolesnika

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Međugrupno poređenje
Ukupni holesterol ¹ (mmol/l)	5,7 ± 1,3	6,2 ± 1,1	5,8 ± 1,2	0,031	G1-G2 G2-G3
LDL holesterol ¹ (mmol/l)	3,6 ± 1,1	4,1 ± 0,9	3,4 ± 1,2	0,002	G1-G2 G2-G3
HDL holesterol ¹ (mmol/l)	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,3	< 0,001	G1-G2 G2-G3
Trigliceridi* (mmol/l)	1,89 (1,35-2,71)	1,40 (1,11-1,84)	1,94 (1,53-2,88)	< 0,001	G1-G2 G2-G3
NEFFA* (μmol/l)	46,1 (19,7-74,4)	21,5 (7,5-42,2)	7 (6,1-13,3)	< 0,001	G1-G2 G1-G3

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg), NEFFA-slobodne masne kiseline

Lipidne subfrakcije, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, apolipoprotein AII, apolipoprotein E i lipoprotein (a) i slobodne masne kiseline su bile u referentnim granicama kod svih bolesnika, ali su postojale statistički značajne razlike između grupa.

Tabela 7. Lipidne subfrakcije ispitivanih bolesnika

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Međugrupno poređenje
Apolipoprotein A-I* (g/l)	1,67 (1,41-1,96)	1,40 (1,25-1,64)	1,44 (1,25- 1,58)	< 0,001	G1-G2 G1-G3
Apolipoprotein B* (g/l)	1,14 (0,99-1,44)	1,00 (0,8-1,24)	1,00 (0,8-1,2)	< 0,001	G1-G2 G1-G3
Apolipoprotein A-II* (g/l)	0,33 (0,29-0,37)	0,30 (0,28-0,34)	0,31 (0,28-0,34)	0,007	G1-G2 G1-G3
Apolipoprotein E* (g/l)	0,047 (0,035-0,058)	0,043 (0,035-0,048)	0,04 (0,03-0,05)	0,003	G1-G3
Lipoprotein (a)* (g/l)	0,12 (0,09-0,22)	0,1 (0,04-0,19)	0,06 (0,03-0,16)	< 0,001	G1-G3

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg)

Pokazatelji funkcije bubrega su prikazani na Tabeli 8. Srednje vrednosti uree, kreatinina i albuminurije su bile uredne, a jačina glomerulske filtracije je bila zadovoljavajuća u sve tri grupe bolesnika. Ipak, utvrđene su statistički značajne međugrupne razlike u vrednostima ovih parametara. Svi bolesnici bili su normoalbuminurični, ali je utvrđeno da postoje značajne statističke međugrupne razlike u vrednosti albuminurije ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Tabela 8. Parametri bubrežne funkcije ispitivanih bolesnika

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Međugrupno poređenje
Urea ¹ (mmol/l)	5,6 ± 1,7	5,3 ± 1,2	6,2 ± 1,9	0,006	G1-G2 G2-G3
Kreatinin ¹ (μmol/l)	83,1 ± 15,4	69,7 ± 12,1	70,5 ± 15	<0,001	G1-G2 G1-G3
JGF ¹ (ml/min/1,73m ²)	83 ± 18,7	92 ± 14,5	95,5 ± 20,2	<0,001	G1-G2 G1-G3
Albuminurija* (mg/24h)	1,58 (1,0-4,98)	10,4 (10,4-10,4)	7,0 (5,0-10,4)	<0,001	G1-G2 G1-G3 G2-G3
Cistatin C ¹ (mg/l)	0,65±0,14	0,76±0,16	0,80±0,20	<0,001	G1-G2 G1-G3

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg), JGF-jačina glomerulske filtracije procenjena MDRD formulom

4.2.3. Upoređivanje ehokardiografskih parametara između ispitivanih grupa

U Tabeli 9 prikazani su ehokardiografski parametri leve komore. Utvrđene su statistički značajne razlike u indeksu mase leve komore kod bolesnika u Grupi 1 u poređenju sa Grupom 2 i 3 ($p = 0,008$, $p < 0,001$). Takođe, utvrđene su statistički značajne razlike u vrednostima enddiastolnog i endsistolnog dijametara leve komore ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

Tabela 9. Ehokardiografski parametri posmatranih bolesnika

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Medugrupno poređenje
EDD ¹ (mm)	51,03±4,5	47,62±3,4	49,25±3,79	<0,001	G1-G2 G2-G3 G1-G3
ESD* (mm)	32 (29-35)	29 (27,4-31)	30 (28,2-33)	<0,001	G1-G2 G1-G3 G2-G3
SV ¹ (ml)	78,75±16,55	71,39±14,01	77,07± 14,2	0,013	G1-G2 G2-G3
EF ¹ (%)**	65,33±6,4	67,5±4,7	67,2±4,7	0,020	G1-G2 G1-G3
Dimenzija pretkomora ¹ (mm)	38 (34-41)	37 (34-40)	38 (34,5-41)	0,553	
Indeks volumena leve pretkomore ¹ (ml/m ²)	25,6±6,2	25,8±6,9	24,6±5,8	0,429	
Masa leve komore ¹ (g)	167,4±41,6	131,3±28,3	152,3±36,1	<0,001	G1-G2 G1-G3 G2-G3
Indeks mase leve komore ¹ (g/m ²)	84,9±20,3	69,8±12,4	77,9±16	<0,001	G1-G2 G1-G3 G2-G3
Minutni volumen ¹ (l/min)	6,2±1,5	5,4±1,3	6,1±1,7	0,004	G1-G2 G2-G3
Indeks minutnog volumena ¹ (l/min/m ²)	3,1±0,7	2,8±0,6	3,2±0,9	0,058	G1-G2 G2-G3

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg)

**Za određivanje ejeckione frakcije leve komore je korišćena Teicholz-ova formule, EDD-endsistolni dijametar leve komore, ESD-endsistolni dijametar leve komore, EF- ejeckiona frakcija, SV-udarni volumen

Ehokardiografski parametri dijastolne funkcije leve komore ispitanih bolesnika prikazani su u Tabeli 10. Nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa u vrednosti odnosa rane faze brzog punjenja i rane dijastolne brzine mitralnog anulusa, E/E' (p=0,943).

Tabela 10. Ehokardiografski parametri dijastolne funkcije posmatranih bolesnika

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Medugrupno poređenje
E ¹ (m/s)	0,61±0,15	0,63±0,14	0,62±0,15	0,653	
A ¹ (m/s)	0,68±0,16	0,69±0,13	0,76±0,17	0,002	G1-G3
E/A*	0,85 (0,71-1,15)	0,88 (0,7-1,14)	0,76 (0,69-0,92)	0,039	G1-G3 G2-G3
E' lateralnog dela mitralnog anulusa* (m/s)	0,12 (0,11-0,14)	0,13 (0,11-0,15)	0,12 (0,1-0,16)	0,574	
A' lateralnog dela mitralnog anulusa* (m/s)	0,15±0,03	0,14±0,03	0,16±0,04	0,017	G1-G2 G2-G3
E'/A' lateralnog dela mitralnog anulusa* (m/s)	0,82 (0,68-1,02)	0,95 (0,79-1,18)	0,82 (0,73-0,96)	0,008	G1-G2 G2-G3
E' septalnog dela mitralnog anulusa* (m/s)	0,1 (0,08-0,12)	0,1 (0,08-0,12)	0,1 (0,08-0,13)	0,628	
A' septalnog dela mitralnog anulusa* (m/s)	0,14 (0,12-0,16)	0,13 (0,11-0,15)	0,14 (0,12-0,17)	0,030	G1-G2 G2-G3
E'/A' septalnog dela mitralnog anulusa* (m/s)	0,73 (0,62-0,86)	0,73 (0,60-1,04)	0,72 (0,62-0,86)	0,726	
Deceleracionovreme E talasa ¹ (msec)	216,3±47,9	228,4±39,1	233,8±47,0	0,033	
E/E' septalnog dela mitralnog anulusa* (m/s)	5,8 (4,7-6,9)	6,1 (5,1-7,5)	5,9 (4,3-7,4)	0,270	
E/E' lateralnog dela mitralnog anulusa* (m/s)	4,5 (3,8-5,6)	4,6 (3,9-5,6)	4,6 (3,6-6,0)	0,981	
E/E' prosek ¹	5,56±1,7	5,65±1,39	5,56±2,0	0,943	

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg)

E-transmitralni protok- rana faza brzog punjenja leve komore, A-transmitralni protok- kasna faza sporog dijastolnog punjenja leve komore, E/A- odnos rane faze brzog punjenja i kasne faze sporog punjenja leve komore, E'- rana dijastolna brzina mitralnog anulusa, A'- kasna dijastolna brzina mitralnog anulusa, E'/A'- odnos rane i kasne dijastolne brzine mitralnog anulusa, E/E'- odnos rane faze brzog punjenja i rane dijastolne brzine mitralnog anulusa

Jedan od pomoćnih dijagnostičkih kriterijuma, odnos rane faze brzog punjenja i kasne faze sporog punjenja leve komore, E/A, je statistički bio značajno najniži u Grupi 3 ($p=0,026$, $p=0,028$).

4.2.4. Upoređivanje parametara ehokardiografskog stres testa između ispitivanih grupa

Iako su svi uključeni bolesnici imali negativan ehokardiografski stres test, analizirani su parametri iz ovog testa i prikazani u Tabeli 11 i 12.

Tabela 11. Parametri iz ehokardiografskog stres testa

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Međugrupno poređenje
Trajanje testa*(min)	8 (6-10)	7,5 (6-9)	7 (6-9)	0,771	
Krvni pritisak u miru (mmHg)*:					
Sistolni	130 (120-130)	150 (145-150)	150 (145-150)	<0, 001	G1-G2 G2-G3
Dijastolni	80 (75-80)	95 (95-95)	95 (95-100)	<0, 001	G1-G3
Maksimalni krvni pritisak (mmHg)*:					
Sistolni	180 (170-200)	180 (180-190)	185 (180-210)	0,851	
Dijastolni	100 (90-105)	110 (110-120)	110 (100-110)	<0, 001	G1-G2 G2-G3
Delta krvnog pritiska (mmHg)*:					
Sistolni	60 (47,5-70)	35 (30-42)	35 (30-50)	<0, 001	G1-G2 G1-G3
Dijastolni	20 (15-25)	15 (10-20)	10 (5-15)	<0, 001	G1-G2 G2-G3
Krvni pritisak u 1. minutu oporavka (mmHg)*:					
Sistolni	160 (150-160)	150 (140-160)	160 (150-170)	0,483	
Dijastolni	90 (90-100)	90 (90-90)	90 (90-90)	0,056	

*medijana (interkvartilni opseg)

Utvrđene su statistički značajne razlike između grupa u vrednosti postignute submaksimalne frekvencije ($p=0,003$), kao i frekvencije u prvom minutu oporavka ($p=0,001$).

Tabela 12. Parametri iz ehokardiografskog stres testa

Parametar	Grupa 1 n=101	Grupa 2 n=62	Grupa 3 n=76	p	Medugrupno poređenje
Postignuta submaksimalna frekvencija/min ¹	145,7±10,7	145,7±11,6	139,8±14,8	0,003	G1-G3 G2-G3
Frekvencija u miru/min ¹	77,4±11,3	74±10,3	76,1±11	0,157	
Maksimalna srčana frekvencija/min*	149 (140-158)	145,5 (138-152)	145 (135,2-154,7)	0,108	
Delta frekvencije/min ¹	69,9±15,4	70,8±13,9	67,2±16,6	0,344	
Frekvencija u 1. minutu oporavka/min ¹	103,9 ± 14,9	112,8±15,5	110,9±17,2	0,001	G1-G2 G1-G3

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg)

4.2.5. Upoređivanje koncentracije specifičnih biomarkera između ispitivanih grupa

Vrednosti markera inflamacije, srčane funkcije i miokardne fibroze, hormona masnog tkiva kao i parametara oksidativnog stresa kod ispitanih bolesnika su prikazane u Tabeli 13. Homocistein je bio povišen kod bolesnika u Grupi 3, i to statistički značajno ($p<0,001$, $p=0,06$). Najviša vrednost markera miokardne fibroze, galektina 3 je bila kod bolesnika u Grupi 3, što je takođe bilo statistički značajno ($p<0,001$, $p<0,001$). Pored toga, utvrđena je statistički značajna razlika u vrednosti adiponektina ($p<0,001$, $p=0,001$) koja je bila najviša kod bolesnika u Grupi 1 u odnosu na druge dve grupe. Koncentracija superoksid dizmutaze je bila najviša u Grupi 2, a statistički značajno viša u odnosu na Grupi 1 ($p=0,004$). Nisu utvrđene značajne razlike u vrednostima hsCRP ($p=0,399$), NT-pro BNP ($p=0,057$) i GPx ($p=0,778$) između ispitivanih grupa.

Tabela 13. Specifični biomarkeri ispitivanih bolesnika

Parametar	Grupa 1**	Grupa 2**	Grupa 3**	p	Međugrupno poređenje
hsCRP* (mg/l)	1,47 (0,8 -2,8)	1,45 (0,5 -2,32)	1,41 (0,83 -2,78)	0,399	
Homocistein ¹ (μmol/l)	12,5± 4,7	15,5±5,0	17,7±4,3	<0,001	G1-G2 G1-G3 G2-G3
NT-proBNP* (pg/ml)	44,9 (27,7-85,6)	68 (34,7-100)	51 (35,1-78,7)	0,057	G1-G2
Galektin 3 ¹ (ng/ml)	14,23 ±4,7	13,4 ±2,4	19,7± 5,9	<0,001	G1-G3 G2-G3
Adiponektin* (μg/l)	0,52 (0,38-0,67)	0,32 (0,26-0,48)	0,4 (0,28-0,55)	<0,001	G1-G2 G1-G3
SOD ¹ (U/g Hb)	1349,7±201,7	1487,1±187,9	1441,1±199,2	0,017	G1-G2
GPx ¹ (U/g Hb)	42,2±7,6	43,2±7,7	42,3±8,2	0,778	

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg), ** broj bolesnika za koje su urađene prikazane analize je detaljnije objašnjen u poglavlju Metode

hs CRP- visoko senzitivni C reaktivni protein, NT-pro BNP-N terminalni fragment moždanog (B-tipa) natriuretskog peptida, SOD-superoksid dizmutaza, GPx-glutation peroksidaza

4.3. Analiza prediktora za nastanak dijastolne disfunkcije leve komore

Za potrebe identifikacije prediktora DDLK urađena je analiza rezultata bolesnika iz Grupe 1 i 2. DDLK imalo je 19 bolesnika iz ove dve grupe (11,7%), dok 144 bolesnika (88,3%) nije imalo ovaj poremećaj.

Tabela 14. Demografski podaci, navike i trajanje bolesti ispitanih bolesnika u odnosu na prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

Parametar	Prisutna dijastolna disfunkcija leve komore n=19	Nema dijastolne disfunkcija leve komore n=144	p
Starost bolesnika ¹ (godine)	56,6± 11,2	54,2± 8,2	0,248
Muški pol ²	9 (47,4%)	76 (52,8%)	0,657
Prisustvo T2D²	16 (84,2%)	85 (59,0)	0,034
Pozitivna porodična anamneza za:			
T2D ²	10 (52,6%)	54 (37,5%)	0,204
KVB ²	12 (63,2%)	77 (53,5%)	0,425
Pušenje ²	5 (26,3%)	59 (41%)	0,219
Prekomerna upotreba alkohola ²	2 (10,5%)	10 (6,9%)	0,574
Mala fizička aktivnost ²	13 (68,4%)	110 (76,4%)	0,448
Hronični mentalni stres ²	13 (68,4%)	100 (69,4%)	0,928

¹X±SD, ²broj bolesnika, T2D-tip 2 dijabetesa, AH-arterijska hipertenzija, KVB-kardiovaskularne bolesti

Analizom demografskih podataka, navika i trajanje bolesti ispitanih bolesnika prema prisustvu dijastolne disfunkcije leve komore utvrđena je statistički značajna razlika u prisustvu T2D (p=0,034) (Tabela 14).

Tabela 15. Antropometrijski parametri ispitivanih bolesnika u odnosu na prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

Parametar	Prisutna dijastolna disfunkcija	Nema dijastolne disfunkcija	p
	leve komore n=19	leve komore n=144	
Indeks telesne mase ¹ (kg/m ²)	27,5 ± 5,7	26,9 ± 3,9	0,564
Krvni pritisak (mmHg)*:			
Sistolni	130 (130-150)	145 (130-150)	0,491
Dijastolni	80 (80-95)	95 (80-95)	0,457

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg)

Tabela 16. Terapija bolesnika u odnosu na prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

Parametar	Prisutna dijastolna disfunkcija leve komore	Nema dijastolne disfunkcija leve komore	p
	n=19	n=144	
Metformin ²	15 (78,9%)	82 (56,9%)	0,066
Sulfonilurea ²	9 (47,4%)	43 (29,9%)	0,124
Statini ²	4 (21,1%)	31 (21,5%)	0,962
Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima ²	3(15,8%)	39 (27,1%)	0,290
Blokatori receptora angiotenzina II ²	0 (0%)	4 (2,8%)	0,462
Diuretici ²	2 (10,5%)	18 (12,5%)	0,805
Blokatori kalcijumskih kanala ²	2 (10,5%)	23 (16%)	0,536
Blokatori beta adrenergičkih receptora ²	1 (5,3%)	30 (20,8%)	0,104

²broj bolesnika

Tabela 17. Parametri glikoregulacije ispitivanih bolesnika u odnosu na prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

Parametar	Prisutna dijastolna disfunkcija leve komore n=19	Nema dijastolne disfunkcija leve komore n=144	p
Glukoza* (mmol/l)	7,2 (6,4-8,3)	6,4 (5,5-8,5)	0,216
HbA1c ¹ (%)	6,8 ± 1,0	6,5 ± 1,2	0,471

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg)

Tabela 18. Insulinska senzitivnost ispitivanih bolesnika u odnosu na prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

Parametar	Prisutna dijastolna disfunkcija leve komore n=19	Nema dijastolne disfunkcija leve komore n=144	p
Insulin*(mU/L)	14,1 (10,1-17,9)	13,7 (9,1-20,7)	0,141
HOMA*	4,1 (3,5-5,6)	4,1 (2,4-6,4)	0,962

*medijana (interkvartilni opseg), HOMA-IR- insulinska senzitivnost određena homeostaznim modelom HOMA IR

Analizom lipidnih parametara i lipidnih subfrakcija ispitivanih bolesnika prema prisustvu dijastolne disfunkcije leve komore utvrđene su statistički značajne razlike u vrednosti apolipoproteina A-I (p=0,001) i A-II (p=0,037). Takođe, utvrđena je statistički značajna razlika u vrednosti jačine glomerulske filtracije (p=0,034).

Tabela 19. Lipidni parametri ispitivanih bolesnika u odnosu na prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

Parametar	Prisutna dijastolna disfunkcija leve komore n=19	Nema dijastolne disfunkcija leve komore n=144	p
Ukupni holesterol ¹ (mmol/l)	5,6± 1,0	5,6 ± 1,3	0,251
LDL holesterol ¹ (mmol/l)	3,5 ± 1,0	3,8 ± 1,1	0,237
HDL holesterol ¹ (mmol/l)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,866
Trigliceridi* (mmol/l)	2,1 (1,4-2,8)	1,6 (1,2-2,3)	0,141
NEFFA* (μmol/l)	56,1 (28,0-68,0)	30,0 (12,2-66,0)	0,087

¹X±SD, *medijana (interkvartilni opseg), NEFFA-slobodne masne kiseline

Tabela 20. Lipidne subfrakcije ispitivanih bolesnika u odnosu na prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

Parametar	Prisutna dijastolna disfunkcija leve komore n=19	Nema dijastolne disfunkcija leve komore n=144	p
Apolipoprotein A-I* (g/l)	1,9 (1,6-2,0)	1,5 (1,3-1,9)	0,001
Apolipoprotein B* (g/l)	1,1 (0,8-1,4)	1,1 (0,9-1,3)	0,804
Apolipoprotein A-II* (g/l)	0,34 (0,32-0,36)	0,32 (0,28-0,35)	0,048
Apolipoprotein E* (g/l)	0,47 (0,41-0,51)	0,43 (0,35-0,56)	0,603
Lipoprotein (a)* (g/l)	0,15 (0,13-0,22)	0,18 (0,18-0,23)	0,462

¹X±SD

Tabela 21. Parametri bubrežne funkcije u odnosu na prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

Parametar	Prisutna dijastolna disfunkcija leve komore n=19	Nema dijastolne disfunkcija leve komore n=144	p
Urea ¹ (mmol/l)	5,7 ± 1,3	5,5 ± 1,6	0,585
Kreatinin ¹ (µmmol/l)	83,5 ± 16	77,3 ± 15,5	0,100
JGF¹ (ml/min/1,73 m²)	78,3 ± 16,1	87,5 ± 17,7	0,034
Albuminurija ¹ (mg/24h)	3,5 (0,8-10,4)	7,6 (1,3-10,4)	0,676
Cistatin C ¹ (mg/l)	0,71 ± 0,15	0,69 ± 0,16	0,559

¹X±SD, JGF-jačina glomerulske filtracije procenjena MDRD formulom

Tabela 22. Specifični biomarkeri u odnosu na prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

Parametar	Prisutna dijastolna disfunkcija leve komore n=19	Nema dijastolne disfunkcija leve komore n=144	p
hsCRP ¹ (mg/l)	1,15 (0,7-1,8)	1,5 (0,7-2,8)	0,372
Homocistein ¹ (µmol/l)	12,4 ± 5,0	13,8 ± 5,0	0,239
NT-pro BNP ¹ (pg/ml)	48,9 (23,2-116)	56,4 (30,6-86,4)	0,844
Galektin 3 ¹ (ng/ml)	13,8 ± 4,9	13,9 ± 3,7	0,961
Adiponektin ¹ (µg/l)	0,52 (0,33-0,74)	0,46 (0,3-0,6)	0,243
SOD ¹ (U/g Hb)	1589,5 ± 73,5	1443,0 ± 202,1	0,154
GPx ¹ (U/g Hb)	47,5 ± 7,3	42,7 ± 7,7	0,222

¹X±SD, hs CRP- visoko senzitivni C reaktivni protein, NT-pro BNP- N terminalni fragment moždanog (B-tipa) natriuretskog peptida, SOD- superoksid dizmutaza, GPx-glutation peroksidaza

Da bi se utvrdili nezavisni prediktori rizika za razvoj DDLK u ispitivanoj grupi bolesnika urađena je univarijantna logistička regresiona analiza. Za izvođenje ove analize korišćeni su demografski podaci, navike, trajanje T2D, antropometrijske mere, ehokardiografski parametri, zatim parametri glikoregulacije, insulinske senzitivnosti, lipidograma, bubrežne funkcije, kao i specifični biomarkeri, i primenjena terapija. Univarijantnom

analizom navedenih parametara kao značajni prediktori rizika za nastanak DDLK izdvojili su se prisustvo T2D ($p=0,034$), vrednosti apolipoproteina AI ($p=0,001$) i apolipoproteina AII ($p=0,037$), i jačina glomerulske filtracije ($p=0,034$) (Tabela 23).

Tabela 23. Prediktori dijastolne disfunkcije leve komore u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Parametar	Univarijantna analiza		
	p	RR	95% CI za RR
Prisustvo T2D	0,045	3,702	1,032-13,276
Apolipoprotein A-1 (g/l)	0,002	5,271	1,861-14,929
JGF (ml/min/1,73m ²)	0,036	0,967	0,937-0,998

T2D- tip 2 dijabetesa, JGF - jačina glomerulske filtracije

4.4. Model povezanosti ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije i tipa 2 dijabetesa

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi utvrđena je značajna povezanost sledećih ehokardiografskih parametara sa T2D: odnos rane i kasne dijastolne brzine lateralnog dela mitralnog anulusa, enddijastolni dijametar leve komore, endsistolni dijametar leve komore, ejecciona frakcija, udarni volumen, indeks mase leve komore, minutni volumen i indeks minutnog volumena.

U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao najznačajniji ehokardiografski parametar povezan za prisustvom T2D u ispitivanoj grupi bolesnika se izdvojio indeks mase leve komore ($p<0,001$, OR=1,059, 95%CI 1,029-1,089).

Tabela 24. Model povezanosti ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije sa prisustvom tipom 2 dijabetesa

Parametar	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	p	OR	95% CI za OR	p	OR	95% CI za OR
E/A' lateralnog dela mitralnog anulusa	0,012	0,215	0,065-0,710			
EDD (mm)	<0,001	1,231	1,124-1,347			
ESD (mm)	<0,001	1,217	1,102-1,344			
SV (ml)	0,007	1,032	1,009-1,056			
EF (%)	0,022	0,935	0,882-0,990			
Indeks mase leve komore (g/m²)	<0,001	1,070	1,041-1,099	<0,001	1,059	1,029-1,089
Minutni volumen (l/min)	0,002	1,506	1,163-1,952			
Indeks minutnog volumena (l/min/ m ²)	0,034	1,719	1,041-2,840			

E/A'- odnos rane i kasne dijastolne brzine mitralnog anulusa, EDD-endidijastolni dijametar leve komore, ESD-endsistolni dijametar leve komore, EF- e젝ciona frakcija, SV-udarni volumen

4.5. Korelacije demografskih, biohemijskih, metaboličkih i ehokardiografskih parametara kod ispitivanih bolesnika

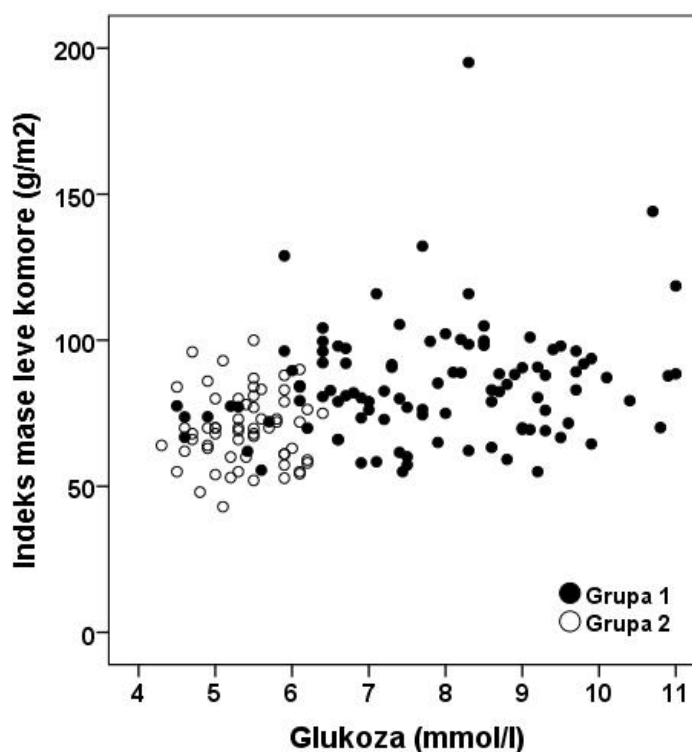
U cilju utvrđivanja međusobne povezanosti indeksa mase leve komore sa ostalim karakteristikama ispitivanih bolesnika, laboratorijskim nalazima i indeksom insulinske senzitivnosti urađene su analize korelacije, a rezultati su prikazani u tabeli i grafikonima.

Iz Tabele 25 se vidi da je utvrđena statistički značajna povezanost između indeksa mase leve komore i muškog pola, koncentracije glukoze, HbA1c, HDL holesterola, triglicerida, apolipoproteina B. Takođe, ovaj ehokardiografski parametar je korelisao sa koncentracijom kreatinina, jačinom glomerulske filtracije, i nalazom albuminurije. Utvrđena je i povezanost indeksa mase leve komore i HOMA-IR.

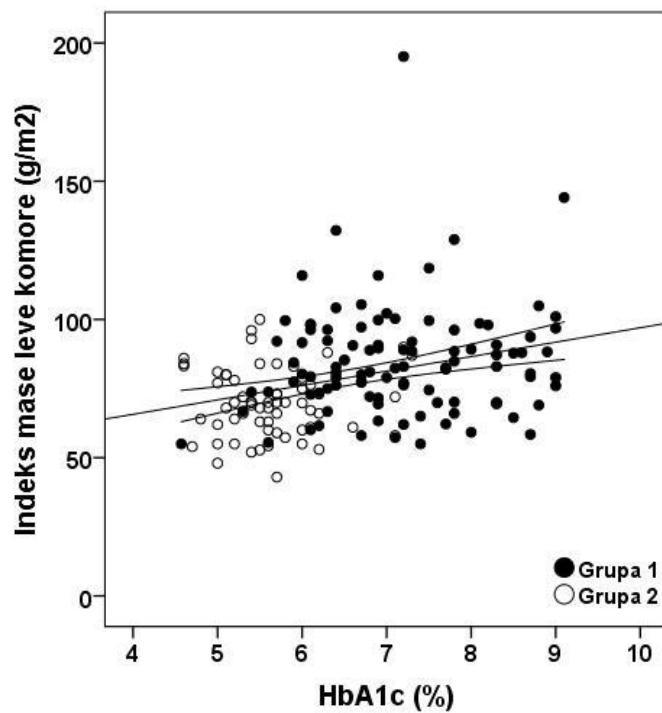
Tabela 25. Korelacije indeksa mase leve komore sa karakteristikama ispitivanih bolesnika, laboratorijskim nalazima i indeksom insulinske senzitivnosti

	Parametar	r/p	p
Indeks mase (g/m ²)	Muški pol**	-0,351	<0,001
	Glukoza** (mmol/l)	0,383	<0,001
	HbA1c* (%)	0,316	<0,001
	HDL holesterol* (mmol/l)	-0,243	0,002
	Trigliceridi** (mmol/l)	0,220	0,005
	Apolipoprotein B** (g/l)	0,151	0,055
	Kreatinin* (μmmol/l)	0,410	<0,001
	JGF* (ml/min/1,73m ²)	-0,216	0,006
	Albuminurija** (mg/24h)	-0,231	0,003
	HOMA**	0,344	<0,001

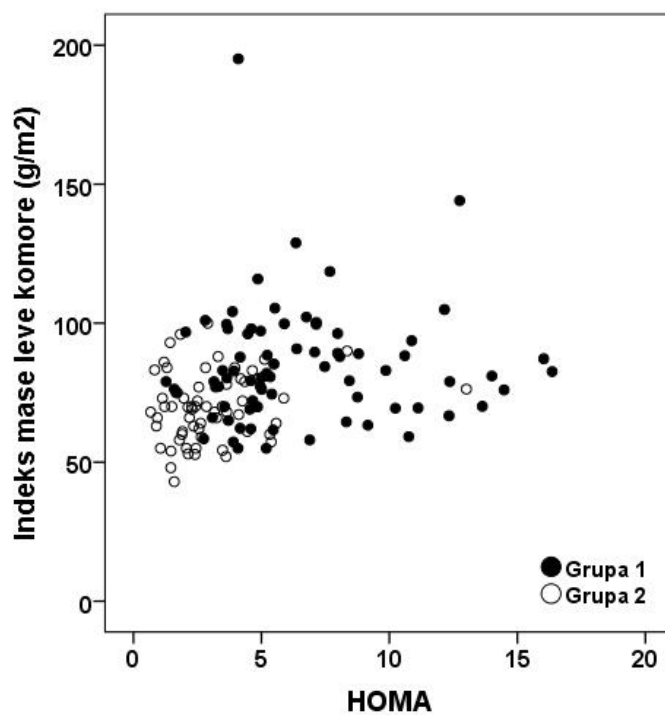
*Pearson-ov koeficijent korelacije (r), **Spearman-ov koeficijent korelacije (ρ), HbA1c-glikozilirani hemoglobin, JGF- jačina glomerulske filtracije, HOMA-IR- insulinska senzitivnost određena homeostaznim modelom HOMA IR



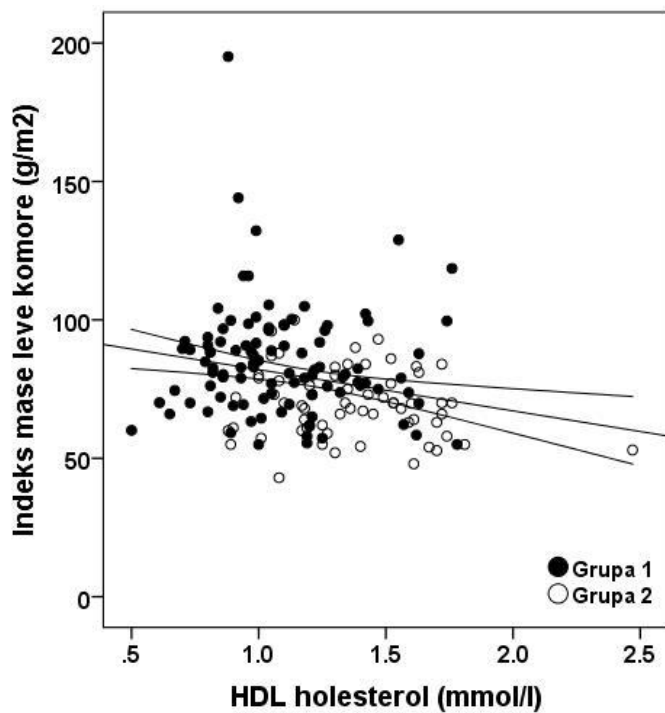
Grafikon 1. Korelacija indeksa mase leve komore i koncentracije glukoze



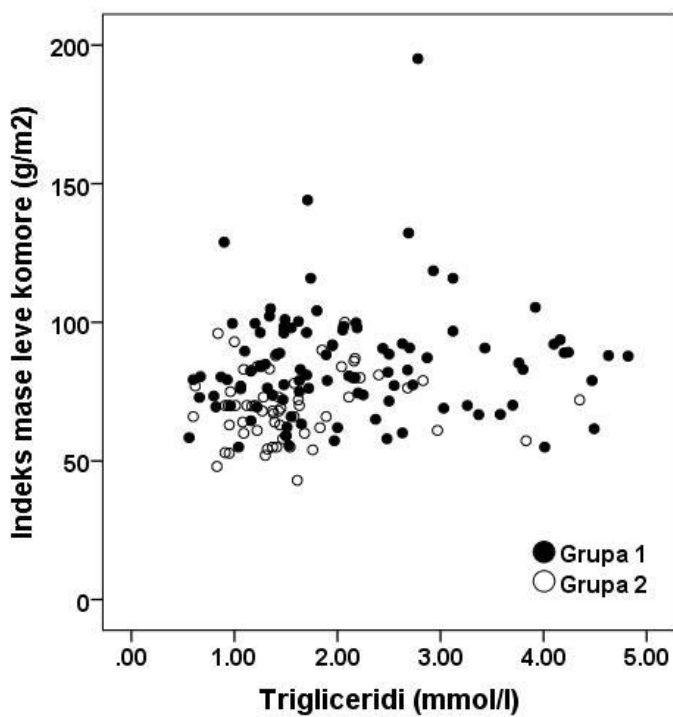
Grafikon 2. Korelacija indeksa mase leve komore i vrednosti HbA1c



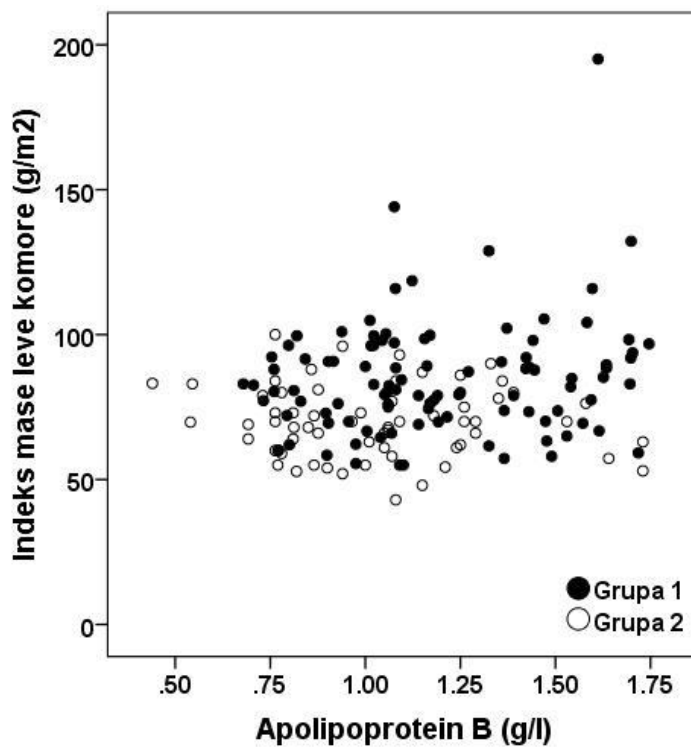
Grafikon 3. Korelacija indeksa mase leve komore i HOMA-IR



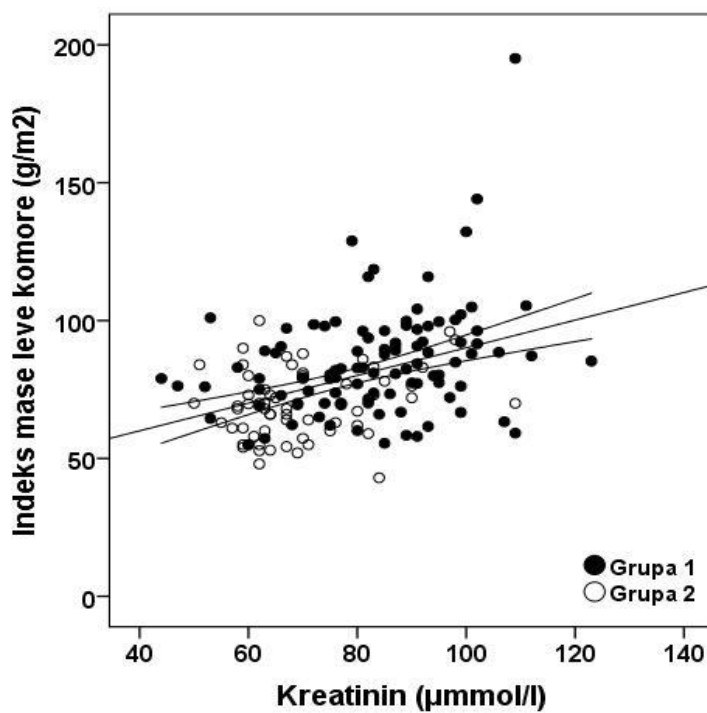
Grafikon 4. Korelacija indeksa mase leve komore i koncentracije HDL holesterola



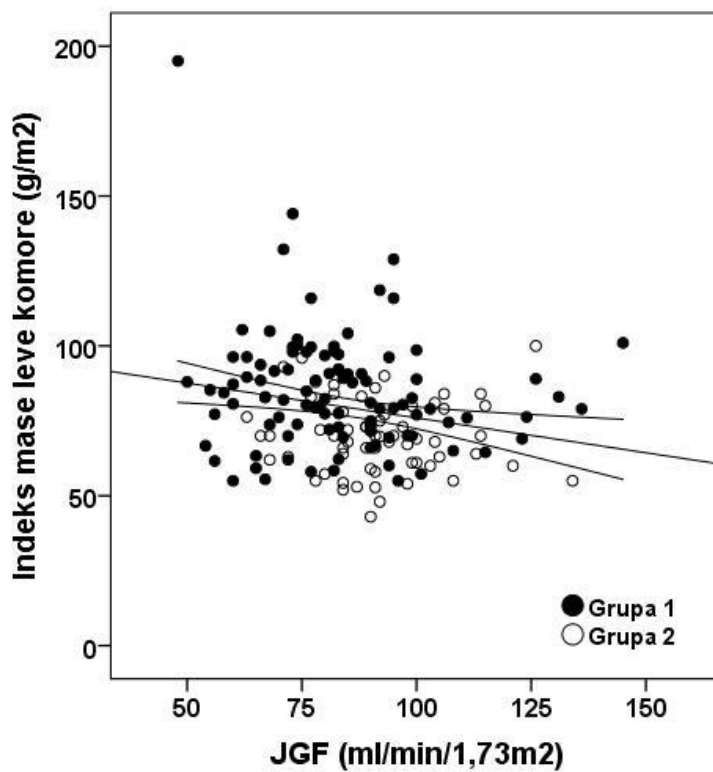
Grafikon 5. Korelacija indeksa mase leve komore i koncentracije triglicerida



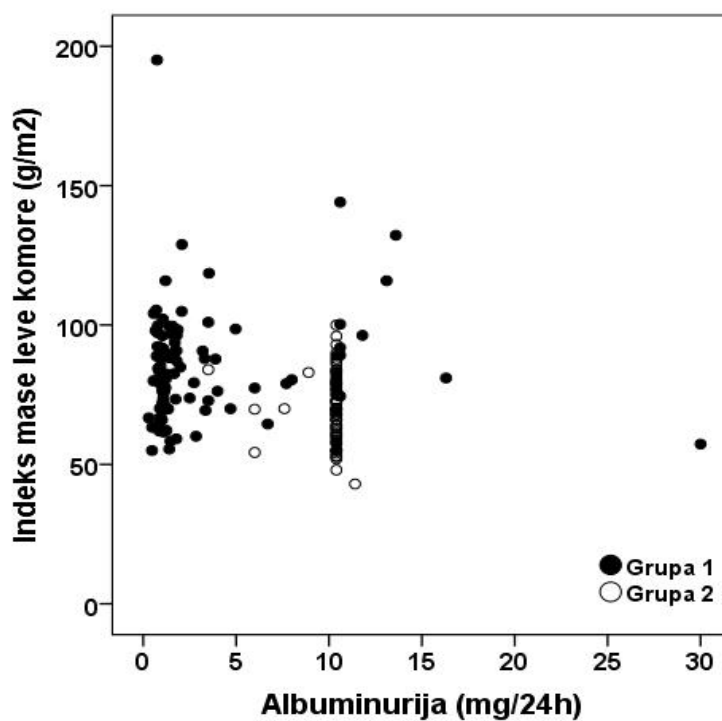
Grafikon 6. Korelacija indeksa mase leve komore i koncentracije apolipoproteina B



Grafikon 7. Korelacija indeksa mase leve komore i koncentracije kreatinina



Grafikon 8. Korelacija indeksa mase leve komore i jačine glomerulske filtracije



Grafikon 9. Korelacija indeksa mase leve komore i albuminurije

5.0. DISKUSIJA

5.0. DISKUSIJA

Miokardna disfunkcija je posledica izmenjene strukture ili funkcije miokarda, izuzetno je česta i ima najveći klinički i opšte zdravstveni značaj. Može da se javi kao sistolna ili dijastolna disfunkcija.

Sistolna disfunkcija označava smanjenje kontraktilne snage i ejezione frakcije miokarda, javlja u oko 60% bolesnika sa srčanom insuficijencijom, povezana je sa dilatacijom i globalnom ili regionalnom hipokinezijom leve komore. Bolesnici sa dijastolnom difunkcijom nemaju dilataciju leve komore već samo povećanu debljinu i krutost komornih zidova [13, 9], a osnovni poremećaj je smanjena miokardna relaksacija i otežano punjenje leve komore kao i uvećanje leve pretkomore.

Funkcija leve komore se najpouzdanije određuje ehokardiografijom, pri čemu se sistolna funkcija najbolje procenjuje merenjem ejezione frakcije, dok se dijastolna funkcija meri određivanjem debljine, elastičnosti i krutosti zida leve komore [97].

Težina ispoljavanja miokardne disfunkcije može biti različita, od blagih formi i asimptomatskih oblika do najozbiljnijih, kao što je srčana insuficijencija. Oboljenje se razvija postepeno, kao posledica delovanja niza faktora rizika, tako da se njene ispoljene

forme smatraju medicinskim propustom lekara i bolesnika. U Evropi od srčane insuficijencije boluje oko 2% odraslih, čiji broj posle 65. godine raste na 6-10% [43, 98].

Od posebnog je značaja postojanje početnih, blagih i asimptomatskih formi oboljenja [44], od koje na evropskom tlu boluje najmanje 10 miliona ljudi. Kod ovih bolesnika rana dijagnoza omogućuje pravovremenu primenu lekova koja može da uspori, ili čak zaustavi, napredovanje bolesti.

Iz tog razloga je cilj ovog istraživanja bio da se utvrde rane, asimptomatske forme miokardne disfunkcije kod bolesnika sa dijabetesom i arterijskom hipertenzijom, posebno i udruženo, da bi se procenila najbolja terapijska strategija u sprečavanju progresije miokardnog oštećenja.

Mnogobrojni strukturni, mehanički ili električni uzroci mogu da dovedu do miokardne disfunkcije a njihovo identifikovanje ima najveći preventivni i terapijski značaj. Savremena civilizacija se suočava sa velikim brojem etioloških faktora koji mogu da dovedu do pojave miokardne disfunkcije, od kojih je većina povezana sa metaboličkim uzrocima. Miokardna disfunkcija u manjem broju oboljenja, kao što su primarne dilatacione kardiomiopatije, inflamatorna oboljenja miokarda i urođene i stečene srčane mane, nema metaboličku osnovu. Većina oboljenja koja izazivaju miokardnu disfunkciju, kao što su ishemijska bolest srca sa i bez preležanog infarkta miokarda, arterijska hipertenzija, T2D, hiperlipoproteinemija i gojaznost spadaju u metaboličke poremećaje.

Kod bolesnika sa poremećenom glikoregulacijom i/ili T2D miokardna disfunkcija je znatno češća nego kod onih sa normalnom glikoregulacijom. Ovakva udruženost je prepoznata kao klinički rizična, pa se T2D smatra najvažnijim komorbiditetom miokardne disfunkcije. Arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija i ishemijska bolest srca se često javljaju kod bolesnika sa T2D, što doprinosi većoj učestalosti miokardne disfunkcije. Ovi bolesnici imaju teže oblike koronarne ateroskleroze, a ukoliko se razvije akutni infarkt miokarda rizik za nastajanje miokardne disfunkcije je veći. U planiranju

aktuelne studije smatrali smo da je uključivanje bolesnika sa T2D i arterijskom hipertenzijom klinički najznačajnije i da bi moglo da nam pruži odgovore koje će imati značajnu kliničku primenu.

Poremećaj glikoregulacije i/ili T2D su nezavisni faktori rizika za nastanak miokardne disfunkcije koji povećavaju rizik za njen razvoj za dva (kod muškaraca) i pet puta (kod žena) [99, 15]. Ukoliko je kod bolesnika sa T2D glikoregulacija nezadovoljavajuća, a indeks telesne mase visok, mogućnosti za razvoj miokardne disfunkcije su veće [21, 33]. Takođe, insulinska rezistencija, hiperinsulinemija i predijabetes su znatno češći kod bolesnika sa miokardnom disfunkcijom nego kod zdravih [26, 27]. Insulinska rezistencija se može razviti deset ili više godina pre pojave T2D, a ima etiopatogenetski značaj u razvoju T2D i dijastolne disfunkcije leve komore. Ona je nezavistan prediktor nastanka (nezavisno od drugih faktora rizika), ne samo miokardne disfunkcije već i kardiovaskularnih bolesti u T2D [100]. Insulinska rezistencija kod ovih bolesnika je posledica simpatičke hiperaktivnosti [28], fizičke neaktivnosti, endotelne disfunkcije i gubitka mišićne mase.

T2D je nepovoljan prognostički faktor ukoliko postoji miokardna disfunkcija. Hospitalizacije zbog miokardne disfunkcije su bile znatno češće kod bolesnika sa T2D u poređenju sa bolesnicima koji su imali normalnu glikoregulaciju [22]. Takođe, T2D je bio nezavistan prediktor mortaliteta kod bolesnika sa izraženom miokardnom disfunkcijom [101].

Odnos između miokardne disfunkcije i T2D je dvosmeran, tako da pooodmakli oblici miokardne disfunkcije mogu uticati na pojavu T2D. Ukoliko je oštećenje leve komore težeg stepena mogućnost pojave T2D je povećana [102]. Takođe, težina poremećaja srčane funkcije je bila nezavistan prediktor razvoja T2D [103].

Arterijska hipertenzija je jedno od najčešćih masovnih oboljenja čija je prevalencija u opštoj populaciji 30-40%. Predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za

kardiovaskularna oboljenja i znatno je češća u starosti.

Prevalencija arterijske hipertenzije je skoro dva puta veća kod bolesnika sa T2D nego kod zdravih a njihovi udruženi efekti na srce su slični, sinergistički i nezavisni [104]. Istovremena pojava ove dve bolesti je često uzrok miokardne disfunkcije, češće kod žena nego kod muškaraca. Arterijska hipertenzija je najčešći komorbiditet udružen sa T2D, čije prisustvo komplikuje procenu pojedinačnog uticaja hiperglikemije na miokardnu funkciju. Kod ovih bolesnika najčešće postoji nekoliko udruženih faktora rizika (arterijska hipertenzija, poremećaj glikoregulacije, hiperlipoproteinemija, gojaznost, pušenje i fizička neaktivnost) koji se superponiraju i utiču negativno na stanje miokarda. Sistolni krvni pritisak znatno bolje predviđa kardiovaskularna oboljenja nego dijastolni, naročito kod osoba starijih od 50 godina, a indeks puls-pritisak (razlika između sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska) najbolje predviđa razvoj kardiovaskularnih bolesti. Dokazano je da je miokardna disfunkcija korelisala dobro sa prisustvom arterijske hipertenzije, indeksom puls-pritisak, visokim indeksom telesne mase i godinama starosti. Odnos visine krvnog pritiska i pojave miokardne disfunkcije nije u potpunosti razjašnjen. On zavisi od prisustva ostalih faktora rizika, klinički je često oligo- ili asimptomatičan, sporo progredira i može biti maskiran konkomitantnim oboljenjima [105].

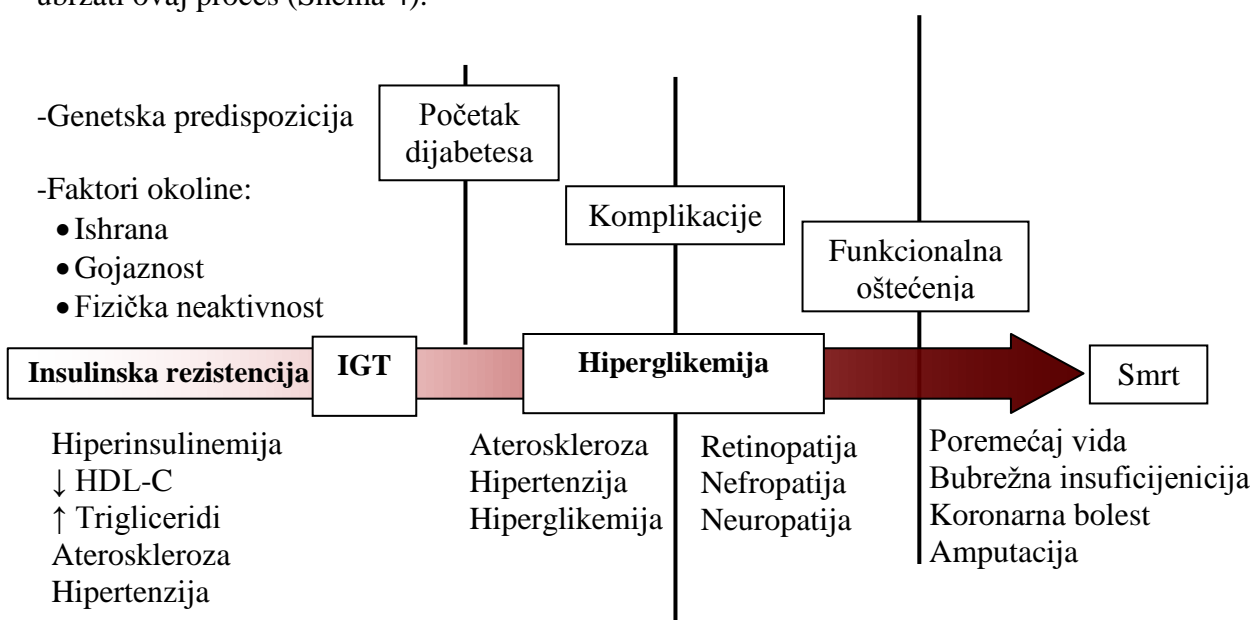
Nekoliko studija poslednjih godina je ukazalo na akumulaciju visceralne masti kao važnog metaboličkog etiološkog faktora u razvoju T2D i miokardne disfunkcije [106, 107]. Utvrđeno je da su arterijska hipertenzija, odnos kuk-struk i visceralno subkutano masno tkivo pokazivali nezavisnu korelaciju sa masom i DDLK. Disfunkcija adipocita izazvana povećanim volumenom visceralnog masnog tkiva dovodi do povećane inflamatorne sekrecije citokina, smanjene antiinflamatorne aktivnosti adiponektina i razvoja miokardne i endotelne disfunkcije. To je bio razlog što su u našoj grupi bolesnika ispitivani inflamatorni biomarkeri, hsCRP i homocistein, kao i hormon masnog tkiva adiponektin.

Stepen gojaznosti koreliše sa postojanjem DDLK. Količina abdominalnog i visceralnog

masnog tkiva je u direktnom odnosu sa stepenom DDLK. Insulinska rezistencija i metabolički sindrom su jedan od značajnih patofizioloških mehanizama koji povezuju gojaznost sa DDLK, nezavisno od godina, vrednosti krvnog pritiska i indeksa telesne mase [108, 109, 110].

Pojava klinički ispoljenog T2D je podmakla faza ranije postojećih subkliničkih poremećaja glikoregulacije i insulinske rezistencije. Savremena istraživanja potvrđuju postojanje kardiometaboličkog (kardiodijabetičnog) kontinuuma, stanja u kome T2D, metabolički sindrom i često udružena arterijska hipertenzija, dovode do promena na kardiovaskularnom sistemu. Ovaj koncept je potvrđen u kliničkoj praksi i ima velike terapijske implikacije, jer ukazuje na neophodnost ranog, subkliničkog utvrđivanja metaboličkih promena.

Kardiometabolički kontinuum se aktivira kod osoba koje imaju gensku predispoziciju za razvoj T2D a koje su izložene štetnim uticajima sredine i toksičnim faktorima, koji mogu ubrzati ovaj proces (Shema 4).



Shema 4. Progresija kardiometaboličnog kontinuuma na kardiovaskularnom sistemu
IGT-poremećejtolerancij glukoze

Klinička potvrda prisustva bolesti u porodici se dokazuje podacima o T2D i kardiovaskularnim komplikacijama u mlađem životnom dobu kod bliskih srodnika. Skoro polovina uključenih bolesnika u Grupi 1 (47,5%) i Grupi 3 (43,4%) su imali pozitivnu porodičnu anamnezu za T2D. U Grupi 2, 25,8% ispitanika je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu za T2D. Pozitivnu porodičnu anamnezu za kardiovaskularne bolesti imalo je 79% ispitanika u Grupi 2, 63,2% u Grupi 3 i 39,6% bolesnika u Grupi 1. Veoma je važan podatak da je u Grupi 1 pozitivnu porodičnu anamnezu za kardiovaskularne bolesti imalo 39,6% ispitanika, dok je u Grupi 2 pozitivnu porodičnu anamnezu za T2D imalo 25,8%. Podaci o održanom postojanju pozitivne porodične anamneze ukazuju na značajnu mogućnost razvoja drugog komorbiditeta u daljem kliničkom toku. U zavisnosti od ozbiljnosti svakog poremećaja, (stratifikacija faktora rizika) vreme i težina njegovog kliničkog ispoljavanja se znatno razlikuju. Najčešće vreme pojave biohemijskih abnormalnosti je treća i četvrta decenija života. To je u saglasnosti sa rezultatima naših ispitivanja, jer su bolesnici bili u šestoj deceniji, sa klinički manifestnim bolestima. Identifikovanje osoba koje bi mogle da budu u riziku nije jednostavno jer zbog odsustva simptoma čak do 50 %, ne zna da su u riziku [2, 7].

Brzinu razvoja kardiometaboličkog kontinuuma značajno pogoršava prisustvo komorbiditeta, od kojih su arterijska hipertenzija, dislipidemija i gojaznost najvažnije. Štetne životne navike, kao što su ishrana bogata zasićenim mastima i ugljenim hidratima, fizička neaktivnost i pušenje su takođe dodatni negativni faktori. Većina ispitanika u ovom istraživanju u sve tri grupe su bili fizički neaktivni. Među našim ispitanicima, u Grupi 1 pušilo je više od trećine (36,6%), u Grupi 2 skoro polovina (43,5%), a najmanje u Grupi 3 (23,7%). Poodmakle godine života, duže trajanje T2D, lošija glikoregulacija i mikrovaskularne promene u velikoj meri pogoršavaju morfološke lezije.

Morfološke promene se javljaju kako na miokardu tako i na vaskularnom, a kasnije i na nervnom sistemu. Makrovaskularne komplikacije T2D, ishemijska bolest srca (dva do tri puta češća u T2D) [15] i cerebrovaskularna bolest (dva do četiri puta češća) [17, 18] su

najveće kliničke pretnje. Klasično, javljaju se i periferna vaskularna bolest, iznenadna srčana smrt i kompleksne komorske aritmije.

Zbog masovnosti T2D i arterijske hipertenzije najveći dijagnostički i terapijski značaj ima rano utvrđivanje promena koje ove bolesti izazivaju na miokardu. Smatrali smo da bi postavljanje dijagnoze miokardnih lezija u asimptomatskoj fazi, kada su biohemijske abnormalnosti blage moglo da ima značaj u terapiji i usporavanju progresije bolesti.

Tabela 26. Stepeni razvoja kardiometaboličkog kontinuuma

Stepen	Molekularni mehanizam	Morfološke promene	Funkcionalni poremećaji
Rani	Povećane SMK, poremećaj metabolizma Ca	Povećanje debljine zida i mase leve komore	Često prisutna DDLK, normalna EF
Intermedijarni	Insulinska rezistencija, stvaranje završni produkti glikozilacije, apoptoza i nekroza miocita, fibroza, umereno izražena autonomna neuropatija	Uvećana i proširena leva komora, veća debljina zida leve komore	DDLK, EF<50%
Odmakli	Mikrovaskularne promene, teški oblik autonomne neuropatije, arterijska hipertenzija, IBS	Uvećana i proširena leva komora, veća debljina zida leve komore	Izražena DDLK i sistolna disfunkcija

Ca-kalcijum, SMK-slobodne masne kiseline, DDLK-dijastolna disfunkcija leve komore, EF-ejekciona frakcija, IBS-ishemijska bolest srca

Kardiometabolički kontinuum se razvija postepeno, tokom decenija, u nekoliko stepena, pri čemu su i u toku napredovanja zahvaćeni različiti organi, sistemi i/ili strukture (Tabela 26). Kada molekularne promene uznapreduju, javljaju se morfološke lezije, čijom daljom progresijom dolazi do funkcionalnih poremećaja.

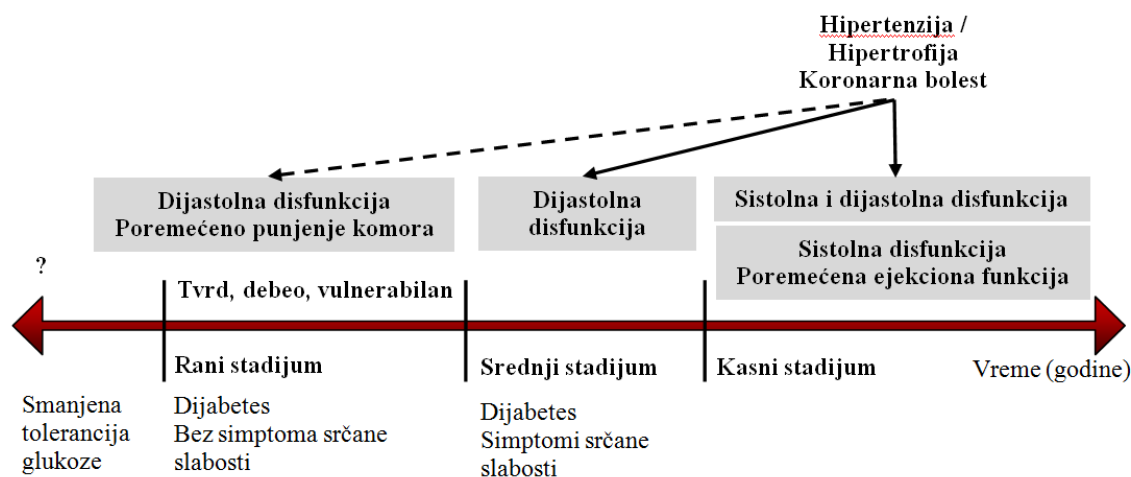
U ranom stepenu promene na miokardu su blage. Miokard se adaptira na postojanje insulinske rezistencije i hiperglikemije, dolazi do intracelularnog poremećaja metabolizma kalcijuma i većeg korišćenja slobodnih masnih kiselina za energetske potrebe miokarda. Smanjena je koncentracija glukoznog transportera 1 i 4 [111]. Leva komora je blago povećana, kao i njena masa i debljina zida, a DDLK je diskretna.

U intermedijarnom stepenu na molekularnom nivou dolazi do aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, povećanja koncentracije transformišućeg faktora rasta, beta-1, i smanjenja insulinskog faktora rasta-1. Insulinska rezistencija je izražena, dolazi do akumulacije završnih produkata glikozilacije, kao i hipertrofije, apoptoze i nekroze miocita. Javlja se pojačana miocitna i intersticijalna fibroza kao i umerena autonomna neuropatija. Dolazi do daljeg povećanja i dilatacije leve komore i povećane debljine njenog zida. Ejekciona frakcija leve komore je manja od 50%, a DDLK je izražena i može se klinički utvrditi. Endotelna disfunkcija dovodi do smanjene elastičnosti zida arterija i povećava perifernu vaskularnu rezistenciju. Povećano naknadno operećenje pogoršava funkciju miokarda i povećava njegovu energetske potrošnju [112].

U odmaklom stepenu se javljaju izražene mikrovaskularne promene i autonomna neuropatija a hipertenzivne lezije su uznapredovale. Leva komora je proširena, smanjene kontraktilnosti, sa prisutnom mitralnom insuficijencijom, istanjenog zida. Klinički i ehokardiografski se može utvrditi postojanje sistolne i dijastolne disfunkcije leve ili obe srčane komore.

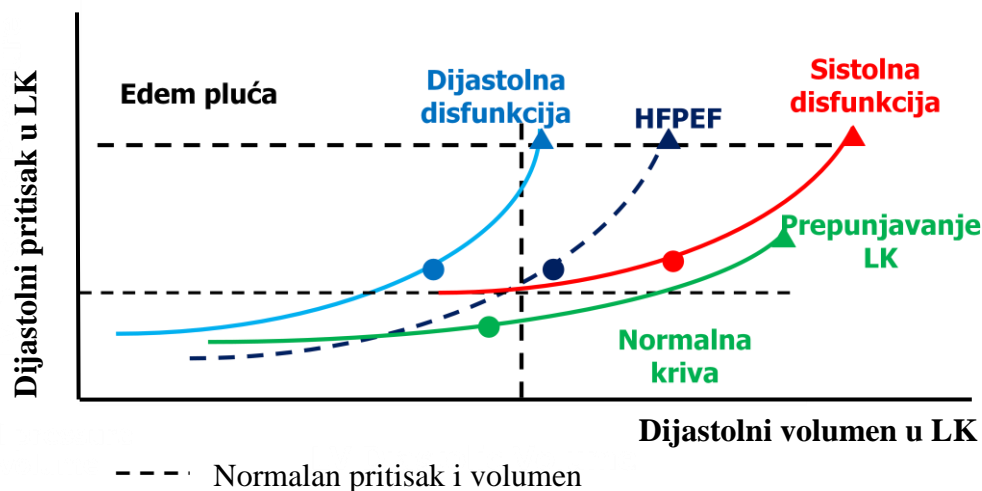
U savremenoj medicini DDLK je najčešće povezana sa metaboličkim poremećajima i arterijskom hipertenzijom. Etiopatogenska uloga T2D, metaboličkog sindroma i hiperlipoproteinemije predstavlja patogenetsku osnovu pogoršanja morfoloških promena u miokardu.

Kao što je naglašeno, kardiovaskularni kontinuum se na miokardu predstavlja pojavom DDLK, koja započinje poremećajem punjenja leve komore, sa poremećenom i zakasnelom dijastolnom relaksacijom (Shema 5).



Shema 5. Progresija kardiometaboličnog kontinuuma na miokardu

Kasnije poremećaj dijastolne funkcije progredira, dolazi do povećanja krutosti zida leve komore (povećan faktor Tau) i smanjenja njene komplijanse. Kriva odnosa pritisak-volumen u levoj komori se pomera ulevo, što se može dokazati u toku hemodinamskih i ehokardiografskih merenja (Slika 3). U odmaklim fazama DDLK njen zid je krut, zadebljan i slabije rastegljiv a punjenje kompromitovano. Funkcija leve komore je normalna, ili blago smanjena. Sistolna funkcija leve komore ostaje dugo očuvana, a najčešće, ali ne i uvek, se pogoršava kada dođe do pojave koronarne bolesti ili uznapredovale hipertenzije.



Slika 3. Krive odnosa pritiska i volumena u normalnim uslovima, kod bolesnika sa sistolnom i dijastolnom disfunkcijom

Primena lekova koji bi usporili razvoj ovog procesa u ovoj fazi bi bila veoma važna, ali nije dokazano da je bilo koji poznati terapijski princip efikasan. Lekovi koji se primenjuju u sistolnoj disfunkciji leve komore (inhibitori konvertujućeg enzima/inhibitori angitenzina II, blokatori beta receptora, antagonisti mineralokortikoidnih receptora, diuretici) nemaju efekta kod ovih bolesnika. Postoji nada da će novi terapijski principi, kao što je LCZ696, možda biti efikasan.

Dinamika progresije i faktori koji utiču na opisani proces su predmet ozbiljnih kliničkih rasprava jer postoje kontroverzni stavovi i klinička saopštenja. Spektar miokardne disfunkcije kod bolesnika sa T2D je veoma širok i postoji preklapanje kada je u pitanju procena uticaja različitih etioloških faktora u odnosu na poremećaj glikoregulacije. Studija Bertonija i saradnika [43] je analizirala podatke 44837 bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom iz bolničkih otpusnih lista na celoj teritoriji SAD u odnosu na 450254 bolesnika u kontrolnoj grupi. Ona je pokazala nezavisnu povezanost T2D i idiopatske dilatacione kardiomiopatije, tako da je T2D značajno povećavao mogućnost pojave idiopatske dilatacione kardiomiopatije (OR 1,75; 95%CI 1,71-1,79). Ovakvi rezultati ukazuju na mogućnost štetnog delovanja udruženih etioloških faktora na polju ranije postojeće dijabetične predispozicije. Takođe, bolesnici sa restriktivnim oblikom kardiomiopatije i T2D su imali znatno izraženiju hipertrofiju i restrikciju

miokarda, teže hemodinamske oblike bolesti, ozbiljniju kliničku sliku i veći mortalitet [113].

T2D dovodi do promena na miokardu čak i kad ovi bolesnici nemaju arterijsku hipertenziju, ishemijsku bolest srca ili valvularnu bolest. DDLK i hipertrofija leve komore povećavaju rizik od nastanka srčane insuficijencije i ukazuju na nepovoljnu prognozu. Znatno broj eksperimentalnih i kliničkih studija je potvrdio da u nastajanju DDLK imaju značaj ne samo poremećena glikoregulacija, već i hiperinsulinemija [114], povećana koncentracija masnih kiselina [115], inflamacija [116], poremećena bubrežna funkcija [117] i steatoza miokarda [118].

DDLK, izražena kroz odnos E/E', je bila siguran prediktor kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa T2D [119]. Ovaj odnos je bio nezavisan od starosti, pola, indeksa telesne mase, ejeckione frakcije leve komore, brzine pulsog talasa, odnosa debljine intima-medija karotidnih arterija i vrednosti LDL holesterola. Relativni rizik za oboljevanje od infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta je bio tri puta veći ukoliko su bolesnici imali odnos E/E' iznad 15, u poređenju sa onima kod kojih je ovaj odnos bio manji od 15.

U istoj studiji, DDLK je bio bolji nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i akutnim koronarnim sindromom nego pokazatelj sistolne funkcije, što ukazuje na njenu ranu pojavu i veliki klinički značaj [120, 121, 122].

Bolesnici sa T2D koji su imali DDLK su imali znatno veći rizik za hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije [123]. Na osnovu ovih podataka smatra se da je DDLK bila podjednako pouzdan prediktor razvoja srčane insuficijencije kod ovih bolesnika kao i HbA1c.

Owan i saradnici su utvrdili da su diskretne i subkliničke promene DDLK značajno

korelisale sa povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom, a da je odnos E/E' bio nezavistan prediktor kardiovaskularne smrtnosti [124].

Mada pomenuti faktori rizika deluju simultano i sinergistično, uloga T2D je najvažnija, pa je definisano i prihvaćeno mišljenje da su T2D i kardiovaskularne bolesti klinički ekvivalenti. Ovo se odnosi ne samo na ishemijsku bolest srca i cerebrovaskularni insult, već i na srčanu insuficijenciju i perifernu vaskularnu bolest. Značaj DDLK kao početne lezije i značajnog prediktora kardiovaskularnih događaja, srčane insuficijencije i miokardnog oštećenja u T2D je dokazan u nizu istraživanja.

Veliki broj studija ukazuje da je moguće da se DDLK pojavi i pre pojave T2D [125]. Ona je u ranim fazama kardiometaboličnog kontinuuma, deset ili više godina pre pojave T2D, povezana sa insulinskom rezistencijom. Ovaj parametar je bio najjači kardiometabolički prediktor nastajanja srčane insuficijencije, čak i kod bolesnika koji nisu imali T2D, nezavisno od hiperglikemije i drugih faktora rizika. Insulinska rezistencija koreliše sa stepenom srčane insuficijencije i DDLK, metaboličkim sindromom i gojaznošću. DDLK je u ovom ispitivanju korelisala sa povećanim indeksom telesne mase i obimom struka [25].

Vrednosti HbA1c su veoma dobro korelisale sa pojavom DDLK ali i sa ukupnim kardiovaskularnim mortalitetom. Opservacione studije su pokazale da je u grupi bolesnika sa T2D povećanje vrednosti HbA1c od 1% bilo povezano sa povećanjem relativnog rizika za nastajanje kardiovaskularnih događaja za 18% [126].

DDLK je bila pouzdan prekursor nastajanja dijastolne srčane insuficijencije [127] i predstavlja ranu manifestaciju miokardnog oštećenja u T2D [98, 127, 128]. Ovo je u saglasnosti sa hipotezom da DDLK nastaje rano u toku razvoja kardiometaboličkog kontinuuma i da njeno pravovremeno utvrđivanje pruža terapijske mogućnosti.

From i saradnici [123] su potvrdili korelaciju povećanog odnosa E/E' sa ukupnom

smrtnošću kod bolesnika sa T2D, dok su Mogelwang i saradnici [127] u opštoj populaciji ukazali da je DDLK, potvrđen tkivnim Doppler-om, bio snažan i nezavistan prediktor mortaliteta. Ova studija je potvrdila da je DDLK bila prisutna u supkliničkoj fazi poremećaja glikoregulacije, kod bolesnika sa insulinskom rezistencijom, pre razvoja dijabetesa.

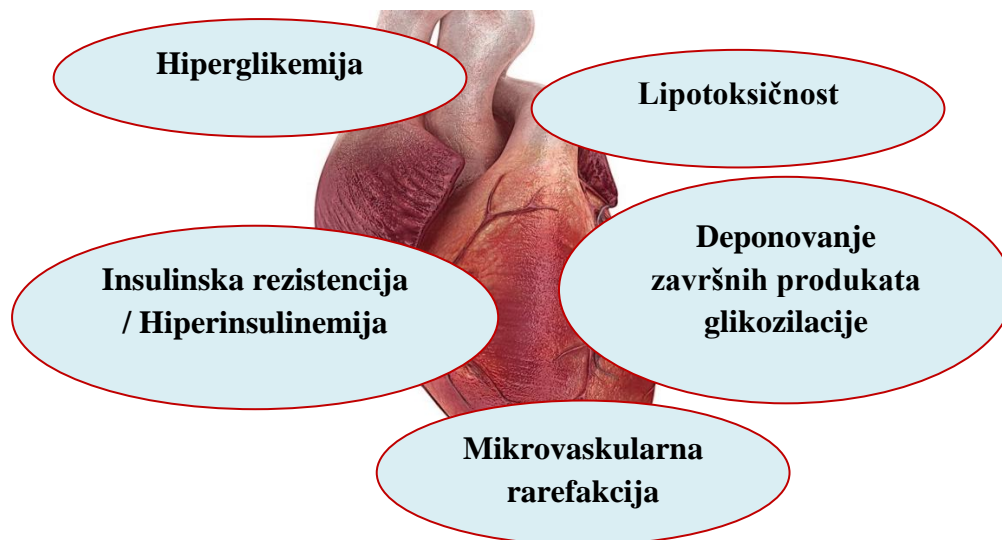
Atali i saradnici [130] su u grupi od 49 bolesnika sa tipom 1 dijabetesa i T2D ispitivali prevalenciju DDLK, ali nije utvrdio njenu korelaciju sa starošću bolesnika, polom, trajanjem T2D i prisustvom komplikacija. Astori i saradnici [131] su ispitivali DDLK u maloj grupi bolesnika sa T2D i tipom 1 dijabetesa [132] i pokazali da su promene u dijastolnoj funkciji bile izraženije kod bolesnika sa T2D i korelisale su sa HbA1c, starošću bolesnika i trajanjem T2D. Ovakav nalaz autori objašnjavaju mikroangiopatskim promenama i prisustvom autonomne neuropatije.

T2D dovodi do promena na miokardu, čak i kada ovi bolesnici nemaju ishemijsku bolest srca, arterijsku hipertenziju ili valvularnu bolest. Kod bolesnika sa T2D postoji povećani doživotni rizik od razvoja srčane insuficijencije [133]. Takođe, brojne studije su pokazale da poremećaj glikoregulacije značajno koreliše sa prisustvom i stepenom DDLK [134].

U nastajanju DDLK veliki značaj ima ne samo glikoregulacija već i drugi faktori, kao što su hiperinsulinemija [114], povećana koncentracija masnih kiselina [115], inflamacija [116], poremećena bubrežna funkcija [117] i steatoza miokarda [118]. Procena pojedinačnog uticaja značaja svakog od navedenih faktora, kao i njihov međusobni uticaj nisu razjašnjeni u potpunosti. Metodološki nedostaci studija na osnovu kojih su izvedena ova saznanja su brojni, kao što je nedostatak kontrolne grupe, posebno osoba iste starosti [135, 136, 137]. Ovo je neophodno jer znatan broj starijih od 60 godini u zdravoj populaciji ima DDLK [138, 139].

Patogenetski mehanizam nastanka DDLK u T2D je složen, multifaktorijelan i uključuje aktivaciju nekoliko humoralnih sistema. Glavni etiopatogenetski faktori su

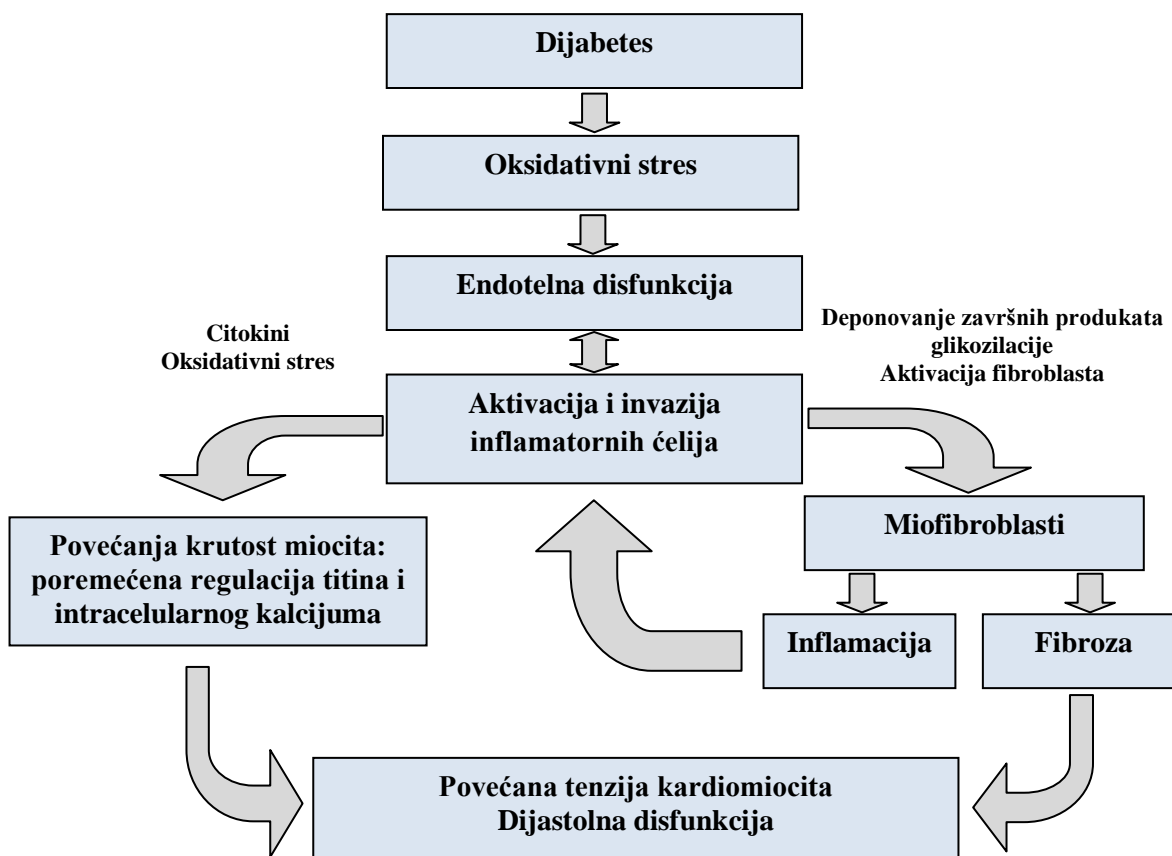
hiperglikemija, insulinska rezistencija i hiperinsulinemija, akumulacija završnih produkata glikozilacije, lipotoksičnost, i mikrovaskularna rarefikacija (Slika 4.).



Slika 4. Osnovni patofiziološki mehanizmi u nastajanju dijastolne disfunkcije leve komore

Izloženost endotela hiperglikemiji dovodi do raspadanja mitohondrija i stvaranja produkata oksidativnog stresa. Povećano stvaranje superoksida u mitohondrijama dovodi do poremećaja aktivnosti azot monoksid sintaze i smanjenja stvaranja cikličnog guanozin monofosfata. Ovo smanjuje aktivnosti protein kinaze G u kardiomiocitima, što dovodi do njihove smanjene rastegljivosti. Opisane promene su posledica hipofosforilacije citoskeletnog proteina titina, koji reguliše interakciju aktina i miozina i dijastolnu relaksaciju miokarda. Smanjenje rastegljivosti zida leve komore je povezano sa povećanjem krutosti njenog zida i dovodi do nastanka DDLK. U in vitro uslovima je dokazano da dodavanje protein kinaze G kardiomiocitima bolesnika sa DDLK poboljšava rastegljivost miokardnog zida. Slični rezultati su pokazani i na miocitima bolesnika sa aortnom stenozom i T2D. Pored toga što dovodi do poremećaja endotelne funkcije, hiperglikemija ima i direktan toksični uticaj na kardiomiocite. U preparatima leve pretkomore kod bolesnika sa T2D dokazana je fragmentacija mitohondrijalnog matriksa i

izražen oksidativni stres. U isto vreme, hiperglikemija povećava aktivnost protein kinaze C u fibroblastima, što povećava stvaranje i deponovanje kolagena [140] (Shema 6).



Shema 6. Patofiziološki aspekti dijastolne disfunkcije leve komore u dijabetesu

Insulinska rezistencija i hiperinsulinemija dovodi do niza metaboličkih i funkcionalnih poremećaja koji izazivaju DDLK. Gojaznost je povezana sa sistemskim proinflamatornim stanjem i visokom koncentracijom cirkulišućih proinflamatornih citokina, oksidativnim stresom i smanjenjem koncentracije azot monoksida [141]. Pokazano je da insulinska rezistencija dovodi do poremećaja miokardnog iskorišćavanja glukoze, smanjene produkcije adenozin trifosfata, manjih energetske potencijala miokarda i DDLK. Aktivacijom nekoliko kontrolnih mehanizama insulinska rezistencija dovodi do hipertrofije kardiomiocita, a insulin direktno smanjuje njihovu rastegljivost uticajem na

izoform titina [142, 143]. Deponovanje završnih produkata glikozilacije i makrovaskularna rarefakcija dovodi do smanjenja miokardne perfuzije koja dalje pogoršava DDLK. Patofiziološki značaj autonomne neuropatije je značajan jer dovodi do simpatičke denervacije, poremećaja beta adrenergičkog tonusa, smanjenja kontraktiliteta i relaksacije.

U DDLK postoji povećana akumulacija završnih produkata glikozilacije u miokardu [113]. Završni produkti glikozilacije su imunohistohemijski locirani u endotelu, intersticijumu i miocitima [144]. Njihovo prisustvo izaziva vaskularnu inflamaciju, što smanjuje stvaranje endotelnog azot monoksida [145, 146]. Intersticijano deponovanje završnih produkata glikozilacije dovodi do oksidativnog stresa, a u kasnijoj fazi i apoptoze [147]. Smanjene miokardne koncentracije azot monoksida u dužem vremenskom periodu dovode do koncentričnog remodelovanja i povećanja krutosti zida leve komore [145].

Povećano miokardno preuzimanje slobodnih masnih kiselina, dovodi do akumulacije triglicerida u miokardu, koje deluju lipotoksično. Ovaj proces i njihova povećana koncentracija u miokardu, miokardna steatoza, se može pouzdano prikazati na magnetnoj rezonanciji. Veća miokardna koncentracija triglicerida dovodi do mitohondrijalne disfunkcije, apoptoze i nekroze [148], i akumulacije intermedijarnih produkata njihovog metabolizma, diacilglicerola i ceramida, u koronarne arterije [149, 150]. Ceramid inhibira aktivnost azot monoksida. Miokardna steatoza kod bolesnika sa T2D koreliše sa smanjenom rastegljivošću zida i DDLK [151]. Udeo slobodnih masnih kiselina u miokardnom stvaranju energije kod bolesnika sa T2D je znatno veći nego kod zdravih. Smanjeno iskorišćavanje glukoze nastaje usled nedostatka insulina i povišene koncentracije slobodnih masnih kiselina [141].

Mikrovaskularna rarefakcija podrazumeva smanjeni obim kapilara u odnosu na masu kardiomiocita, koja nastaje zbog njihove hipertrofije. Ova pojava smanjuje iskorišćavanje

azot monoksida u miocitima koje ti kapilari snabdevaju krvlju. Ona takođe može izazvati hipoksične promene i povećan oksidativni stres u obolelom delu miokarda.

T2D, gojaznost i arterijska hipertenzija dovode do sistemskog proinflatarnog stanja koje se karakteriše vaskularnom inflamacijom i endotelnom disfunkcijom. Endotelna disfunkcija koronarnih arterija i centralnog srčanog endotela izaziva smanjeno stvaranje azot monoksida što dovodi do njegovog manjeg iskorišćavanja u kardiomiocitima. Smanjeno iskorišćavanje azot monoksida dovodi do smanjenja stvaranje cikličnog guanozin monofosfata i smanjene aktivnosti protein kinaze G u miocitima, što izaziva hipertrofiju leve komore i povećanje krutosti njenog zida [141, 152].

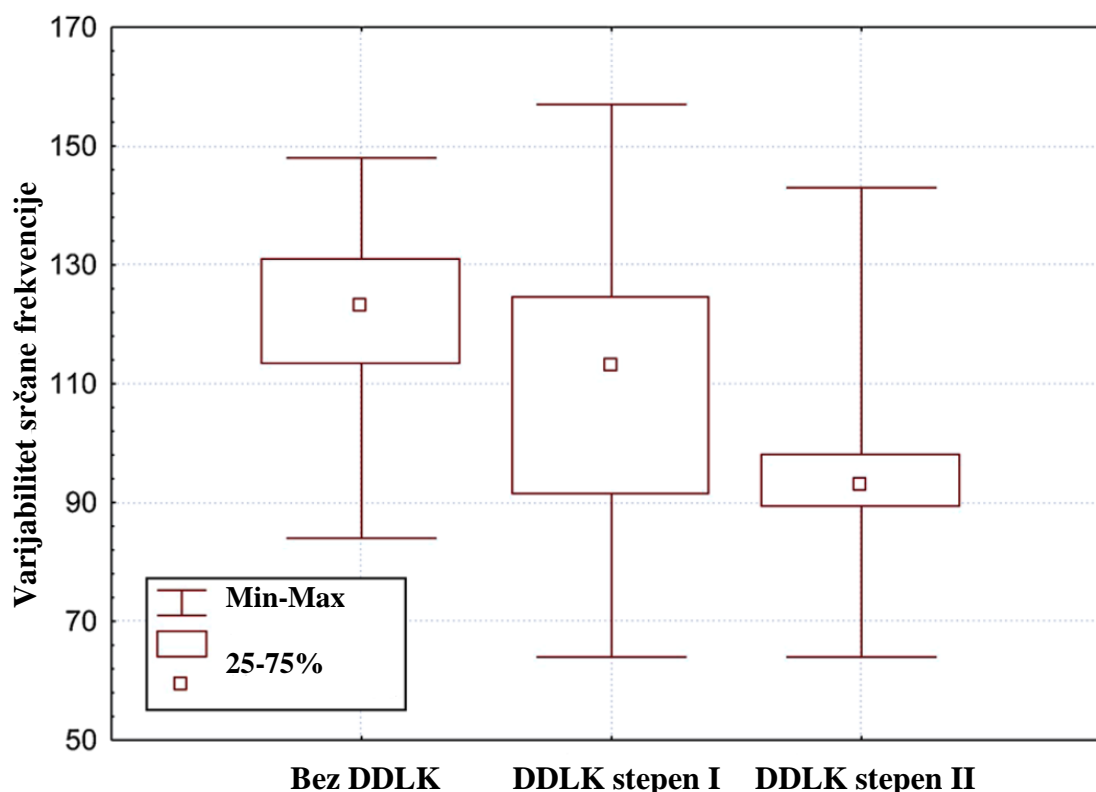
Oksidativni stres u T2D izazivaju završni produkata glikozilacije, autooksidacija glukoze, povećano stvaranje slobodnih masnih kiselina i aktivacija leptina i poliola [153, 154, 155]. Endotelna disfunkcija je jedna od najvažnijih karakteristika DDLK, pouzdan je prediktor kardiovaskularnih događaja i koreliše sa funkcionalnim statusom ovih bolesnika [156, 157]. U našoj studiji ispitivani su takođe i parametra oksidativnog stresa i pokazano je da je koncentracija superoksid dizmutaze bila najviša u Grupi 2, što je bilo statistički značajno više u odnosu na Grupu 1 ($p=0,004$). Nisu utvrđene značajne razlike u vrednostima GPx ($p=0,778$) između ispitivanih grupa.

Savremeno razumevanje uloge endotela ukazuje na značaj centralnog endotela srca i pulmonalnog vaskularnog endotela, uz periferni endotel. Periferni endotel podrazumeva endotel krvnih sudova i perifernih organa, dok u centralni srčani endotel spada endotel koronarnih arterija, intramiokardnih kapilara i endokarda [31]. Srčana endotelna disfunkcija dovodi do smanjenog stvaranja azot monoksida i njegovog manjeg iskorišćavanja u kardiomiocitima. Ovo smanjuje aktivnost solubilne guanilat ciklaze koja reguliše stvaranje cikličnog guanozin monofosfata. On atktivira protein kinazu G koja smanjuje miokardnu hipertrofiju, kalcijumsku senzitivnost miofilamenata, i deluje lusitropno i antiinflamatorno. Smanjena aktivnost cikličnog guanozin monofosfata je potvrđena u endomiokardnim biopsijama bolesnika sa DDLK [158].

Nekoliko mogućih mehanizama povezuje poremećaja glikoregulacije i DDLK, među kojima insulinska rezistencija i hiperinsulinemija imaju istaknutu ulogu. Poremećaj insulinske senzitivnosti i hiperinsulinemija su često prisutni i pre pojave manifestnog dijabetesa [34-46]. Hiperinsulinemija dovodi do povećanje mase miokarda [158], povećava simpatički tonus [159] i dovodi do poremećaja u miokardnom metabolizmu kalcijuma.

Autonomna neuropatija je disfunkcija autonomnog nervnog sistema kod bolesnika sa T2D, koja nastaje usled lezija nervnih završetaka [161] i koja se na kardiovaskularnom sistemu predstavlja tahikardijom i smanjenom varijabilnošću srčane frekvencije. Prevalencija autonomne neuropatije kod bolesnika sa T2D se procenjuje na 2,6-90%, prosečno 30% [162, 163]. Kao posledica simpatičke denervacije dolazi do smanjenog koronarnog protoka [164] i miokardnog kontraktiliteta [165]. Kliničke manifestacije su mnogobrojne i različite, kao što su smanjena tolerancija fizičkog napora, tahikardija u mirovanju, ortostatska hipotenzija i nema ishemija miokarda. One su često uzrok infarkta miokarda i povećanog mortaliteta, koji je kod ovih bolesnika četiri puta veći nego kod onih koji nemaju ovu komplikaciju [166]. U studiji Habeka i saradnika [167] bilo je uključeno 202 bolesnika sa T2D, od kojih je 79% imalo DDLK. Kod 83% ovih bolesnika je bila utvrđena smanjena varijabilnost srčane frekvencije. Teži oblici DDLK su korelisali sa smanjenom varijabilnošću srčane frekvencije i tahikardijom (Grafikon 10).

Akumulacija visceralnog masnog tkiva ima značajnu ulogu u nastajanju i razvoju T2D [168, 169]. Velika količina visceralne masti dovodi do disfunkcije adipocita, povećane inflamatorne sekrecije citokina i smanjene sekrecije adiponektina, što može izazvati miokardnu i endotelnu disfunkciju. U studiji Ichikawa i saradnika [170] u koju je bilo uključeno 148 bolesnika sa T2D bez srčanog oboljenja, utvrđeno je da je visceralno masno tkivo bilo nezavisni prediktor volumena leve pretkomore i DDLK. Kao nezavisni prediktori mase leve komore izdvojili su se sistolni pritisak, odnos struk-kuk i odnos visceralnog i subkutanog masnog tkiva.



Grafikon 10. Odnos dijastolne disfunkcije leve komore i varijabiliteta srčane frekvencije [167]

Miokardna akumulacija triglicerida može da ima patogenetsku ulogu u nastanku DDLK koja može da se dokaže određivanjem koncentracije triacilglicerola našte. Akumulacija triglicerida u miokardu se smatra ranim znakom miokardnog oboljenja u T2D i dobro koreliše sa DDLK [118, 171, 172].

Pokazana je značajna korelacija između markera DDLK i niskih vrednosti HDL-holesterola. Ovakve promene su deo karakterističnog lipidnog profila u insulinskoj rezistenciji, kada se mogu utvrditi visoke vrednosti triglicerida i niske vrednosti HDL holesterola [118].

U našem istraživanju ispitivan je lipidni profil i lipidne subfrakcije. Srednje vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida su bile iznad granica normale. Bolesnici sa T2D (Grupa 1) su imali najniže vrednosti HDL holesterola, zatim oni sa T2D i arterijskom hipertenzijom (Grupa 3), a najviše bolesnici sa arterijskom

hipertenzijom (Grupa 2). Najviše koncentracije triglicerida su bile u Grupi 3, zatim u Grupi 1, a najniže u Grupi 2. Dobijeni nalazi su u skladu sa pomenutim studijama i deo su karakterističnog lipidnog profila u kod bolesnika sa T2D. Kod naših bolesnika lipidne subfrakcije, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, apolipoprotein AII, apolipoprotein E i lipoprotein (a) i slobodne masne kiseline su bile u referentnim granicama, ali su postojale statistički značajne razlike između grupa.

Nealkoholna steatoza jetre je često udružena sa T2D i gojaznošću [173, 174], a pokazuje nezavisnu korelaciju sa srčanom insuficijencijom. Miokardne promene koje nalazimo kod bolesnika sa T2D i nealkoholnom steatozom jetre su steatoza miokarda [175], mitohondrijalna disfunkcija [176], promene u metabolizmu kalcijuma, miokardna fibroza [177], asimetrična hipertrofija leve komore [178], smanjeni koronarni protok [179] i promene u strukturi miokarda [180].

Povezanost T2D i nealkoholne steatoze jetre se može objasniti ulogom jetrinih lipida u glikoregulaciji. U studiji Cassidy-ja i saradnika [181], koja je upoređivala po 19 bolesnika sa T2D, nealkoholnom steatozom jetre i kontrolnu grupu utvrđeno je da su bolesnici sa T2D imali znatno veću dijasolnu disfunkciju i ekscentričnu hipertofiju leve komore nego oboleli od nealkoholne steatoze jetre. Ove promene kod bolesnika sa T2D su dovele do smanjenja šupljine, zadebljanja zida i povećane krutosti zida leve komore. U sve tri ispitivane grupe godine i stepen hiperglikemije su bili prediktori promena u miokardnoj strukturi i funkciji.

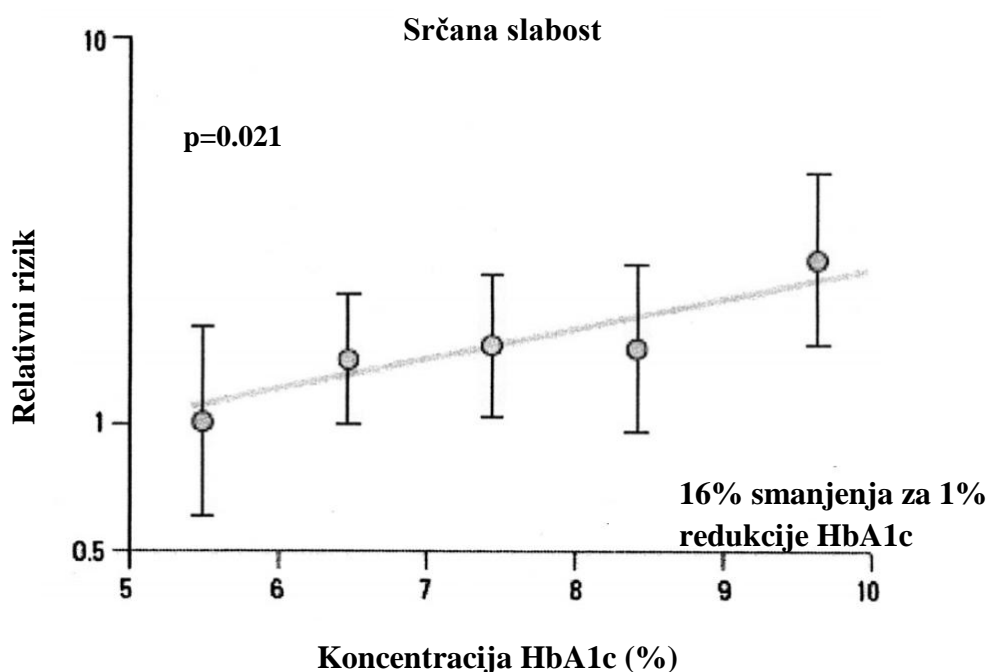
Prevalencija i stepen DDLK korelišu sa poremećajem glikoregulacije u raznim fazama kardiodijabetičnog kontinuuma. Bolesnici sa predijabetesom predstavljaju prelaznu fazu između bolesnika sa normalnom glikoregulacijom i T2D. Različiti stepeni poremećaja glikoregulacije su bili povezani sa različitim stepenima poremećaja DDLK. Stahrenberg i saradnici [125] su ukazali da je DDLK prisutna i kod bolesnika koji imaju predijabetes. Kod bolesnika koji su imali normalan metabolizam glukoze su takođe utvrđene visoke prevalencije DDLK [98, 129], što se može objasniti prisustvom drugih faktora rizika za

DDLK kod njih.

Vrednosti glikemije naše su značajan prognostički faktor za nastanak srčane insuficijencije, posebno ako postoji visok kardiovaskularni rizik [182].

U ispitivanju MacIsaac-a i saradnika dokazana je korelacija [183] između DDLK i krutosti arterija kod bolesnika sa T2D, što ukazuje da oba procesa imaju sličan patofiziološki mehanizam. Kod bolesnika sa normalnom glikoregulacijom je potvrđena značajna korelacija između vrednosti HbA1c i odnosa E/E' [134].

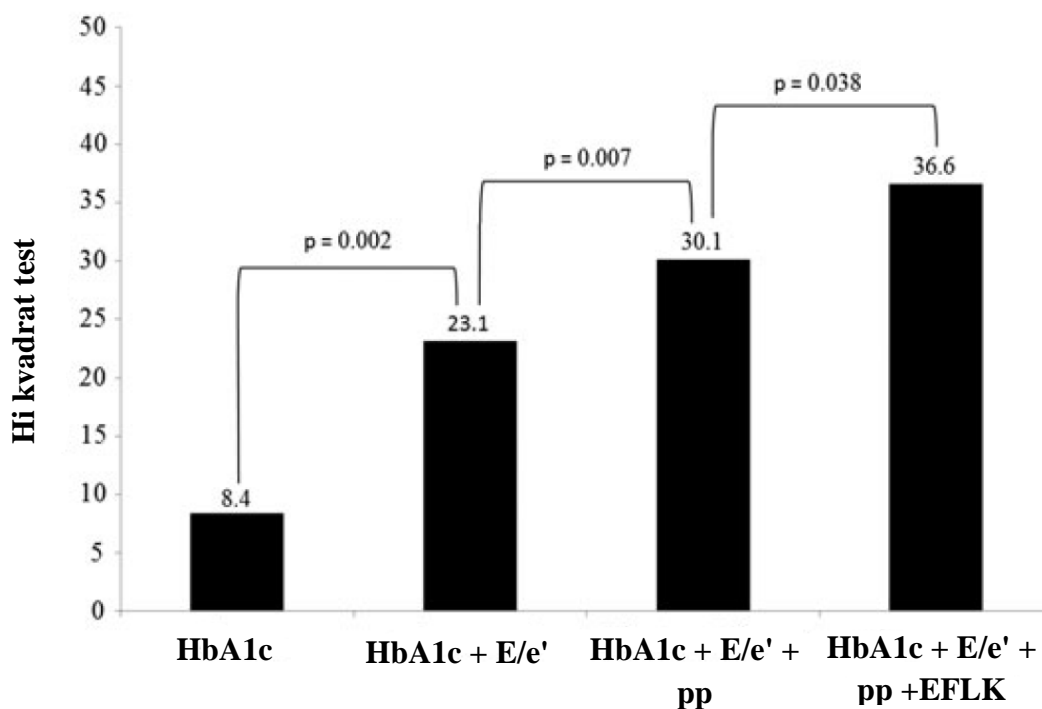
Utvrđeno je da porast HbA1c od 1% dovodi do povećanja rizika od nastajanje srčane insuficijencije za 8-32% [21, 22, 184] (Grafikon 11).



Grafikon 11. Odnos povećanja relativnog rizika za nastajanje srčane insuficijencije i vrednosti HbA1c [21]

Opservacione studije su ukazale da je u grupi bolesnika sa T2D povećanje vrednosti HbA1c od 1% bilo povezano sa povećanjem relativnog rizika za nastajanje kardiovaskularnih događaja od 18% [126]. Prediktivna vrednosti HbA1c u nastajanju

kardiovaskularnih događaja je rasla ukoliko su mu dodati parametri DDLK, odnos puls-
pritisak i ejecciona frakcija leve komore (Grafikon 12).



Grafikon 12. Prediktivna vrednost HbA1c u nastajanju kardiovaskularnih događaja raste dodavanjem parametara dijastolne disfunkcije leve komore, odnosa puls-
pritisak i ejecciona frakcije leve komore [119]

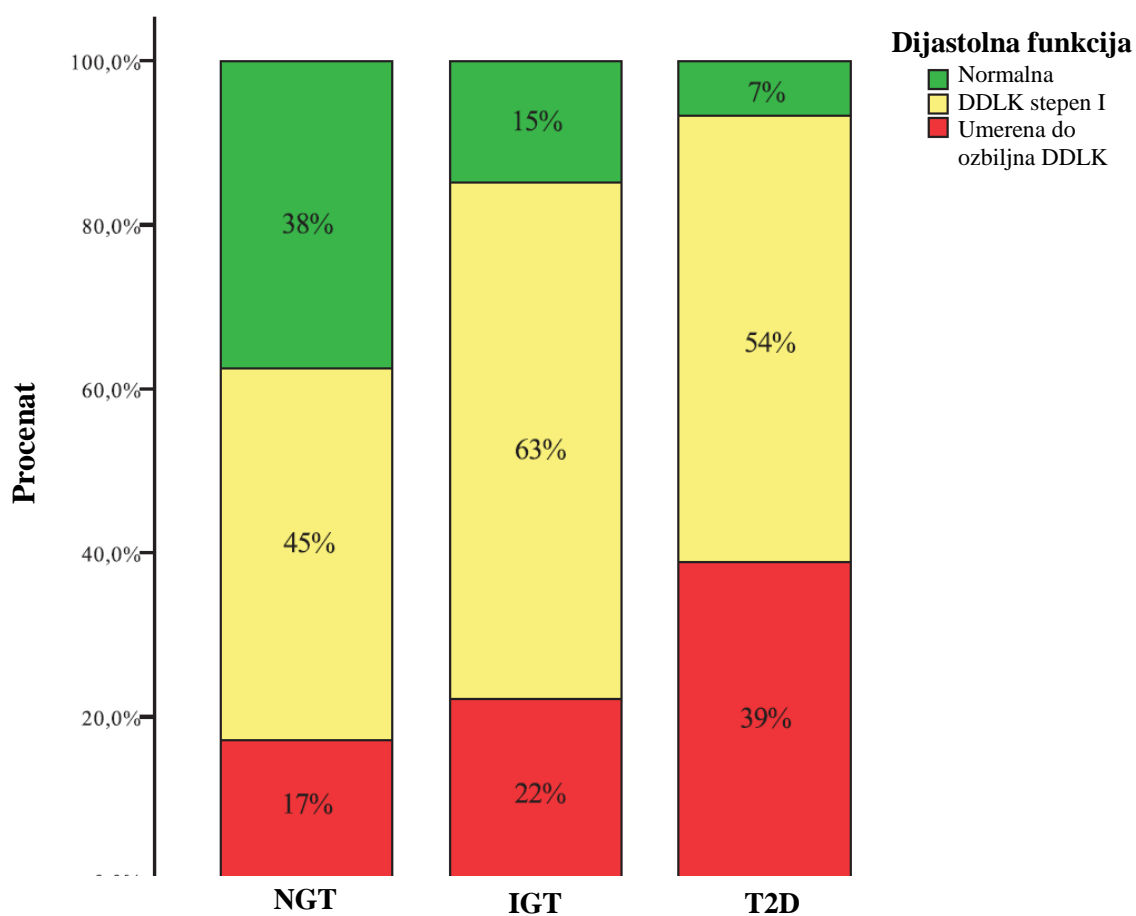
Studija Takeda-e i saradnika [185] koja je uključila 544 bolesnika sa T2D i ejeccionom frakcijom leve komore manjom od 50%, je pokazala da DDLK igra veoma važnu ulogu u nastanku srčane insuficijencije sa očuvanom ejeccionom frakcijom, ali da nije korelisala sa stepenom glikoregulacije.

From i saradnici [123] su u svojoj analizi 1760 bolesnika sa T2D pokazali da je DDLK bila prisutna kod 23%, da su ovi bolesnici češće imali srčanu insuficijenciju i znatno veći mortalitet od kontrolne grupe.

Korelacija HbA_{1c} i odnosa E/E', je dokazana u velikom broju studija [186]. Ova

korelacija utvrđena je i kod bolesnika koji su imali normalnu glikoregulaciju.

U studiju Dinh-a i saradnika [134] bilo je uključeno 208 bolesnika sa T2D različite težine. Utvrđena je značajna korelacija vrednosti HbA1c i odnosa E/E', kao i HbA1c i indeksa volumena leve pretkomore. Kako HbA1c ukazuje na metaboličke promene u dužem vremenskom periodu, a indeks volumena leve pretkomore na dugotrajniji poremećaj dijastolne funkcije, može se pretpostaviti da promene ovog parametra ukazuju na kumulativni efekat različitih uzroka dijastolne disfunkcije. Zbog toga se indeks volumena leve pretkomore može nazvati "HbA1c" DDLK (Grafikon 13).



Grafikon 13. Dijastolna disfunkcija leve komore kod bolesnika sa normalnom glikoregulacijom (NGT), poremećajem tolerancije glikoze (IGT) i dijabetesom (T2D) [134]

U studiju Ichikawa-e i saradnika [170] bilo je uključeno 148 bolesnika sa T2D, bez manifestne srčane insuficijencije, koji su upoređivani sa 68 zdravih ispitanika. Kod bolesnika sa T2D, odnos E/A i E' su bili značajno niži, dok su odnos E/E', volumen leve pretkomore i masa leve komore bili značajno veći nego u kontrolnoj grupi. Ovi nalazi su u saglasnosti sa drugim studijama [187, 188, 189, 190] koje su pokazale da se dijastolna disfunkcija i hipertrofija LK znatno češće javljaju kod bolesnika sa T2D nego kod zdravih osoba iste starosti.

U opservacionu studiju Stahrenberg-a i saradnika [125], DIAST-CHF (Diagnostic Trial on Prevalence and Clinical Course of Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure) bili su uključeni bolesnici koji su imali faktore rizika za nastanak srčane insuficijencije. Uključeni bolesnici su prema nalazu dvočasovnog OGTT podeljeni u četiri grupe: normalna glikoregulacija (n = 343), predijabetes (n=229), T2D na oralnoj terapiji (n=335), T2D na insulinskoj terapiji (n=178). Ejekciona frakcija leve komore se nije razlikovala dok su se prevalencija i stepen DDLK značajno pogoršavali što je poremećaj glikoregulacije bio veći. Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da je stepen poremećaja glikoregulacije bio povezan sa DDLK, kao i sa odnosom E/E'. Takođe, HbA1c je korelisao sa odnosom E/E' ($r=0,20$, $p<0,001$).

U našem istraživanju DDLK je dokazana kod 12,1% bolesnika. Najveću prevalenciju DDLK su imali bolesnici sa T2D, 15,8%, a zatim oni sa T2D i arterijskom hipertenzijom, 13,2%. Utvrđena je značajna razlika u prevalenciji DDLK između bolesnika sa T2D i arterijskom hipertenzijom.

Pomenuti rezultati su potvrđeni i u našem ispitivanju u kome se kao značajni prediktor rizika za nastanak DDLK izdvojio T2D. Od značaja je da se naglasi da jedan od najznačajnijih parametara za postavljanje dijagnoze DDLK, indeks mase leve komore, korelisao sa T2D. Takođe, pokazana je njegova korelacija sa koncentracijom glukoze i vrednošću HbA1c.

U studiju Patil-a i saradnika [191] je bilo uključeno 127 bolesnika sa T2D od kojih je 54,3% imalo DDLK. Bolesnici sa dužim trajanjem T2D, većim obimom struka i odnosom struk-kuk su imali veću učestalost DDLK. Bolesnici sa lošijom glikoregulacijom (HbA1c >7,5%) su imali veću prevalenciju DDLK. Najveći broj bolesnika koji je imao mikrovaskularne komplikacije (polineuropatija i retinopatija) je imao i DDLK.

Studija Mishra-e i saradnika [192] je uključila 73 asimptomatska bolesnika sa T2D i pokazala da imaju smanjenu dijastolnu i sistolnu funkciju u poređenju sa kontrolnom grupom. Takođe, multipla logistička regresiona analiza je pokazala da je postojanje T2D najjači nezavisni prediktor DDLK (OR 8,91, 95% CI: 4,18-18,52, $p \leq 0,001$).

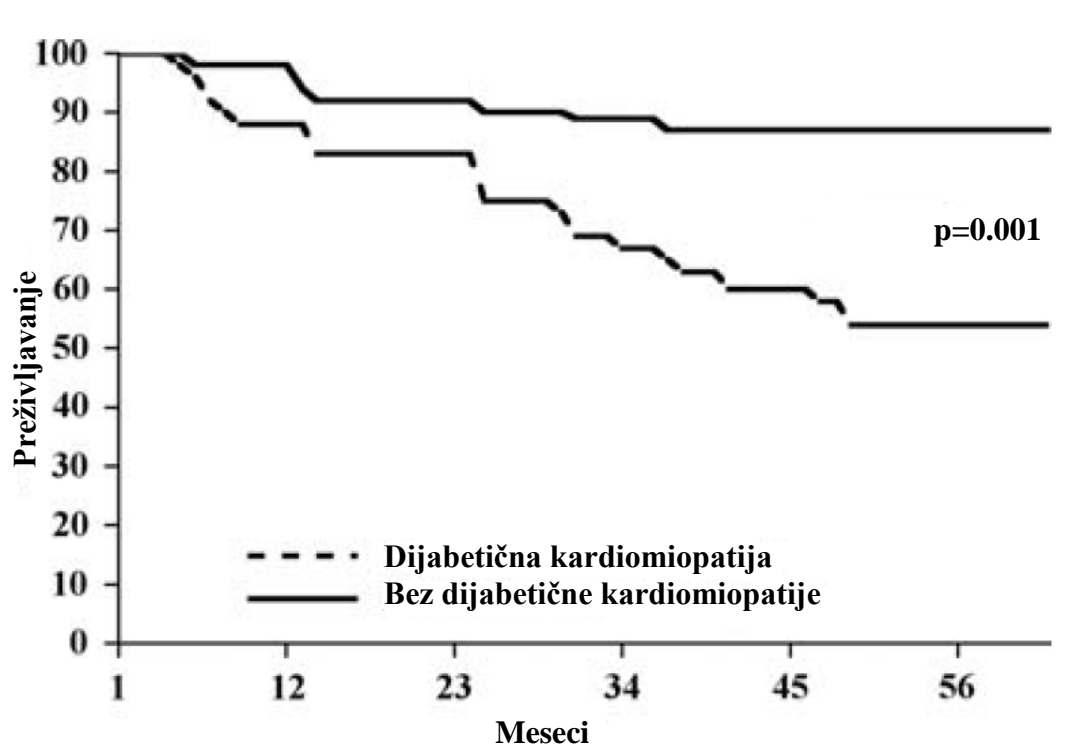
U istraživanje Hameedullah-a i saradnika [193] bilo je uključeno 60 bolesnika sa T2D kod kojih je utvrđena korelacija između vrednosti HbA1c i parametara DDLK ($p < 0,05$). Oni su pokazali da je učestalost DDLK kod bolesnika sa T2D bila visoka i da se ovaj poremećaj češće javljao kod bolesnika sa lošijom glikoregulacijom. Stepenn DDLK je korelisao sa pogoršanjem glikoregulacije. Takođe, pokazano je da postoji korelacija između trajanja T2D i DDLK, i da se DDLK javljala posle pet godina trajanja T2D, nezavisno od pojave arterijske hipertenzije ili ishemijske bolesti srca.

U propektivnu studiju praćenja Erdogan-a i saradnika [194] bilo je uključeno 202 bolesnika sa T2D koji su prema vrednosti HbA1c podeljeni u dve grupe: Grupa 1 (optimalna glikoregulacija, <7,0%) i Grupa 2 (loša glikoregulacija, $\geq 7,0\%$). Nisu pokazane značajne međugrupne razlike u parametrima dijastolne funkcije (veličina leve pretkomore, E/A, S_m , E_m/A_m , E/E^0 and Tei index), niti efektu lečenja.

Ernande i saradnici [137] su u svoje istraživanje uključili 114 bolesnika sa T2D, bez arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca. Kod bolesnika sa T2D utvrđene su niže vrednosti odnosa E/A, duže deceleraciono mitralno i izovolumetrijsko relaksaciono vreme kao i viši odnos E/E'. DDLK je dijagnostikovana kod 47% bolesnika (kod 33%

blaga, 14% umerena), a sistolni poremećaj kod 32% bolesnika. Dok je longitudinalna sistolna kontraktilnost korelirala sa T2D i polom, parametri dijastolne funkcije su bili povezani sa starošću, odnosom puls-pritisak, ranijom arterijskom hipertenzijom i indeksom telesne mase. Poremećaj sistolne funkcije se javio kod 28% bolesnika sa normalnom dijastolnom funkcijom, dok je 35% bolesnika imalo i sistolnu i dijastolnu funkciju.

Studija Kiencke-a i saradnika [195] je uključila 100 bolesnika sa T2D, bez poznatog kardiovaskularnog oboljenja. Prevalencija DDLK je bila 48%. Praćenje bolesnika je trajalo 48,5 + 9,0 meseci a oni koji su imali DDLK su imali češće kardiovaskularne komplikacije (12,5% sa DDLK vs. 3,9% bez), višu NYHA klasu (37,5% sa DDLK vs. 9,6% bez) i znatno lošije preživljavanje (87% sa DDLK vs. 54% bez).



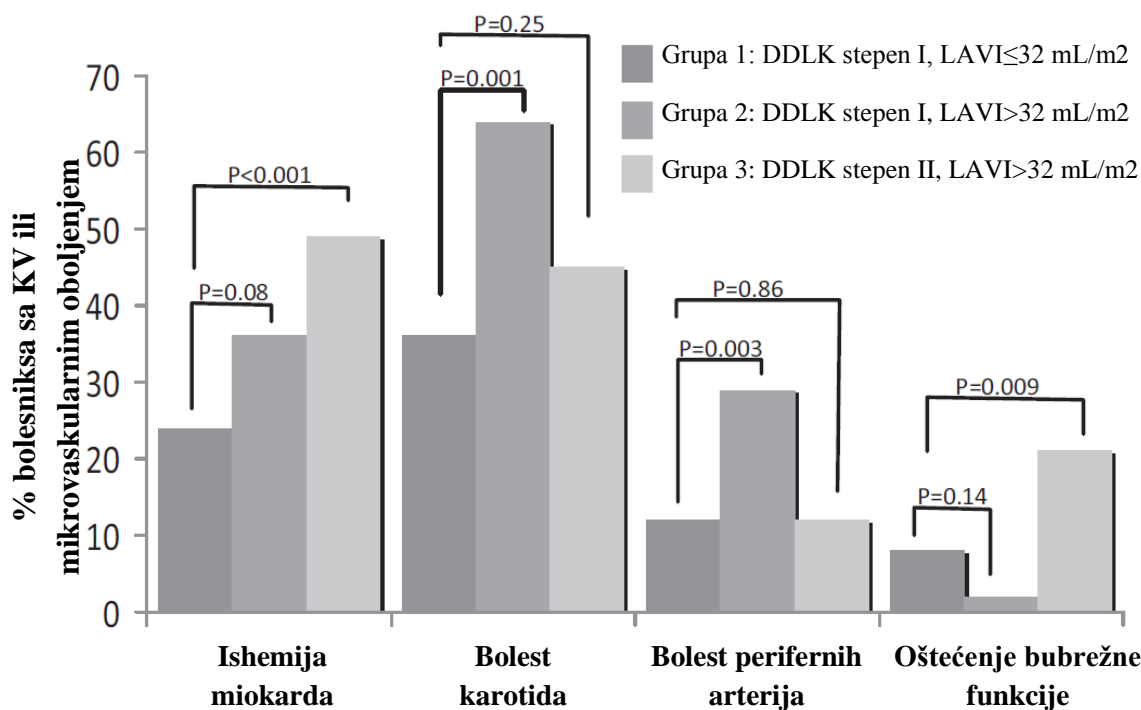
Grafikon 14. Odnos dijastolne disfunkcije leve komore i preživljavanja [195]

Regan i saradnici [196] su sprovedli hemodinamsku studiju kod normotenzivnih bolesnika sa T2D i normalnom ejakcionom frakcijom (bez srčane insuficijencije i ishemijske bolesti srca), i utvrdili da kod ispitanika postoji povećani enddiastolni pritisak i smanjen enddiastolni volumen LK.

Istraživanje Markuszewskog i saradnika [197] je ispitivalo parametre glikoregulacije i DDLK kod 57 bolesnika sa T2D, bez ishemijske bolesti srca. Oni su utvrdili dobru korelaciju DDLK i vrednosti HbA1c. DDLK je bila utvrđena kod 43% bolesnika koji su imali HbA1c veći od 6,1%, a kod samo 4,5% bolesnika sa HbA1c manji od 6,1%.

Gou i saradnici [198] su upotreбили pulsni i tkivni Dopler, kao i metodu miokardne akustične denzitometrije da bi ispitali DDLK kod 50 bolesnika sa T2D i 50 bolesnika iz kontrolne grupe. Rezultati njihovog ispitivanja su pokazali negativnu korelaciju DDLK i vrednosti HbA1c kod ovih bolesnika.

U studiju Poulsen-a i saradnika [199] je bilo uključeno 305 bolesnika sa T2D i pokazano je da je prevalencija DDLK bila 40%. Indeks volumena leve pretkomore veći od 32 ml/m² imalo je 32% uključenih bolesnika. Miokardna ishemija je bila češća kod bolesnika koji su imali umerenu DDLK i indeks volumena leve pretkomore veći od 32 ml/m² (Grafikon 15).



Grafikon 15. Poređenje dijastolne disfunkcije leve komore u različitim dijabetičnim komplikacijama [199]

Astori i saradnici [131] su ispitali DDLK u grupi od 20 bolesnika sa tipom 1 dijabetesa, 10 bolesnika sa T2D i kontrolnoj grupi. Promene u dijastolnoj funkciji su bile znatno izražene kod bolesnika sa T2D i korelisale su sa HbA1c, što autori objašnjavaju mikroangiopatskim promenama i prisustvom autonomne vegetativne neuropatije.

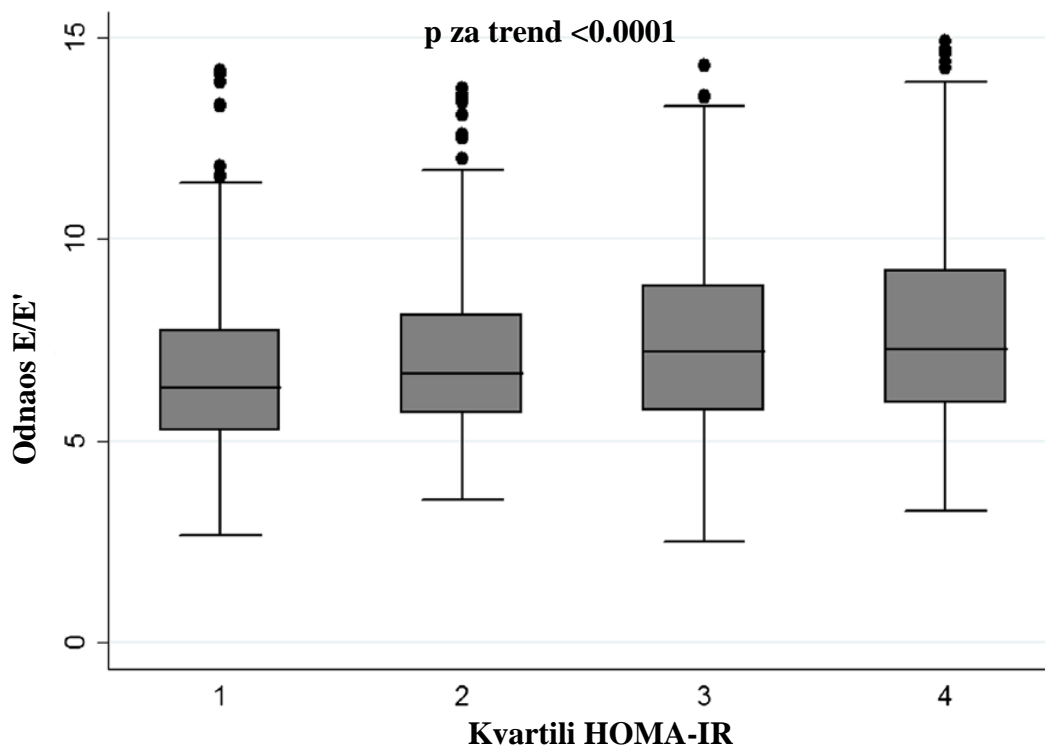
Exiara i saradnici [200] su u grupi od 114 asimptomatskih normotenzivnih bolesnika sa T2D i optimalnom glikoregulacijom pokazali da je prevalencija DDLK bila 63,2% i da se ona povećavala sa starošću.

Diamant i saradnici [201] su potvrdili postojanje DDLK kod bolesnika sa novonastalim T2D u odnosu na kontrolnu grupu. Rezerva koronarnog protoka je u ovoj studiji bila nezavistan prognostički parametar kod bolesnika sa T2D, u prisustvu ili odsustvu koronarne ateroskleroze. Bolesnici sa T2D i normalnom vrednošću rezerve koronarnog

protoka su imali bolje preživljavanje nego oni sa smanjenom rezervom. Smanjena rezerva koronarnog protoka kod bolesnika sa T2D se može objasniti endotelnom disfunkcijom koronarnih arterija [202, 203, 204].

Povezanost poremećaja glikoregulacije, insulinske rezistencije i DDLK je multifaktorijalna, česta i klinički značajna. Poremećaj insulinske senzitivnosti i hiperinsulinemija su često prisutni i pre pojave manifestnog T2D. U ovim uslovima, mogu se razviti mikrovaskularne komplikacije i kada je glikoregulacija dobra a bolesnik ne zna da ima T2D [25]. Insulinska rezistencija se smatra značajnim patogenetskim faktorom za razvoj T2D, a može postojati deset ili više godina pre njegove pojave.

Insulinska rezistencija je nezavisni prediktor nastanka kardiovaskularnih bolesti u T2D, ali i kod onih sa normalnom glikoregulacijom [100]. Takođe, prediktor je pojave srčane insuficijencije, nezavisno od drugih faktora rizika (Grafikon 16).



Grafikon 16. Odnos dijastolne disfunkcije i insulinske rezistencije [206]

Mogelwang i saradnici [127] su pokazali da je DDLK prisutna u subkličkoj fazi poremećaja metabolizma glukoze, kod bolesnika sa insulinskom rezistencijom, a koji nemaju T2D. Ovakva saznanja mogu imati terapijske implikacije jer bi lekovi koji poboljšavaju inzulinsku senzitivnost mogli da imaju preventivnu ulogu u razvoju DDLK. U studiji Fontes-Carvalho i saradnika [206] je potvrđeno da su bolesnici sa većom insulinskom rezistencijom imali ozbiljniji poremećaj DDLK i značajno povećan rizik od nastanka ovog poremećaja.

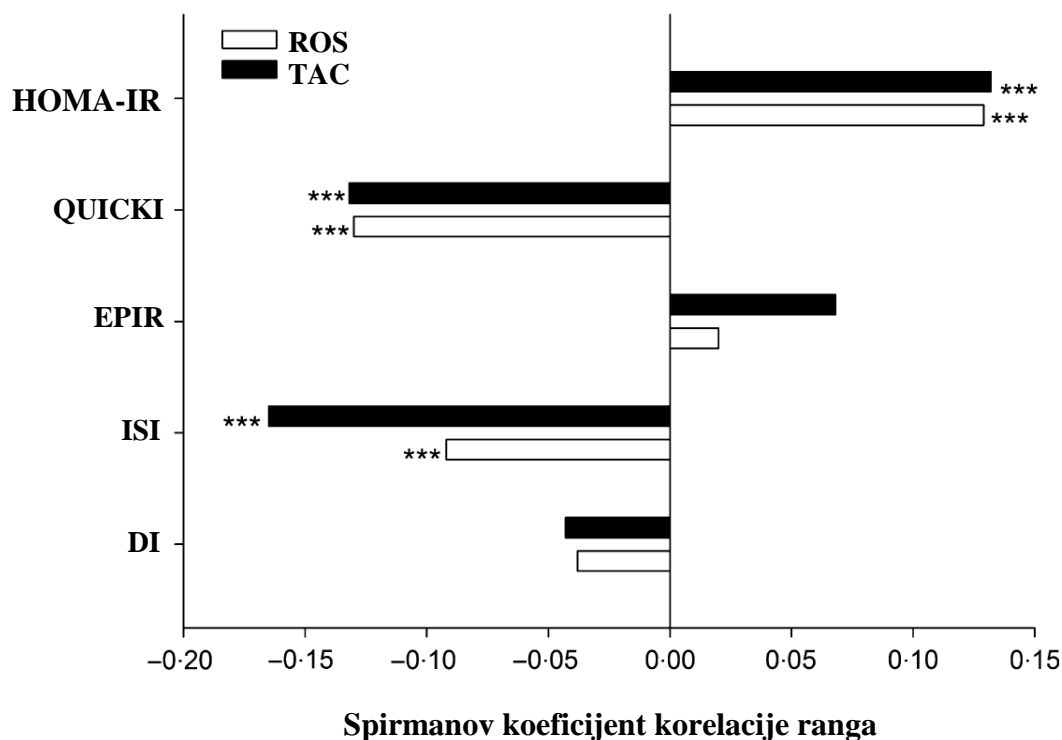
Insulinska rezistencija se može definisati kao stanje (ćelije, tkiva, organa ili organizma u celini) u kojima je potrebna veća količina insulina za održavanje euglikemije [207]. Predstavlja poremećaj metabolizma insulina anivouiskorišćavanjaglukoze u perifernim tkivima i inhibicije produkcije glukoze u jetri. Glavnu ulogu u nastanku ovog poremećaja ima polimorfizam postreceptorskih molekula i poremećaj signalnih puteva insulina.

Zlatni standard za određivanje insulinske rezistencije je euglikemijskih i perinsulinemijski klamp. Zbog kompleksne metodologije i cene nije pogodan za korišćenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi i kliničkim ispitivanjima, pa su razvijeni drugi, jednostavniji indeksi.

Indeksi insulinske rezistencije koji se izračunavaju iz baznih vrednosti glikemije i insulina su pokazatelji insulinske senzitivnosti u jetri. Nakon oralnog opterećenja glukozom, hiperglikemija i hiperinsulinemija smanjuju stvaranje glukoze u jetri i stimulišu preuzimanje glukoze od strane jetre i perifernih tkiva. Zbog toga dinamički indeksi, za čije su izračunavanje potrebno bazne i stimulisane vrednosti glukoze i insulina, ukazuju na hepatičku i perifernu insulinsku rezistenciju. Svi indeksi insulinske senzitivnosti imaju prednosti i mane. Statički indeksi, HOMA-IR (HOMA-IR-homoeostasis model of insulin resistance) [209], i QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) [210] se dobijaju iz bazalnih vrednosti glukoze i insulina. HOMA-IR je precizan pokazatelj insulinske rezistencije, dok je QUICKI pouzdan indeks insulinske senzitivnosti sa velikom pozitivnom prediktivnom vrednošću [208]. Ova dva indeksa su matematički povezana jer je QUICKI proporcionalan logaritmu HOMA-IR

($1/\log(\text{HOMA-IR})$).

U studiji PREDIAS je ispitivan odnos markera plazmatskog oksidativnog stresa i ukupnog antioksidativnog kapaciteta, kao i fagocita na razvoj i indekse insulinske rezistencije [208] (Grafikon 17).



Grafikon 17. Sistemska oksidativni stres i indeksi insulinske rezistencije [208]

Insulinska rezistencija je određena sa dva statička HOMA-IR [209] i QUICKI [210] i tri mehanička indeksa EPIR (early phase insulin [211] ISI (insulin sensitivity index) [212, 213] and DI (disposition index) [214, 215]. U ovoj studiji su utvrđene povišene vrednosti mokraćne kiseline, koja je snažan antioksidans i čini oko 33% ukupne antioksidantne aktivnosti [216]. U nekoliko prethodnih studija utvrđena je značajna pozitivna korelacija mokraćne kiseline i ukupne antioksidantne aktivnosti [217, 218], što može da znači da je kod bolesnika sa predijabetesom i T2D povećanje mokraćne kiseline bar delimično odgovorno za povećanje aktioksidantne aktivnosti.

U našem istraživanju, insulinska senzitivnost je određena homeostaznim modelom HOMA-IR. Vrednosti baznog insulina su bile statistički značajno povišene kod bolesnika sa T2D (Grupa 1) u poređenju sa bolesnicima sa arterijskom hipertenzijom (Grupa 2) i T2D i arterijskom hipertenzijom (Grupa 3). Indeks insulinske senzitivnosti određene homeostaznim modelom HOMA IR takođe je bio statistički značajno viši kod bolesnika u Grupi 1 u odnosu na Grupe 2 i 3.

Hanley i saradnici su u svom istraživanju utvrdili značajne razlike u predviđanju nastajanja T2D, i pokazali da je ISI najjači prediktor [219]. Prema Stumvoll-u i saradnicima [211], EPIR se izračunava iz vrednosti insulina bazno i u 30.minutu testa, kao i glikemije iz 30. minuta. Takođe, DI, koji se dobija iz vrednosti EPIR i ISI, predstavlja sposobnost β -ćelije da kompenzuje insulinsku rezistenciju [220, 221]

Dijastola je aktivan i dinamičan proces u kom se troši značajna količina energije, pa kada je energetska potencijal miokarda smanjen, dolazi do njenog poremećaja. Nekoliko patofizioloških mehanizama povezuje insulinsku rezistenciju i DDLK. Među najvažnije spadaju: poremećaj funkcije insulina, intramiokardno deponovanje završnih produkata glikozilacije [222], povećana depozicija kolagena u miokardu sa smanjenom aktivnošću matriksnih metaloproteinaza i povećana sekrecija proteina 4 vezanog za masne kiseline [223]. Takođe, značajni patofiziološki mehanizmi uključuju endotelnu disfunkciju [224], povećanu aktivnost inhibitora tkivnih metaloproteinaza [225], i prelazak miokardnog metabolizma sa glikoznog metaboličkog puta na korišćenje masnih kiselina [226]. Visok nivo masnih kiselina dovodi do smanjenja oksidacije glukoze, što smanjuje količinu miokardnog adenzin trifosfata [227].

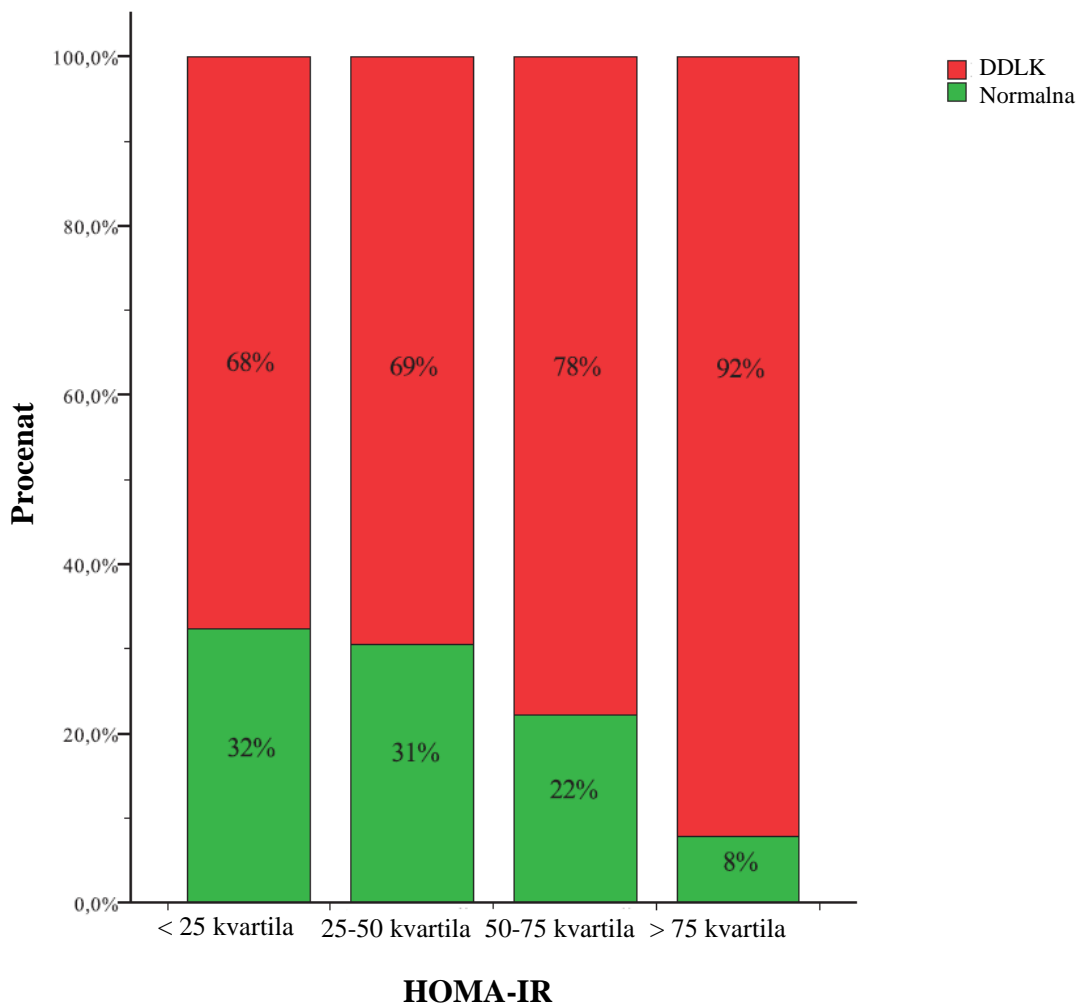
U grupi od 119 bolesnika utvrđena je korelacija DDLK i insulinske rezistencije, određene metodama HOMA-IR [209] i QUICKI [210]. Di Bonito i saradnici [135] su ispitivali poremećaj insulinske rezistencije i DDLK kod 40 normotenzivnih ispitanika sa T2D, i pokazali značajnu negativnu korelaciju ova dva parametra. Nagano i saradnici [228] nisu utvrdili korelaciju između sistolne i DDLK i insulinske rezistencije kod bolesnika sa

arterijskom hipertenzijom. Ozasa i saradnici [229] su ispitivali 40 muškaraca sa T2D, bez arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca. Njihovi rezultati su ukazali da su HbA1c i HOMA-IR imali pozitivnu korelaciju sa masom leve komore i DDLK. Pored toga, HOMA-IR je bila nezavisni prediktor indeksa mase leve komore i DDLK.

Rezultati prethodnih studija su u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u našem istraživanju. Od značaja je da se naglasi da jedan od najznačajnijih parametara za postavljanje dijagnoze DDLK, indeks mase leve komore, korelisao sa HOMA-IR.

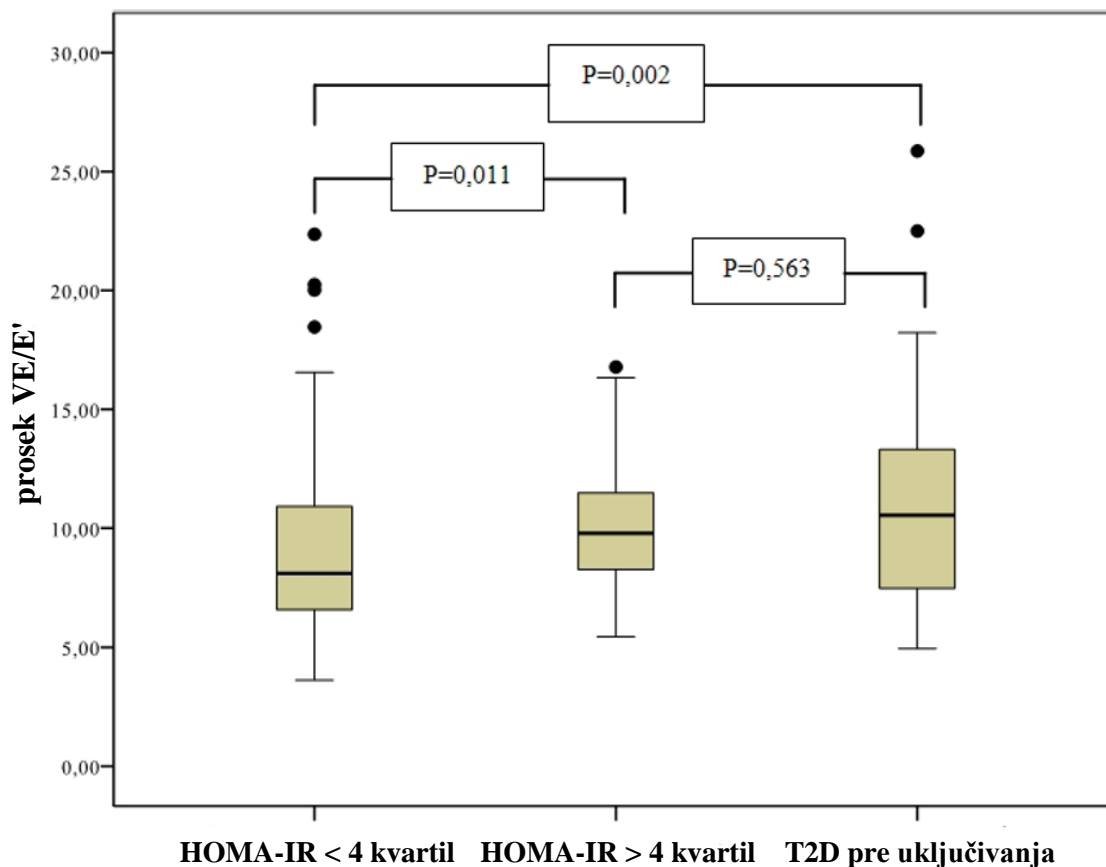
U nekoliko eksperimentalnih studija pokazano je da su insulinska rezistencija i hiperinsulinemija povezani sa povećanim koncentracijama transformišućeg faktora rasta 1 (TGF 1) u miocitima pacova, što izaziva njihovu fibrozu. Insulin dovodi do povećanja ekspresije faktora rasta i povećane produkcije kolagena u miocitima [230]. U miokardu, insulin stimuliše iskorišćavanje i oksidaciju glukoze. Insulinska rezistencija dovodi do smanjenja energetske potencijala miokarda, jer stimuliše korišćenje slobodnih masnih kiselina kao energetskeg substrata umesto glukoze [133, 231]. Drugi efekti insulinske rezistencije uključuju povećanje intersticijalne fibroze [232], povećanje naknadnog opterećenja miokarda i porast periferne vaskularne rezistencije zbog porasta krutosti arterijskog zida [183, 233, 234].

U istraživanju Dihn-a i saradnika [134] bilo je uključeno 208 bolesnika sa normalnom ejakcionom frakcijom, kod kojih je prevalencija DDLK bila znatno veća kod onih koji su imali insulinsku rezistenciju nego onih bez nje (92% sa insulinskom rezistencijom vs 72% bez) (Grafikon 18).



Grafikon 18. Odnos dijastolne disfunkcije leve komore i kvartila insulinske rezistencije[134]

Stepen DDLK je bio znatno veći kod onih sa insulinskom rezistencijom nego kod onih bez nje (9,8 sa insulinskom rezistencijom vs. 8,1 bez, $p = 0,011$) (Grafikon 19). DDLK se pogoršavala sa progresijom kardiovaskularnog kontinuuma i pogoršanjem glikoregulacije, od normalne do ispoljenog T2D.



Grafikon 19. Dijastolna disfunkcija leve komore kod bolesnika sa/bez insulinske rezistencije i sa/bez dijabetesa [134]

U okviru populacione studije (EPIPorto) ispitano je 1063 bolesnika sa T2D i pokazano pogošanje DDLK prema kvartilima HOMA-IR, tako da su ispitanici sa najvećim HOMA-IR kvartilom imali češće DDLK [206]. Stepem DDLK se progresivno pogoršavao, od bolesnika bez metaboličkog sindroma do bolesnika sa T2D. Metabolički sindrom je značajno korelisao sa DDLK nezavisno od starosti, krvnog pritiska ili indeksa telesne mase.

U nekoliko studija je pokazano da insulinska rezistencija, nezavisno od hiperglikemije, koreliše sa stepenom srčane insuficijencije. Ingelsson i saradnici [25] su utvrdili da je insulinska rezistencija bila najjači kardiometabolički prediktor nastajanja srčane

insuficijencije, čak i kod bolesnika koji nisu imali T2D, i da je ovaj odnos bio nezavisan od drugih faktora rizika. Ovi autori su potvrdili korelaciju DDLK sa povećanim indeksom telesne mase i obimom struka. Insulinska rezistencija je korelisala ne samo sa DDLK, već i sa metaboličkim sindromom i gojaznošću.

Utvrđeno je nekoliko korelacija insulinske rezistencije i različitih miokardnih i humoralnih faktora, uključujući DDLK. Hiperinsulinemija dovodi do povećanje mase miokarda aktiviranjem faktora rasta i miokard-specifične insulinske rezistencije [235]. Ona povećava simpatički tonus koji deluje pozitivno inotropno i hronotropno [160]. Hiperaktivacija simpatičkog nervnog sistema povećava delovanje angiotenzina II [236] i njegovu ulogu u stvaranju kolagena što povećava fibroza i DDLK [222]. U ranim fazama T2D ove promene su diskretne i delimično reverzibilne a kasnije dolazi do povećane depozicije kolagena i razvoja DDLK [237]. Hiperglikemija izaziva poremećaje u miokardnom metabolizmu kalcijuma i promene u ekstracelularnom matriksu koje povećavaju krutost miokarda i pogoršavaju relaksaciju [115].

Insulinska rezistencija je povezana sa proinflamatornim i protrombotičnim uticajima, kao i sa oksidativnim stresom. Veća masa leve komore i smanjena elastičnost arterijskog zida su takođe udruženi sa insulinskom rezistencijom [238]. Pобољшanje ejekcione frakcije leve komore posle infuzije insulina i fizičkog napora je manje kod bolesnika sa T2D nego kod zdravih, što se može objasniti insulinskom rezistencijom [239].

Smatra se da su insulinska rezistencija i hiperinsulinemija i smanjena insulinska senzitivnost [240] jedan od osnovnih faktora u nastajanju hipertrofije leve komore. Pokazano je da normotenzivni bolesnici sa T2D imaju znatno češće hipertrofiju leve komore nego kontrolna grupa [198]. Utvrđena je i korelacija hipertrofije i DDLK kod bolesnika sa T2D. U našoj studiji je takođe pokazana korelacija indeksa mase leve komore i insulinske rezistencije.

Podaci su dobijeni od velikog broja bolesnika koji su imali različiti stepen insulinske

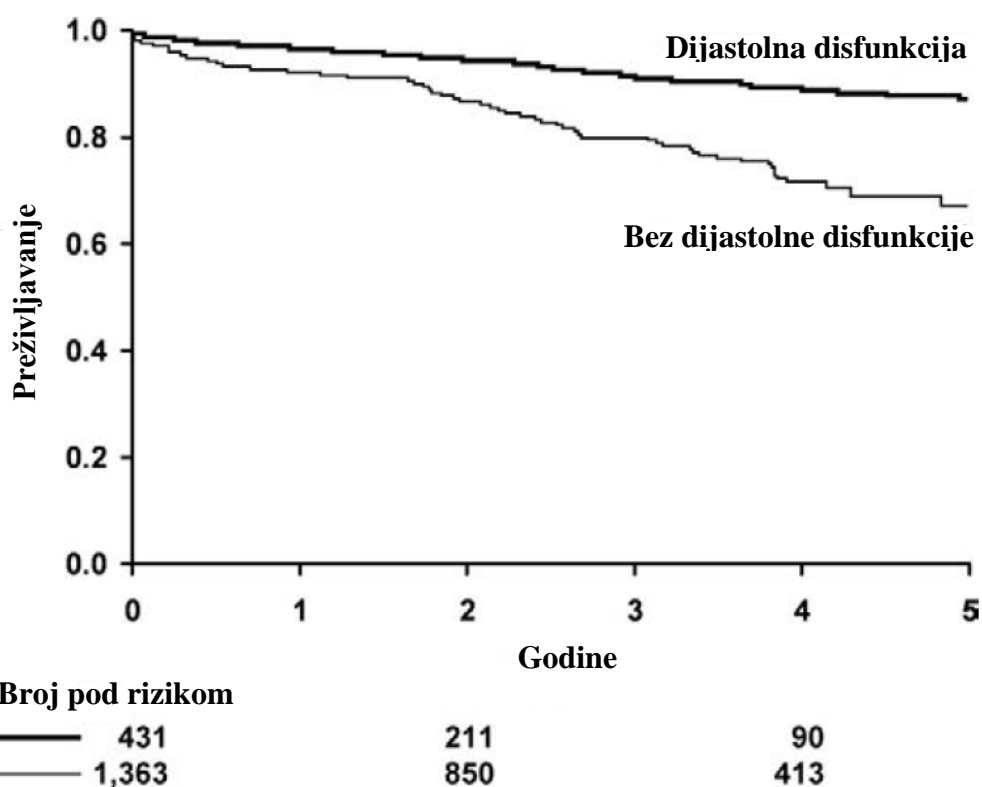
rezistencije uključujući bolesnike sa normalnom glikoregulacijom, poremećajem tolerancije glukoze i bolesnike sa novootkivenim T2D. Ova studija je ukazala na tendenciju da veći oksidativni stres postoji kod bolesnika sa poremećajima glikoregulacije i T2D, mada nisu utvrđene značajne razlike između tri ispitivane grupe. Takođe, utvrđeno je da je ukupni antioksidantni kapacitet bio znatno veći kod bolesnika sa poremećajem tolerancije glukoze i T2D. Insulinska rezistencija, koja izaziva hiperglikemiju i hiperlipidemiju, može dovesti do povećanog oksidativnog stresa [241].

Insulinska rezistencija i metabolički sindrom su blisko povezani sa gojaznošću. Gojaznost, posebno abdominalna i veći volumen visceralnog masnog tkiva su korelisali sa DDLK [108, 109, 110]. Postoje pretpostavke da je insulinska rezistencija jedna od značajnih patofizioloških mehanizama koji povezuju gojaznost i DDLK [25, 242]. Rezultati ove studije su u saglasnosti sa studijom Ayalon i saradnika koji potvrđuju istu korelaciju, nezavisno od indeksa telesne mase [243].

Analiza faktora rizika u savremenoj medicini pokazuje da je DDLK najčešće posledica metaboličkih poremećaja i arterijske hipertenzije. T2D dovodi do promena na miokardu čak i kad ovi bolesnici nemaju arterijsku hipertenziju, ishemijsku bolest srca ili valvularnu bolest. Dijabetes, metabolički sindrom i hiperlipoproteinemija izazivaju sinergistički morfološke promena u miokardu. Pojava DDLK u ranim fazama kardiometaboličnog kontinuuma, deset ili više godina pre pojave manifestnog T2D, može se klinički i laboratorijski povezati sa insulinskom rezistencijom. DDLK je prekursor nastajanja srčane insuficijencije i predstavlja ranu manifestaciju miokardnog oštećenja u T2D [98, 244].

Evolucija DDLK u periodu od jedanaest godina praćenja dokazana je rezultatima Framingamske studije, u grupi od 1038 bolesnika [245]. U grupi od 1760 bolesnika sa T2D iz okruga Olmsted je pokazala da je asimptomatska DDLK bila prisutna kod 23% bolesnika [123]. Težina DDLK je korelisala sa rizikom od razvoja srčane insuficijencije, u periodu od pet godina. Prevalencija srčane insuficijencije kod bolesnika sa T2D i

DDLK je bila znatno veća, 36,9% u odnosu na bolesnike sa DDLK koji su imali normalnu glikoregulaciju (16,8%, $p < 0,001$). Takođe, bolesnici sa T2D i DDLK su imali značajno veći udaljeni mortalitet [123]. Slične rezultate imala je i posebna analiza studije RELAX (Phosphodiesterase-5 inhibition to improve clinical status and exercise capacity in HF with preserved EF) [246] u kojoj su ispitanici sa T2D i DDLK imali ne samo povećane biomarkere oksidativnog stresa, inflamacije i fibroze, nego i smanjenu toleranciju napora, povećan rizik od hospitalizacije i izraženiju hipertrofiju leve komore.



Grafikon 20. Odnos dijastolne disfunkcije leve komore i preživljavanja [189]

Diskretne i subkliničke promene DDLK korelišu sa povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom [124, 128, 247, 248]. Više studija je ukazalo da je DDLK nezavistan prediktor kardiovaskularne smrtnosti, dok su From i saradnici [123] utvrdili korelaciju DDLK sa ukupnom smrtnošću kod bolesnika sa T2D (Grafikon 20).

Mogelwang i saradnici [127] su u opštoj populaciji ukazali da je DDLK, potvrđen tkivnim Doppler-om, bio snažan i nezavistan prediktor mortaliteta. Ovi podaci govore u prilog kliničkog značaja ranog utvrđivanja asimptomatske DDLK kod bolesnika sa T2D. Iako udaljeno praćenje bolesnika u našoj studiji nije bilo predmet interesovanja ove faze istraživanja planira se da će ovi bolesnici biti praćeni u desetogodišnjem periodu.

U aktuelnoj studiji DDLK je bila utvrđena kod 12,1% ispitanika. Najveću učestalost DDLK, 15,8%, imali su bolesnici sa T2D (Grupa 1), a zatim bolesnici sa udruženim T2D i arterijskom hipertenzijom 13,2% (Grupa 3). Najmanja prevalencija DDLK je utvrđena kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom (Grupa 2) 4,8%.

U različitim studijama prevalencija ovog oboljenja je značajno varirala. Upoređivanje rezultata naše studije i literaturnih podataka je pokazalo širok spektar prevalencije dijastolne disfunkcije. Glavni razlozi varijabilnosti prevalencije DDLK u raznim studijama su nejasna definicija, različiti kriterijumi za postavljanje dijagnoze DDLK i heterogena selekcija bolesnika.

Analiza ovih podataka ukazuje da postoji znatna razlika u studijama sprovedenim pre 2010. godine i u kasnijem periodu. Studije sprovedene pre 2010. godine imale su mali broj bolesnika i upotrebljavale su veoma heterogenu metodologiju (Tabela 27). Karakteristika studija sprovedenih posle 2010. godine je veći broj bolesnika i standardizovana metodologija [249, 250]. U novembru 2010. godine u Beogradu je održana internacionalna konsenzus konferencija Dijabetična kardiomiopatija: činjenice i kontroverze, na kojoj su vrhunski evropski eksperti rezimirali stanje eksperimentalnih i kliničkih saznanja iz ove oblasti. Doneti su zaključci, uključujući predlog definicije dijabetične kardiomiopatije, i pravci dalje aktivnosti i saradnje.

Učestalost DDLK utvrđene u ovoj studiji spada među niže u odnosu na druge objavljene podatke. Razlog ovakvog rezultata može biti pažljivija selekcija ispitanika u našoj studiji, jer su odabrani bolesnici bili u ranoj fazi T2D. Srednje trajanje T2D je iznosilo 4,00 (3)

godine. Bolesnici su bili na terapiji dijetom i/ili oralnim antihiperglikemicima i bez komplikacija bolesti, sa normalnim vrednostima krvnog pritiska (Grupa 1), a u celoj ispitivanoj populaciji je bila isključena ishemijska bolest srca.

Takođe, korišćeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze DDLK spadaju u pouzdane i široko upotrebljavane [250]. Ovi kriterijumi za postavljanje dijagnoze dijastolne disfunkcije koriste najsenzitivniji parametar tkivnog Doppler-a, odnos E/E'.

Napredak na polju proučavanja miokardnih lezija u T2D, koje nisu posledica njegovih makro- ili mikrovaskularnih komplikacija, se znatno ubrzao u poslednjih pet godina. To je bio i razlog da se u ovom radu studije posmatraju u dva vremenska perioda, pre i posle 2010. godine (Tabela 27.).

Tabela 27. Prevalencija dijastolne disfunkcije leve komore kod bolesnika sa dijabetesom (2010-2015. godina)

Autori	Broj bolesnika	Dijagnoza	Prevalencija	Dijagnostički kriterijum
Blomstrand i sar, 2015	406	T2D	34%	HFA/EAESC
Habeka i sar, 2014	202	T2D, bez IBS	79 %	ASE, Nagueh
Ofstad sar, 2014	100	T2D, bez IBS	16%	ASE, Nagueh
Dinh i sar, 2013	208	T2D,	82%	ASE, Nagueh
		koronarografija		
Ichikawa i sar, 2013	148	T2D, bez SI	56%	ASE, Nagueh
Patil i sar, 2011	127	T2D >5 godina	54.3 %	HFA/EAESC
Ernande i sar, 2011	114	T2D, bez AH, IBS	47%	ASE, Nagueh
Stahrenberg i sar, 2010	1085	Faktori rizika za SI,	87,3%	ASE, Nagueh
Poulsen i sar, 2010	305	T2D	40%	ASE, Nagueh
Kiencke i sar, 2010	100	T2D, bez IBS	48%	ASE, Nagueh
From i sar, 2010	1760	T2D	23%	HFA/EAESC

T2D- tip 2 dijabetesa, AH-arterijska hipertenzija, IBS-ishemijska bolest srca, SI-srčana insuficijencija, ASE, Nagueh-Preporuke Američkog Udruženja za ehokardiografiju za postavljanje dijagnoze dijastolne disfunkcije leve komore, HFA/EAESC- Preporuke Udruženja sa srčanu insuficijenciju i ehokardiografiju Evropskog Udruženja kardiologa

Studija CARDIPP (Cardiovascular Risk factors in Patients with Diabetes—a Prospective study in Primary care) [119] uključila je 406 bolesnika starosti 55-65 godina sa T2D. U ovoj grupi ispitanika kod oko trećine (34%) je potvrđena DDLK.

U studiju Habeka i saradnika [167] bilo je uključeno 202 bolesnika sa T2D, od kojih je 79% imalo DDLK i to: blagu 52%, umerenu 26%, i tešku 1% bolesnika.

Ofstad i saradnici [251] su u svoje istraživanje uključili 100 bolesnika sa T2D, bez znakova srčane insuficijencije. Pokazano je da je 16% bolesnika sa T2D imalo DDLK, od čega je 10% imalo blagu a 6% umerenu DDLK.

Dihn i saradnici [134] su ispitali 208 bolesnika sa normalnom ejectionom frakcijom. DDLK je bila utvrđena kod 82% bolesnika [249] od čega je 54% imalo blagu a 28% umerenu ili tešku DDLK.

U pomenutoj studiji Ichikawa-e i saradnika [170] na 148 bolesnika sa T2D bez manifestne srčane insuficijencije, utvrđeno je da je 56% bolesnika imalo DDLK (uglavnom starije životne dobi), u poređenju sa 23% bolesnika u kontrolnoj grupi. Blaga DDLK je bila zastupljena kod 39% bolesnika, a umereni oblik DDLK je imalo 17%.

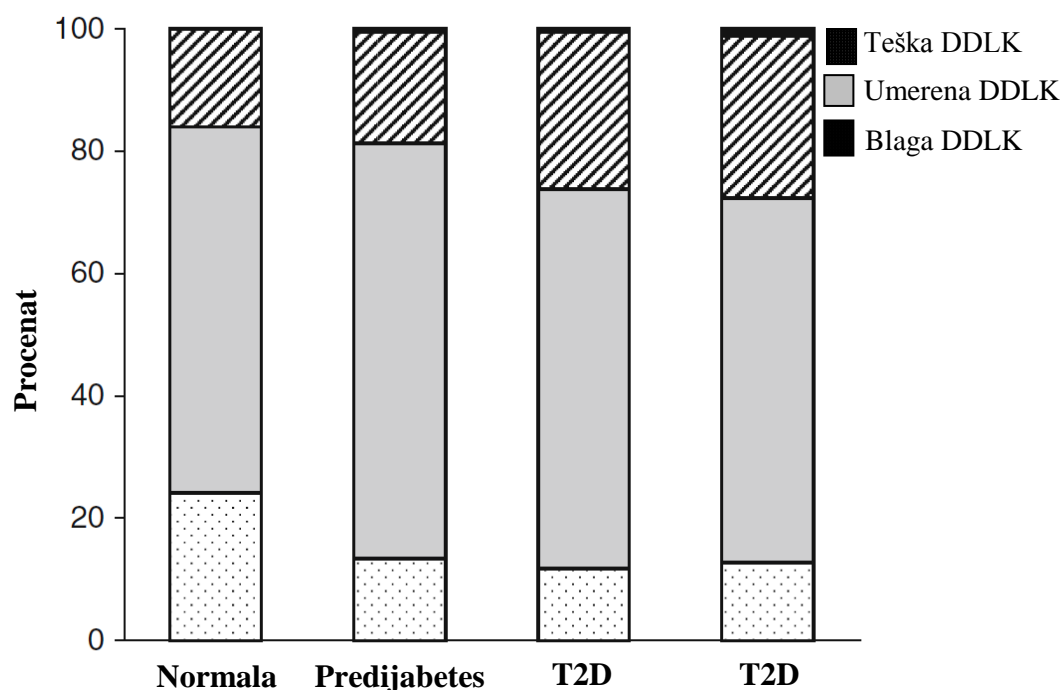
U istraživanju Seferović-a i saradnika [252] koje je ispitala 78 bolesnika sa T2D, bez arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca pokazano je da je DDLK imalo 10,3% korišćenjem kriterijuma definisnih Konsenzus dokumentom.

Studija Patil-a i saradnika [191] je uključila 127 bolesnika sa trajanjem T2D dužim od pet godina, kod kojih je kod oko polovine ispitanika (54,3%) imala DDLK.

Istraživanje Ernande i saradnika [137] ranije spomenuto, je uključilo 114 bolesnika sa T2D, bez arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca. DDLK je imalo 47% bolesnika,

od čega je blaga forma bila zastupljena kod 33%, umerena kod 14%, dok je sistolnu disfunkciju imalo 32% bolesnika.

U opservacionu studiju koju su sproveli Stahrenberg i saradnici [125], DIAST-CHF (Diagnostic Trial on Prevalence and Clinical Course of Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure) bilo je uključeno 1085 bolesnika, koji su imali faktore rizika za nastanak srčane insuficijencije. Kao što je već rečeno, bolesnici su bili podeljeni prema težini poremećaja glikoregulacije. Prevalencija i stepen DDLK su se značajno povećavali sa progresijom kardiometaboličkog kontinuuma. Najveća prevalencija je utvrđena kod bolesnika sa T2D koji su bili na insulinskoj terapiji (87,3%) i na terapiji oralnim antihiperглиkemicima (88,4%) u poređenju sa onim koji su imali predijabetes (86,7%) ili normalnu glikoregulaciju (76,0%) (Grafikon 21).



Grafikon 21. Odnos dijastolne disfunkcije leve komore i poremećaja glikoregulacije [125]

Poulsen i saradnici [199] su u svoje ispitivanje uključili 305 bolesnika sa T2D. Pokazali su da je prevalencija DDLK u ovoj grupi bolesnika iznosila 40%.

Ranije diskutovana studija Kiencke i saradnika [195] je uključila 100 bolesnika sa T2D, bez poznatog kardiovaskularnog oboljenja. Utvrđena je prevalencija DDLK od 48%.

From i saradnici [123]su u populacionu studiju uključili 1760 bolesnika sa T2D, od kojih je 23% imalo DDLK. Prevalencija DDLK u studijama sprovedenim 2004-2009. godine prikazana je u Tabeli 28.

Tabela 28. Prevalencija dijastolne disfunkcije leve komore kod bolesnika sa dijabetesom (2004-2009)

Autori	Broj bolesnika	Dijagnoza	Prevalenca	Dijagnostički kriterijum
Hameedullah i sar, 2009	60	T2D, bez AH	80%	ASE, Nagueh
From i sar, 2009	486	T2D, bez AH, IBS	21%	HFA/EAESC
Jarnert i sar, 2009	39	T2D, bez IBS, SI	33%	HFA/EAESC
Sharman i sar, 2007	155	T2D, bez KVB	51%	HFA/EAESC
Cosson i sar, 2007		T2D, bez AH, KVB		E/A
Zabalgotia i sar, 2001	86	T2D, bez AH, IBS, SI	30%	E/A
Boyer i sar, 2004	61	T2D, bez IBS	63%	E/A
Poirier i sar, 2001	46	T2D, bez AH, IBS	32%	E/A
Srivastava i sar, 2006	229	78% AH, 12% IBS, 33% CVI	48%	E/A
Henry i sar, 2008	472	IGT	36% IGT, 47% T2D	E/A
Fang i sar, 2005	120	T2D	21%	E/A
Fonseca i sar, 2004	28	T2D	12–32%	MRI

T2D- tip 2 dijabetesa, IGT- poremećaj tolerancije glukoze, AH-arterijska hipertenzija, IBS-ishemijska bolest srca, MIK-mikrovaskularne komplikacije, SI-srčana insuficijencija, CVI-cerebrovaskularni insult ASE, Nagueh-Preporuke Američkog Udruženja za ehokardiografiju za postavljanje dijagnoze dijastolne disfunkcije leve komore, HFA/EAESC- Preporuke Udruženja sa srčanu insuficijenciju i ehokardiografiju Evropskog Udruženja kardiologa

Diskutovana studija Hameedullah i saradnika [193] je uključila 60 normotenzivnih bolesnika sa T2D, koji su prema stepenu glikoregulacije bili podeljeni u tri grupe. Najveću prevalenciju DDLK su imali bolesnici sa najlošijom glikoregulacijom (80%), a zatim oni sa relativno zadovoljavajućom glikoregulacijom (45%), dok je DDLK bila najređa kod onih sa optimalnom glikoregulacijom (25%).

Isti kriterijumi su korišćeni u studiji DADD (Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction) [96] koja je ispitala uticaj striktno glikemijske kontrole na DDLK. Bilo je uključeno 39 bolesnika sa T2D, bez znakova ishemijske bolesti srca i srčane insuficijencije. Utvrđena je prevalencija DDLK od 33%.

Istraživanje Sharmana i saradnika [253] na 155 bolesnika sa T2D, bez drugih kardiovaskularnih oboljenja je utvrdilo da je 51% ispitanika imalo DDLK.

U radu Boyer-a i saradnika [188] je ispitan 61 normotenzivni bolesnik sa T2D koji nisu imali drugo srčano oboljenje. Konvencionalna ehokardiografska tehnika uz upotrebu tkivnog Doplera je potvrdila postojanje DDLK kod 75% bolesnika, dok je tkivni Dopler utvrdio ovu dijagnozu kod 63% bolesnika.

Poirier i saradnici [132] su na 46 bolesnika sa dobro kontrolisanim T2D, bez arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca utvrdili da je 32% ispitanika imalo DDLK, dok je kod 28% utvrđen pseudonormalni oblik dijastolnog punjenja.

Cosson i saradnici [254] su ispitali DDLK kod 48 bolesnika sa T2D, bez drugih srčanih oboljenja, arterijske hipertenzije i mikroangiopatskih komplikacija. Za određivanje DDLK korišćeni su parametri transmitalnog protoka i tkivnog Dopler-a koji su pokazali da nije bilo razlike u DDLK kod bolesnika sa T2D i u kontrolnoj grupi.

Istraživanje Zabalgoitia i saradnika [129] u kome je učestvovalo 86 bolesnika sa T2D, bez hipertenzije, ishemijske bolesti srca i srčane insuficijencije je pokazalo da je 30%

ispitanika imalo DDLK (parametri transmitralnog protoka), dok je kod 17% utvrđen pseudonormalni oblik dijastolnog punjenja.

U radu Srivastave i saradnika [255] ispitano je 229 bolesnika sa T2D, od kojih je mikrovaskularne komplikacije imalo 64%, arterijsku hipertenziju 78%, ishemijsku bolest srca 12% i cerebrovaskularno oboljenje 33%. Kod 64% je utvrđena miokardna disfunkcija, od kojih je 16% bolesnika imalo sistolnu i dijastolnu, a 48% DDLK.

Henry i saradnici [256] su u studiji HOORN ispitivali 472 bolesnika sa različitim stepenom poremećaja glikoregulacije. Poremećaj sistolne funkcije je bio utvrđen kod 14% bolesnika sa poremećajem glikoregulacije i oko 7% bolesnika sa T2D. DDLK je bila utvrđena kod 36% bolesnika sa poremećajem tolerancije glukoze i 47% bolesnika sa T2D.

Fang i saradnici [257] su ispitivali grupu od 120 bolesnika sa T2D i utvrdili postojanje sistolne disfunkcije leve komore kod 16% ispitanika, dok je DDLK bila prisutna kod 21% bolesnika. Globalna srčana disfunkcija je bila utvrđena kod 10 % bolesnika.

Od posebnog je značaja studija Fonseca i saradnika [258] koja je ispitivala 28 bolesnika sa T2D, upotrebom magnetne rezonancije i utvrdila DDLK kod 12–32% ispitanika.

Arterijska hipertenzija predstavlja jedan od najčešćih uzroka DDLK u kliničkoj praksi. DDLK se smatra početnom lezijom u nastajanju i razvoju hipertenzivnog oboljenja srca i ima negativan prognostički značaj [259]. Promene na srcu kao posledica arterijske hipertenzije su hipertrofija leve komore, DDLK, fibroza i ishemija miokarda, apoptoza miocita, endotelna disfunkcija i povećana krutost arterija. Skup ovih kardiovaskularnih poremećaja formira lanac progresije arterijske hipertenzije (začarani krug) koji dovodi do srčane insuficijencije a čiji prekid je osnovni cilj lečenja [260].

DDLK i hipertrofija leve komore kod bolesnika sa hipertenzijom se razvija zbog hipertrofije kardiomiocita i strukturnog remodelovanja miokarda. Hipertrofija kardiomiocita dovodi do zadebljanja zida i povećanja mase leve komore.

U naše istraživanje bilo je uključeno 62 ispitanika koji su bolovali od arterijske hipertenzije (Grupa 2) i 76 bolesnika sa T2D i arterijskom hipertenzijom (Grupa 3). Najmanja učestalost DDLK je bila u Grupi 2, 4,8%. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa rezultatima iz literature koji pokazuju da je arterijska hipertenzija značajan, ali ne najčešći uzrok DDLK.

Miokardno remodelovanje u arterijskoj hipertenziji predstavlja niz promena u kardiomiocitima i intersticijumu koje dovodi do izmena strukture i funkcije srca. Najznačajnije promene su povećana apoptoza kardiomiocita, intersticijalna i perivaskularna fibroza i mikrocirkulatorne promene [261]. Apoptoza kardiomiocita smanjuje njihov broj, vitalnost i funkcionalnu sposobnost. Biološki mehanizmi koje apoptoza aktivira (kaspaza 3 i citohrom C) inhibiraju i pogoršavaju funkciju vitalnih kardiomiocita. Važan faktor u ovom procesu je i miokardna fibroza koja nastaje zbog nagomilavanja kolagena tipa I i tipa III u intersticijumu, oko intramuralnih koronarnih arterija i arteriola. Fibroza ima niz negativnih efekata na funkciju miokarda: smanjuje kontraktilnost, remeti dijastolnu funkciju, deluje aritmogeno, pogoršava sprovodljivost i smanjuje koronarnu rezervu protoka. Stepni miokardne fibroze u miokardu bolesnika sa arterijskom hipertenzijom je znatno veći (31,1%) u poređenju sa miokardom bolesnika iz kontrolne grupe (6,5%) [262].

Na povećani stres zida leve komore, koji dovodi do hipertrofije miokarda, pored hemodinamskih utiču i biohumoralni mehanizmi. Hipertrofija kardiomiocita nastaje zbog stimulacije različitih intraćelijskih signalnih puteva koji aktiviraju ekspresiju gena i povećavaju sintezu, stabilnost i sadržaj proteina što dovodi do povećanja sarkomera i individualne veličine kardiomiocita [263]. Jedan od glavnih regulatora mase leve komore je gen osteoglicin, koji modifikuje hipertrofični odgovor na hemodinamske faktore.

Hipertrofija je smatrana adaptivnim procesom, ali nova istraživanja ukazuju da hipertrofija miocita dovodi do smanjenja njihove energetske efikasnosti, poremećaja u kontraktilnosti, kao i smetnji u funkcionisanju ćelijske membrane, citoskeleta i autokrinih funkcija. Kada ovi procesi traju duže, dolazi do miokardne disfunkcije [264].

Hipertrofiju leve komore prate strukturalne lezije u malim intramiokardnim krvnim sudovima [265] koje nastaju zbog hiperplazije i /ili hipertrofije glatkih mišićnih vlakana medije. Ovo izaziva povećanje odnosa intima-medija, suženje lumena krvnog suda i smanjenje protoka [266].

Veoma značajan faktor u pogoršanju DDLK u arterijskoj hipertenziji ima endotelna disfunkcija i povećana krutost arterija. Endotelna disfunkcija je dokazana i u ranim fazama hipertenzije, jer više od 60% bolesnika ima poremećen vazodilatatorni odgovor malih arterija. Povećan oksidativni stres sa većim stvaranjem slobodnih radikala i smanjenom koncentracijom azot monoksida je utvrđen kod ovih bolesnika i prediktor je mortaliteta [21].

Povećana krutost arterija je povezana sa remodelovanjem arterijskog korita, posebno arteriola. Ona nastaje zbog proliferacije glatkih mišića medije i ekstracelularnog matriksa kao i zbog poremećenog metabolizma kolagena i elastina u vaskularnom zidu. Povećano stvaranje kolagena i inflamatorna reakcija dovode do povećanja vaskularnog tonusa i vazokonstrikcije. Ovi procesi su pogoršani povećanim koncentracijama angiotenzina II, aldosterona i endotelina. Povećana krutost arterija dovodi do povećanja amplitude centralnog aortnog pritiska, što povećava naknadno opterećenje miokarda i indeks puls-pritisk [262].

Ishemija miokarda sa normalnim koronarnim arterijama kod ovih bolesnika nastaje zbog smanjenog koronarnog protoka u subendokardu. Ona je posledica konstrikcije koronarnih arteriola (perivaskularna intersicijalna fibroza), odsustva vazodilatacije izazvane endotelinom i nesrazmere između koronarnog protoka i mase leve komore [267].

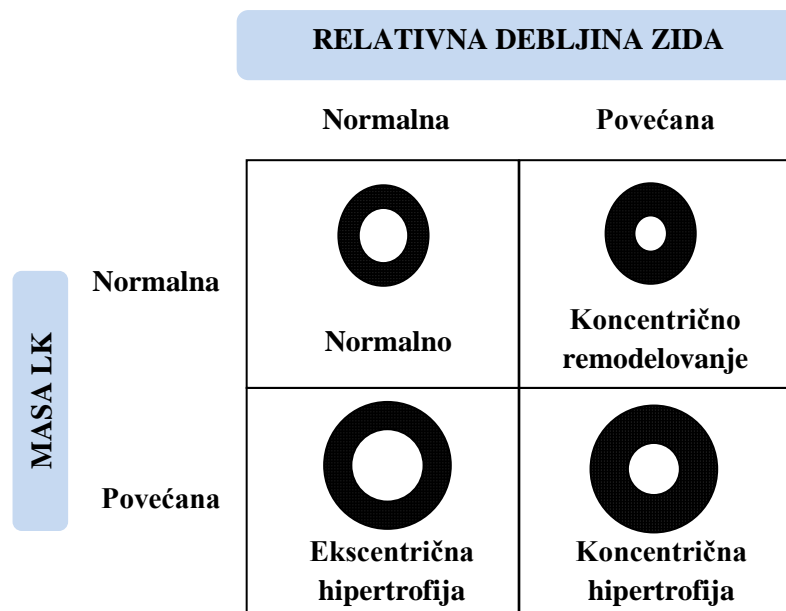
Smanjena reaktivnost koronarnih arterija i smanjenje rezerve koronarnog protoka su utvrđene i kod mladih, zdravih i asimptomatičnih muškaraca koji su imali graničnu hipertenziju. Vaskularne promene u intramiokardnim koronarnim arterijama su povećan tonus koronarnih arterija, smanjena angiogeneza i ekstravaskularna kompresija. Ove promene se mogu utvrditi ne samo u epikardnim koronarnim arterijama nego i u penetrantnim intramiokardnim arterijama [261].

Eksperimentalni i klinički dokazi govore u prilog uloge zapaljenja u nastajanju i progresiji arterijske hipertenzije. U nastajanju zapaljenja mogu imati uticaja biomehanički faktori jer povećani stres arterijskog zida može, aktiviranjem ćelijskih mehanizama, dovesti do inflamatornog procesa zida arterija. Hormonalni faktori i delovanje aldosterona, angiotenzina II i endotelina mogu izazvati infiltraciju vaskularnog zida monocitima i makrofagima i pokrenuti inflamatorni proces malog intenziteta. Etiopatogenetska uloga C-reaktivnog proteina je dokazana i sastoji se u smanjenju produkcije azot monoksida u endotelnim ćelijama arterija, što dovodi do pada vazomotornog tonusa i vazokonstrikcije [263].

Postoje značajne varijacije u povećanju mase leve komore koja nastaje kao posledica arterijske hipertenzije [268, 269]. Visina sistolnog pritiska je odgovorna za oko 50% ove varijabilnosti [269]. Smatra se da nasledni faktor značajano utiče na razvoj hipertrofije leve komore, kao što je dokazano u studijama opšte populacije [270], studijama na srodnicima [271] i longitudinalnim studijama na blizancima [272]. Nekoliko genetskih studija poslednjih godina nije uspelo da da odgovor na ovo pitanje [273].

Masa leve komore se može povećati zadebljanjem zida ili proširenjem komorne šupljine. Zadebljanje zida češće nastaje kada postoji opterećenje pritiskom, dok se proširenje komore javlja češće kao posledica opterećenja volumenom [274]. Odnos debljine zida leve komore i njenog dijastolnog dijametra se definiše kao relativna debljina zida. Kada je relativna debljina zida povećana hipertrofija leve komore se naziva koncentričnom, a kada ovaj parametar nije povećan hipertrofija je ekscentrična. Kada je relativna debljina

zida povećana, a masa leve komore normalna postoji koncentrično remodelovanje [275]. Nepoznato je zašto se kod nekih hipertoničara razvija koncentrična, a kod nekih ekscentrična hipertrofija leve komore (Shema 7).



Shema 7. Anatomske odnose hipertrofije leve komore u arterijskoj hipertenziji

Klasična teorija delovanja visokog krvnog pritiska na miokard podrazumeva hipertrofiju leve komore i zadebljanje njenog zida kao posledicu povećanja naknadnog opterećenja miokarda zbog povišenog krvnog pritiska. Ovo bi trebalo da smanji stres zida leve komore, i da spreči njenu dilatacije i pojavu srčane insuficijencije. Smatralo se da je ovo zaštitni mehanizam održavanja energetskog potencijala miokarda i očuvanja funkcije leve komore [275].

Novija saznanja su utvrdila da hipertrofija leve komore dovodi do njene smanjene funkcije i poremećaja u kontraktilnosti a da je hipertrofija miokarda prisutna ne samo u levoj nego i u desnoj komori i levoj pretkomori [276].

Jedan od glavnih faktora u nastajanju hipertrofije leve komore je težina, trajanje i brzina nastanka arterijske hipertenzije [277]. Bolesnici sa koncentričnom hipertrofijom imaju

viši sistolni krvni pritisak i totalnu perifernu vaskularnu rezistenciju [278]. Ovi bolesnici imaju takođe veće vrednosti ambulatornog krvnog pritiska u poređenju sa merenjem krvnog pritiska u ordinaciji [279]. Demografski faktori su takođe značajni, tako da crnci, stariji, žene i bolesnici sa izolovanom sistolnom hipertenzijom imaju češće koncentričnu hipertrofiju leve komore [280, 281]. Bolesnici sa ishemičnom bolešću srca su češće imali koncentričnu hipertrofiju [282] kao i bolesnici sa T2D [283, 284], dok je gojaznost češće udružena sa ekscentričnom hipertrofijom [285]. Neurohumoralni mehanizmi takođe odlučujuće utiču na nastajanje raznih vrsta hipertrofije. Bolesnici sa niskom plazma reninskom aktivnošću imaju češće ekscentričnu hipertrofiju [286]. Angiotenzin II i aldosteron su češće povišeni kod bolesnika sa ekscentričnom hipertrofijom [287, 288, 289] (Tabela 29).

Tabela 29. Faktori razvoja hipertrofije leve komore u arterijskoj hipertenziji

Opterećenje pritiskom: težina, dužina trajanja, brzina nastajanja hipertenzije
Opterećenje volumenom
Demografski faktori: godine, pol, rasa/etnička pripadnost
Pridružena oboljenja: koronarna bolest, dijabetes, gojaznost, valvularna bolest
Neurohormonalna aktivacija
Promene u ekscelularnom matriksu
Genetski faktori

Progresija DDLK i hipertrofije leve komore podrazumeva nekoliko mogućnosti, od kojih su neke klinički dokazane, a neke su na nivou hipoteza. Arterijska hipertenzija može dovesti do koncentrične hipertrofije leve komore (put 1) koja nastaje zbog povećanja naknadnog opterećenja miokarda, da bi se smanjio stres komornog zida i sačuvala funkcija leve komore. Protiv ovakve hipoteze govori činjenica da hipertrofija leve komore ima nepovoljan prognostički značaj.

Neki bolesnici mogu razviti proširenje leve komore i smanjenje ejekcione frakcije, bez postojanja prethodne koncentrične hipertrofije (put 2). Da li ovi bolesnici nisu u stanju da

razviju hipertrofiju leve komore ili imaju afinitet da direktno razviju njeno proširenje (promene u ekstracelularnom matriksu) nije poznato. Ukoliko ovakav bolesnik dobije infarkt miokarda, progresija ka dilataciji leve komore i srčanoj insuficijenciji nastaje brže (put 3).

Važan faktor u razvoju dilatacije leve komore je akutni infarkt miokarda koji se razvija kod bolesnika sa hipertrofijom leve komore (put 4). Hipertrofija leve komore, sa ili bez infarkta miokarda je definisana kao prečica do srčane insuficijencije. Koliko često koncentrična hipertrofija leve komore dovodi do njene dilatacije i srčane insuficijencije nije poznato (put 5).

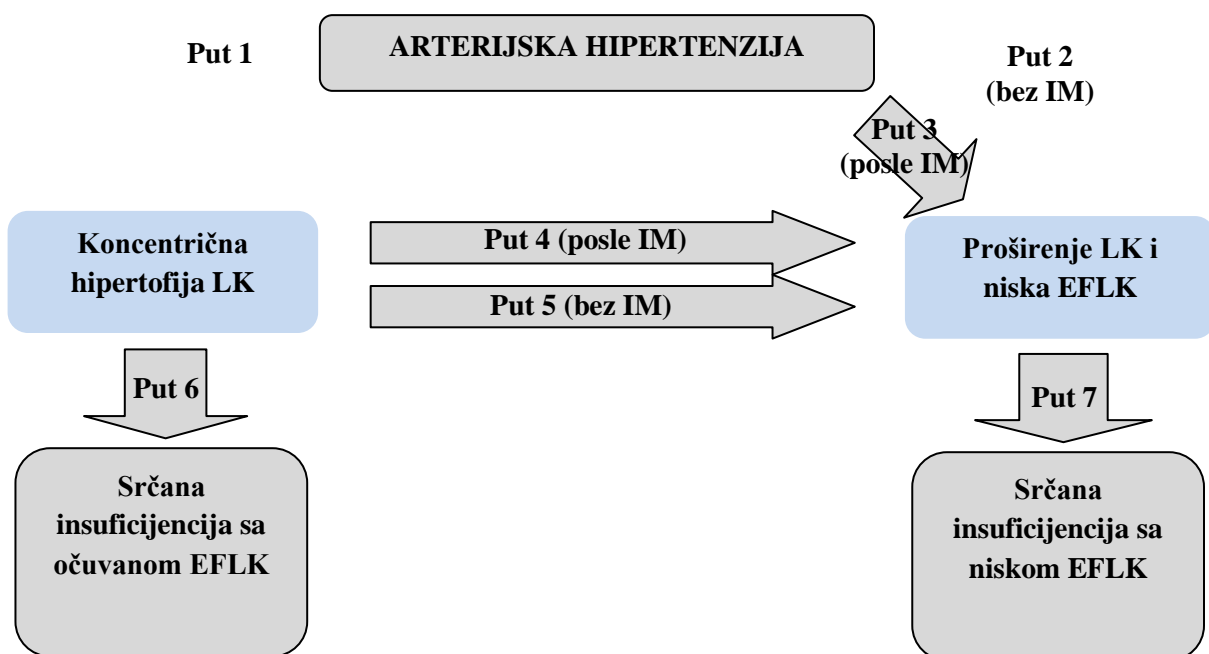
Brojni klinički dokazi govore u prilog činjenice da, i bez predhodnog infarkta miokarda, koncentrična hipertrofija leve komore može da dovede do njenog proširenja i srčane insuficijencije. Ovo je klinički dokazano činjenicom da je arterijska hipertenzija glavni faktor rizika za nastanak srčane insuficijencije, kao i kod bolesnika sa aortnom stenozom i hipertrofičnom kardiomiopatijom koji u terminalnoj fazi razvijaju proširenje komore.

Bolesnici sa arterijskom hipertenzijom i koncentričnom hipertrofijom leve komore mogu da razviju srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejectionom frakcijom (put 6), ili da progrediraju do dilatacije leve komore i srčane insuficijencije (put 7) (Shema 8).

U postavljanju dijagnoze remodelovanja leve komore najznačajniju ulogu ima ehokardiografija, ali nove metode kao što su 3D ehokardiografija, SPECT i magnetna rezonancija pružaju nove i pozdane podatke.

Duga asimptomatska faza razvoja DDLK, kada su strukturalne i funkcionalne promene prisutne ali klinički neme, omogućava medikamentoznu prevenciju komplikacija. Ovo se posebno odnosi na bolesnike visokog rizika koji imaju više udruženih komorbiditeta. Terapija remodelovanja leve komore se zasniva na blokadi mehaničkih i humoralnih mehanizama koji je izazivaju. Složenost međusobnih odnosa ovih mehanizama otežava

efikasno delovanje ovih lekova.



Shema 8. Sedam puteva progresije miokardne disfunkcije u arterijskoj hipertenziji

Primena antihipertenzivnih lekova može da dovede do regresije hipertrofije leve komore. Mostert i saradnici [290] su dokazali postojanje ovakve regresije. Meta analiza 80 duplo slepih randomiziranih studija je pokazala da postoje znatne razlike u efikasnosti pri upotrebi raznih antihipertenzivnih lekova [291]. Najuspešniji su bili inhibitori angiotenzinskih receptora, inhibitori konverujućeg enzima, antagonisti kalcijumskih kanala, diuretici, i blokatori beta receptora. Inhibitori konvertujućeg enzima [292] mogu da dovedu do smanjenja fibroze miokarda i smanjenja hipertrofije arterijske medije. Inhibitori angiotenzinskog receptora 1 smanjuju miokardnu fibrozu, kardiomiocitnu apoptozu, krutost leve komore i poboljšavaju njenu dijastolnu funkciju.

Aktuelna studija predstavlja studiju preseka, sa konsektivnim uključivanjem, što je omogućilo donošenje zaključaka o povezanosti ispitivanih parametara, dok su za

utvrđivanje njihovih uzročnih veza neophodna dalja istraživanja.

U ovo istraživanje uključen je relativno veliki broj ispitanika iz opšte populacije, bez simptoma i manifestnih kardiovaskularnih bolesti. U cilju ranog utvrđivanja miokardne (dijastolne) disfunkcije, njima je preciznim dijagnostičkim metodama ispitana sistolna i dijastolna funkcija, što predstavlja značajnu prednost ovog istraživanja.

U studiju je uključeno 239 bolesnika iako je za procenu razlike proporcije DDLK u ispitivanim grupama dovoljan broj ispitanika u svakoj grupi bio najmanje 60. On je izračunat na osnovu literaturnih podataka [27, 28] i pretpostavljene proporcije DDLK kod grupi sa T2D od 0,30 (30%) i proporcije DDLKu grupi sa arterijskom hipertenzijom od 0,55 (55%), uz alfa grešku od 0,05 ($Z=1,96$) i moć testa od 0,8 (80%). Ispitana grupa bolesnika je bila dovoljna za donošenje statističkih prihvatljivih zaključaka, ali manja od broja neophodnog za donošenje značajnijih kliničkih zaključaka.

Imajući u vidu značaj ranog otkrivanja miokardnih promena kod bolesnika sa T2D i/ili arterijskom hipertenzijom imali smo analitički pristup dizajnu studije koji se ogledao u pravilnoj selekciji bolesnika i pažljivom izboru kriterijuma za postavljanje dijagnoze sistolne i DDLK.

Uključeni su ispitanici koji su imali relativno kratko trajanje T2D (medijana trajanja 4 (3)godine), sa relativno zadovoljavajućom glikoregulacijom ($HbA1c 7,2 \pm 1,0$) zbog čega smo smatrali da su oni bili na početku razvoja kardiometaboličkog kontinuuma, u ranoj fazi miokardnih promena.

Takođe, uključeni su bolesnici koji su imali arterijsku hipertenziju duže od tri godine i vrednosti krvnog pritiska veće od 140/90 mmHg, na antihipertenzivnoj terapiji. Poznato je da arterijska hipertenzija aktivira sistem renin-angiotenzin-aldosteron, što kod bolesnika sa T2D predstavlja dodatni rizik za razvoj DDLK. Pored toga, veliki broj bolesnika sa T2D ima i arterijsku hipertenziju, koja je značajan faktor u nastanku

hipertrofije leve komore, koja je mnogo češća kod njih u odnosu na bolesnike koji nemaju T2D. Zbog toga je veoma dobro što su u našu studiju uključeni bolesnici koji imaju arterijsku hipertenziju bez T2D, jer to daje novu perspektivu ovom važnom kliničkom problemu.

U naše istraživanje su bili uključeni asimptomatski bolesnici, bez ishemične bolesti srca. Svim ispitanicima je bio urađen ehokardiografski stres test na tredmilu po Bruce-ovom protokolu, sa ukupnim trajanjem od 21 minut [187]. Ovaj test ima senzitivnost od 78% i specifičnost od 70%, što ga čini relativno pouzdanim u isključivanju ishemične bolesti srca. Značajnim nedostatkom naše studije smatramo što bolesnicima nije urađena selektivna koronarografija, koja jedina sa sigurnošću može da isključi ishemijsku bolest srca. Odsustvo simptoma kod ovih bolesnika i invazivnost koronarografije su bili razlog što smo se opredelili za neinvazivnu metodologiju.

Od posebne je važnosti bio izbor parametra DDLK koji su bili najpouzdaniji u postavljanju dijagnoze. Zbog ozbiljnosti i sistematičnosti Preporuka Evropskog udruženja za srčanu insuficijenciju i ehokardiografiju [178] odlučili smo se za primenu njihovih parametara i algoritam za postavljanje dijagnoze DDLK.

U ovoj studiji nije upotrebljen hiperinsulinemijski euglikemijski klamp koji predstavlja zlatni standard za ispitivanje insulinske senzitivnosti. Za određivanje stepena insulinske rezistencije u našem istraživanju korišćen je HOMA-IR koji je u kliničkim ispitivanjima i svakodnevnoj praksi dokazan kao pouzdan dijagnostički metod, koji je adekvatna zamena komplikovanijim i skupljim metodama.

6.0. ZAKLJUČCI

6.0. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata u ovoj doktorskoj disertaciji, mogu se doneti sledeći zaključci:

1. U ispitivanoj populaciji od 239 bolesnika sa T2D i/ili arterijskom hipertenzijom, bez ishemijske bolesti srca, ukupna učestalost DDLK je iznosila 12,1%.
2. Najveća učestalost DDLK je utvrđena kod bolesnika koji su imali T2D (15,8%), zatim u grupi bolesnika koji su imali T2D i arterijsku hipertenziju (13,2%), dok je najmanja učestalost bila kod bolesnika koji su imali samo arterijsku hipertenziju (4,8%).
3. Analiza demografskih karakteristika ispitivanih bolesnika pokazala je da su bolesnici sa T2D, u kojih je bila najveća učestalost DDLK, bili češće muškog pola i imali pozitivnu porodičnu anamnezu za T2D u odnosu na druge dve grupe bolesnika.
4. Kod bolesnika sa T2D, kod kojih je bila najveća učestalost DDLK, utvrđene su statistički značajno više bazne koncentracije insulina i vrednosti HOMA-IR, u poređenju sa druge dve grupe. Ova grupa je imala takođe veće koncentracije svih lipidnih subfrakcija i slobodnih masnih kiselina u odnosu na druge dve grupe.

5. U Grupi 1, bolesnici sa T2D, kod kojih je bila najveća učestalost DDLK, vrednosti kreatinina su bile statistički značajno najveće, a jačina glomerulske filtracije najmanja (uz urednu bubrežnu funkciju) u poređenju sa drugim grupama.
6. Grupa 1 (bolesnici sa T2D), kod kojih je utvrđena najveća učestalost DDLK, je imala najveću koncentracija adiponektina.
7. Da bi se utvrdili prediktori DDLK analizirane su samo Grupa 1 i Grupa 2. Univarijantnom regresionom analizom, kao značajni prediktori rizika za nastanak DDLKsu se izdvojili prisustvo T2D, vrednosti apolipoproteina AI i apolipoproteina AII i jačina glomerulske filtracije.
8. U univarijantnoj regresionoj analizi utvrđena je značajna korelacija osam ehokardiografskih parametara i T2D. Multivarijantnom regresionom analizom kao najznačajniji parametar se izdvojio indeks mase leve komore.
9. Ispitivanjem korelacija indeksa mase leve komore utvrđena je njegova statistički značajna povezanost sa muškim polom, koncentracijom glukoze, HbA1c, HDL holesterola, triglicerida, apolipoproteina B. Takođe, ovaj ehokardiografski parametar je korelisao sa koncentracijom kreatinina, jačinom glomerulske filtracije, i nalazom albuminurije. Utvrđena je i povezanost indeksa mase leve komore i HOMA-IR.

7.0. LITERATURA

7.0. LITERATURA

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414–31.
2. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening—The Kora survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46:182–9.
3. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 232: 105-11.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–53.
5. Qiao Q, et al. Epidemiology and geography of type 2 diabetes mellitus. In DeFronzo QA et al., ed. *International textbook of diabetes mellitus*. Milan: John Wiley & Sons, 2004. p. 33–56.
6. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61–9.

7. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21:518–24.
8. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes Registry). *Circulation* 2000; 102: 1014–9.
9. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. *Circulation* 2003; 108: 1527–32.
10. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27: 2033–9.
11. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1996; 27: 1316–8.
12. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case–control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
13. Bartnik M. Studies on prevalence, recognition and prognostic implications: Glucose regulation and coronary artery disease. Stockholm, Karolinska Institutet, 2005.
14. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816–23.
15. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937–42.

16. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (20): S14–S21.
17. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995; 38: 1061–8.
18. Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 268–87.
19. Liang Q, Carlson EC, Donthi RV, et al. Overexpression of metallothionein reduces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2002; 51: 174–81.
20. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes UKPDS 35: prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
21. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668-73.
22. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879-84.
23. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, et al. Prognostic importance of insulin-mediated glucose uptake in aged patients with congestive heart failure secondary to mitral and/or aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1338-44.
24. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1368-75.
25. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294: 334-41.
26. Nielson C, Lange T. Blood glucose and heart failure in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 607-11.
27. Coats AJ, Anker SD. Insulin resistance in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: S9-14.

28. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96: 4104-13.
29. Schiffelers SLH, Saris WHM, Boomsma F, van Baak MA. β 1- and β 2-Adrenoreceptor-mediated thermogenesis and lipid utilization in obese and lean men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2191-9.
30. Roden M. How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. *News Physiol Sci* 2004; 19: 92-6.
31. Lam Tkt, Carpentier A, Lewis GF, et al. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E863-73.
32. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43: 533-49.
33. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-8.
34. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction SOLVD. *Circulation* 2003; 107: 1291-6.
35. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P for the DIABHYCAR Group. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR type 2 Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril study. *Diabetes Care* 2003; 26: 855-60.
36. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 914-22.
37. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-27.

38. Croft JB, Giles WH, Pollard RA, et al. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med* 1999; 159: 505-10.
39. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *American Heart Journal* 2005; 149: 159-67.
40. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 771-7.
41. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
42. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *American Heart Journal* 2006; 151: 91.
43. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 699-703.
44. Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A. Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 885-91.
45. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991; 87: 1643-8.
46. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NADPH oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49: 1939-45.

47. Cagliero E, Roth T, Roy S, Lorenzi M. Characteristics and mechanisms of high-glucose-induced overexpression of basement membrane components in cultured human endothelial cells. *Diabetes* 1991; 40: 102-10.
48. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
49. Cockcroft JR, Wilkinson IB, Evans M, et al. Pulse pressure predicts cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1463-7.
50. Holmang A, Yoshida N, Jennische E, Waldenstrom A, Bjorntorp P. The effects of hyperinsulinaemia on myocardial mass, blood pressure regulation and central haemodynamics in rats. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 973-8.
51. Jyothirmazi GN, Soni BJ, Masurekar M, Lyons M, Regan TJ. Effects of metformin on collagen glycation and diastolic dysfunction in diabetic myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998; 3: 319-26.
52. Bojunga J, Nowak D, Mitrou PS, et al. Antioxidative treatment prevents activation of death-receptor - and mitochondrion-dependent apoptosis in the hearts of diabetic rats. *Diabetologia* 2004; 47: 2072-80.
53. Sam F, Kerstetter DL, Pimental DR, et al. Increased reactive oxygen species production and functional alterations in antioxidant enzymes in human failing myocardium. *J Card Fail* 2005; 11: 473-80.
54. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000. 87: 1123-32.
55. Herrero P, Peterson LR, McGill JB, et al. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 598-604.
56. Murray AG, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004; 364: 1786-8.

57. Swan GW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 527–32.
58. Pogatsa G. Metabolic energy metabolism in diabetes: therapeutic implications. *Coron Artery Dis* 2001; 12: S29–S33.
59. Yokoyama I, Monomura S, Ohtake T, et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472–7.
60. Endoh M. Signal transduction and Ca^{2+} signaling in intact myocardium. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 525–37.
61. Cesario DA, Brar R, Shivkumar K. Alterations in ion channel physiology in diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 601–10.
62. Zhao XY, Hu SJ, Li J, Mou Y, Chen BP, Xia Q. Decreased cardiac sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase activity contributes to cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2006; 62: 1–8.
63. Lopaschuk GD, Tahiliani AG, Vadlamudi RV, Katz S, McNeill JH. Cardiac sarcoplasmic reticulum function in insulin-or carnitine-treated diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1983; 245: H969–76.
64. Kurata C, Okayama K, Wakabayashi Y, et al. Cardiac sympathetic neuropathy and effects of aldose reductase inhibitor in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nucl Med* 1997; 38: 1677–80.
65. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:580 –6.
66. Díez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension* 2010;55(1):1-8.
67. Ross J Jr. On variations in the cardiac hypertrophic response to pressure overload. *Circulation* 1997;95:1349 –51.
68. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550 –8.

69. Devereux RB, James GD, Pickering TG. What is normal blood pressure? Comparison of ambulatory pressure level and variability in patients with normal or abnormal left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 1993;6: 211S–215S.
70. Alpert NR, Mulieri LA. Increased myothermal economy of isometric force generation in compensated cardiac hypertrophy induced by pulmonary artery constriction in the rabbit: a characterization of heat liberation in normal and hypertrophied right ventricular papillary muscles. *Circ Res* 1982;50:491–500.
71. Díez J, Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:209–16.
72. LeWinter MM, VanBuren P. Sarcomeric proteins in hypertrophied and failing myocardium: an overview. *Heart Fail Rev* 2005;10:173–4.
73. Arnett DK, de las Fuentes L, Broeckel U. Genes for left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:36–41.
74. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2005;91:166–70.
75. Feihl F, Liaudet L, Levy BI, Waeber B. Hypertension and microvascular remodelling. *Cardiovasc Res* 2008;78:274–85.
76. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123(3):327–34.
77. Kelm M, Strauer BE. Coronary flow reserve measurements in hypertension. *Med Clin North Am* 2004;88:99–113.
78. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
79. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291–7.
80. EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Life style and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries:

- principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–72.
81. De Bacquer D, De Backer G, Ostör E, Simon J, Pyörälä K; EUROASPIRE I Study Group. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 289–95.
 82. 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.
 83. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 67–72.
 84. Silventoinen K, Pankow J, Lindström J, et al. The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 451–8.
 85. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population based Reykjavik Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 612–6.
 86. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015, 38 (Supplement 1): S8-16.
 87. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560-72.
 88. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.

89. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S266.
90. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015, 38(Supplement 1): S85-66.
91. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
92. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79–108.
93. Paulus WJ, Tschöpe 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. *European Heart Journal* 2007; 28: 2539–50.
94. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. *Ann Clin Res* 1971; 3: 323-30.
95. Jarnert C, Landstedt-Hallin L, Malmberg K, Melcher A et al. 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.
96. Wachter R, Lüers C, Kleta S, et al. Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail* 2007;9(5):469-76.
97. von Bibra, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Ryden L. Tissue Doppler imaging for the detection and quantification of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;2:24–30.
98. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the

- community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 194-202.
99. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
 100. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002, 25:1135-41.
 101. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *European Heart Journal* 2001; 22: 1318-27.
 102. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *American Journal of Medicine* 2003; 114: 271-5.
 103. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The OsservatorioGeriatricoRegione Campania Group. *Diabetes and Metabolism* 1997; 23: 213-8.
 104. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(5):454-61.
 105. Ernande L, Thibault H, Bergerot C, et al. Systolic myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: identification at MR imaging with cine displacement encoding with stimulated echoes. *Radiology* 2012;265(2):402-9.
 106. Henkin L, Bergman RN, Bowden DW, et al. Genetic epidemiology of insulin resistance and visceral adiposity. The IRAS Family Study design and methods. *Ann Epidemiol* 2003, 13:211–7.
 107. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012, 308:1150–9.

108. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community- based study in an elderly cohort. *J Am CollCardiol* 2011;57:1368–74.
109. Canepa M, Strait JB, Abramov D, et al. Contribution of central adiposity to left ventricular diastolic function (from the Baltimore Longitudinal Study of Aging). *Am J Cardiol* 2012;109:1171–8.
110. Canepa M, Strait JB, Milaneschi Y, et al. The relationship between visceral adiposity and left ventricular diastolic function. Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *NutrMetab Cardiovasc Dis* 2013;23:1263–70.
111. Russell RR 3rd, Yin R, Caplan MJ, et al. Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo. *Circulation* 1998; 98(20): 2180-6.
112. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98(10): 961-8.
113. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko L, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation endproducts and myocyte resting tension. *Circulation* 2008;117:43 – 51.
114. O'Neill BT, Abel ED. Akt1 in the cardiovascular system: friend or foe? *J Clin Invest* 2005;115(8):2059-64.
115. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006;98(5):596-605.
116. Westermann D, Walther T, Savvatis K, et al. Gene deletion of the kinin receptor B1 attenuates cardiac inflammation and fibrosis during the development of experimental diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2009;58(6):1373-81.
117. Gaikwad AB, Sayyed SG, Lichtnekert J, Tikoo K, Anders HJ. Renal failure increases cardiac histone h3 acetylation, dimethylation, and phosphorylation and the induction of cardiomyopathy-related genes in type 2 diabetes. *Am J Pathol* 2010;176(3):1079-83.

118. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(22):1793-9.
119. Blomstrand P, Engvall M, Festin K, et al. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 Mar 6. Epub ahead of print
120. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh D. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(7):618-24.
121. Richardson-Lobbedez M, Maréchaux S, Bauters C, et al. Prognostic importance of tissue Doppler-derived diastolic function in patients presenting with acute coronary syndrome: a bedside echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 2008;9(5):594-8.
122. Olson JM, Samad BA, Alam M. Prognostic value of pulse-wave tissue Doppler parameters in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102(6):722-5.
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. *Am Coll Cardiol* 2010;55(4):300-5.
124. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355(3):251-9.
125. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010;53(7):1331-40.
126. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Intern Med* 2004;141(6):421-31.

127. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation* 2009;119(20):2679-85.
128. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17(7):633-9.
129. 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(3):320-3.
130. Attali JR, Sachs RN, Valensi P, et al. Asymptomatic diabetic cardiomyopathy: a noninvasive study. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;4(3):183-90.
131. Astorri E, Fiorina P, Contini GA, et al. Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 1997;20(6):536-40.
132. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001;24(1):5-10.
133. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213 – 3223.
134. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, et al. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2010;9:63.
135. Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet Med* 2005;22:1720–5.
136. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36(27):1718-27, 1727a-1727c.

137. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1268–75. e1.
138. Daimon M, Watanabe H, Abe Y, Hirata K, et al. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 2008;72:1859–66.
139. Daimon M, Watanabe H, Abe Y, et al. Gender differences in age-related changes in left and right ventricular geometries and functions. *Echocardiography of a healthy subject group. Circ J* 2011;75:2840–6.
140. Asburn J, Villareal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:693–700.
141. Paulus WJ, Tschoepe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–71.
142. Lawlor MA, Alessi DR. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? *J Cell Sci* 2001;114:2903–10.
143. Kruger M, Babicz K, von Frieling-Salewsky M, Linke WA. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:910–6.
144. Falcao-Pires I, Hamdani N, Borbely A, et al. Diabetes worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 2011;124: 1151–9.
145. Zieman SJ, Melenovsky V, Clattenburg L, et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007;25:577–83.
146. Donaldson C, Taatjes D, Zile M, et al. Combined immunoelectron microscopic and computer-assisted image analyses to detect advanced glycation end-products in human myocardium. *Histochem Cell Biol* 2010;134:23–30.

147. Zhang M, Kho AL, Anilkumar N, et al. Glycated proteins stimulate reactive oxygen species production in cardiac myocytes: involvement of Nox2 (gp91phox)-containing NADPH oxidase. *Circulation* 2006;113:1235–43.
148. González A, Ravassa S, Beaumont J, López B, Díez J. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1833–43.
149. Perry DK, Hannun YA. The role of ceramide in cell signalling. *Biochem Biophys Acta* 1998;1436:233–43.
150. Zhang L, Ussher JR, Oka T, et al. Cardiac diacylglycerol accumulation in high fat-fed mice is associated with impaired insulin-stimulated glucose oxidation. *Cardiovasc Res* 2011;89:148–56.
151. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785–8.
152. Tschope C and Lam CS. Diastolic heart failure: what we still don't know. Looking for new concepts, diagnostic approaches, and the role of comorbidities. *Herz* 2012; 37:875–9.
153. Jay D, Hitomi H and Griendling KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radic Biol Med* 2006;40:183–92.
154. Hare JM, Stamler JS. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system. *J Clin Invest* 2005;115:509–17.
155. Pacher P, Szabo C. Role of peroxynitrite in the pathogenesis of cardiovascular complications of diabetes. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:136–41.
156. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:845–54.
157. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1778–86.

158. Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012;126: 830–9.
159. Holmäng A, Yoshida N, Jennische E, Waldenström A, Björntorp P. The effects of hyperinsulinaemia on myocardial mass, blood pressure regulation and central haemodynamics in rats. *Eur J Clin Invest* 2006;26:973–8.
160. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87:2246–52.
161. Bannister R. Autonomic failure. Oxford University Press, A textbook of clinical disorders of autonomic nervous system. Oxford 1998.
162. Ziegler D, Gries FA, Supler M. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: the epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1992;6:49–57.
163. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553–58.
164. Stevens MJ, Dayanikli F, Raffel DM, et al. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1575–84.
165. Scognamiglio R, Avorago A, Casara D, Crepaldi C, Volta S. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:404–412.
166. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495–520.
167. Habek JC, Lakusic N, Kruzliak et al. Left ventricular diastolic function in diabetes mellitus type 2 patients: correlation with heart rate and its variability. *Acta Diabetol* 2014;51:999-1005.

168. Henkin L, Bergman RN, Bowden DW, et al. Genetic epidemiology of insulin resistance and visceral adiposity. The IRAS Family Study design and methods. *Ann Epidemiol* 2003;13:211–7.
169. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012;308:1150–9.
170. Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, et al. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12:38.
171. Korosoglou G, Humpert PM, Ahrens J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus is associated with myocardial triglyceride content but not with impaired myocardial perfusion reserve. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:804–11.
172. Ng AC, Delgado V, Bertini M, et al. Myocardial steatosis and biventricular strain and strain rate imaging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2010;122:2538–44.
173. Sattar N, McConnachie A, Ford I, et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes* 2007;56:984–91.
174. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007;30:734–43.
175. Korosoglou G, Humpert PM, Ahrens J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus is associated with myocardial triglyceride content but not with impaired myocardial perfusion reserve. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:804–11.
176. Marciniak C, Marechal X, Montaigne D, Neviere R, Lancel S. Cardiac contractile function and mitochondrial respiration in diabetes-related mouse models. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:118.

177. Lamberts RR, Lingam SJ, Wang H-Y, et al. Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:72.
178. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:949–55.
179. Nakamori S, Onishi K, Nakajima H, et al. Impaired myocardial perfusion reserve in patients with fatty liver disease assessed by quantitative myocardial perfusion magnetic resonance imaging. *Circ J* 2012;76:2234–40.
180. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2012;58:1–6.
181. Cassidy S, Hallsworth K, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease and associate with glycemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:23.
182. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115:1371–5.
183. MacIsaac RJ, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Association between intrarenal arterial resistance and diastolic dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7:15.
184. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni A, et al. HbA1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2008;51:2197–204.
185. Takeda Y, Sakata Y, Mano T, et al. Competing risks of heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients. *Eur J Heart Fail* 2011;13:664-9.
186. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788–94.

187. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1943–9.
188. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:870–5.
189. From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol* 2009;103:1463–6.
190. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE.: Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98:33–9.
191. 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.
192. Mishra TK, Rath PK, Mohanty NK, Mishra SK. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction and their relationship with microvascular complications in normotensive, asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Heart J* 2008;60:548-53.
193. Hameedullah A, Faheem M, Bahadar S. Effect of glycaemic status on left ventricular diastolic function in normotensive type 2 diabetic patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009;21:139-44.
194. Erdogan D, Akcay S, Yucel H, et al. The effects of good glycaemic control on left ventricular and coronary endothelial functions in patients with poorly controlled Type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 2015;82:388–96.
195. Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *European Journal of Heart Failure* 2010;12:951–7.
196. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977;60:884-99

197. Markuszewski L, Grycewicz T, Pietruszyński R, Michałkiewicz D, Roszczyk N. Glycosylated hemoglobin and left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pol Merkur Lekarski* 2006;21:8-11.
198. Guo CY, Shen LH, Li HW, Teng YX, Zhao SM. Relation of Hemoglobin A1c to myocardial acoustic densitometry and left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus and without evident heart disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83:365-70.
199. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:24-31.
200. Exiara T, Konstantis A, Papazoglou L, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetes mellitus Type 2. *J Hypertens* 2010;28:e294
201. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:328-35.
202. Yonaha O, Matsubara T, Naruse K, et al. Effects of reduced coronary flow reserve on left ventricular function in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008;82:98–103.
203. Nishino M, Hoshida S, Egami Y, et al. Coronary flow reserve by contrast enhanced transesophageal coronary sinus Doppler measurements can evaluate diabetic microvascular dysfunction. *Circulation Journal* 2006;70:1415-20.
204. Moir S, Hanekom L, Fang ZY, et al. Relationship between myocardial perfusion and dysfunction in diabetic cardiomyopathy: a study of quantitative contrast echocardiography and strain rate imaging. *Heart* 2006;92:414–9.
205. Powers CA. Diabetes mellitus. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition.
206. Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:4.

207. Liu R, Christoffel KK, Brickman WJ, et al. Do static and dynamic insulin resistance indices perform similarly in predicting pre-diabetes and type 2 diabetes? *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 105: 245–50.
208. Muniyappa R, Lee S, Chen H, et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2008; 294: E15–E26.
209. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
210. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 2402–10.
211. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 295–301.
212. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, et al. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 439–44.
213. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 47: 177–84.
214. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *The Journal of Clinical Investigation* 1981; 68:1456-67.
215. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a Hyperbolic Function. *Diabetes* 1993, 42: 1663–72.

216. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinal Biochemistry* 2004; 37: 277–85.
217. Esen AM, Akcakoyun M, Esen O, et al. Uric acid as a marker of oxidative stress in dilatation of the ascending aorta. *American Journal of Hypertension* 2011; 24:149–54.
218. Godycki–Cwirko M, Krol M, Krol B, et al. Uric acid but not apple polyphenols is responsible for the rise of plasma antioxidant activity after apple juice consumption in healthy subjects. *Journal of the American College of Nutrition*, 2010; 29: 397–406.
219. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, et al. San Antonio Heart Study; Mexico City Diabetes Study; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2003;52(2):463-9.
220. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, et al. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 439–44.
221. Dube S, Errazuriz I, Cobelli C, et al. Assessment of insulin action on carbohydrate metabolism: physiological and non–physiological methods. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2013; 30: 664–70.
222. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004, 94:1533-42.
223. Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, et al. Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:126.
224. Bronzwaer JG, Paulus WJ. Nitric oxide: the missing lusitrope in failing myocardium. *Eur Heart J* 2008; 29:2453-5.

225. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006, 113:1966-73.
226. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997, 34:25-33.
227. Liedtke AJ, DeMaison L, Eggleston AM, Cohen LM, Nellis SH. Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res* 1988, 62:535-42.
228. Nagano N, Nagano M, Yo Y, et al. Role of glucose intolerance in cardiac diastolic function in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 1002–5.
229. Ozasa N, Furukawa Y, Morimoto T, et al. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and hemodynamic parameters in type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2008; 31(3): 425-32.
230. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels* 1997; 12: 267–74.
231. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004;109:2191–6.
232. Ogata T, Miyauchi T, Sakai S, et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats is ameliorated by the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate, partly by suppressing inflammatory responses associated with the nuclear factor-kappa-B pathway. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1481–8.
233. Park JS, Nam JS, Cho MH, et al. Insulin resistance independently influences arterial stiffness in normoglycemic normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:779–84.
234. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on

- endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002;106:1211–8.
235. Holmäng A, Yoshida N, Jennische E, Waldenström A, Björntorp P. The effects of hyperinsulinaemia on myocardial mass, blood pressure regulation and central haemodynamics in rats. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:973–8.
236. Gaboury CL, Simonson DC, Seely EW, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. *J Clin Invest* 1994, 94:2295-300.
237. Miric G, Dallemagne C, Endre Z, Margolin S, Taylor SM, Brown L. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin-diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2001, 133:687-94.
238. Haffner SM, D'Agostino Jr R, Mykkanen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562–8.
239. Sasso FC, Carbonara O, Cozzolino D, et al. Effects of insulin–glucose infusion on left ventricular function at rest and during dynamic exercise in healthy subjects and noninsulin dependent diabetic patients: a radionuclide ventriculographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 219–26.
240. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscione T, Bonser RS, Camici PG. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 246–53.
241. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research* 2010;107:1058–70.
242. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:283–93.
243. Ayalon N, Gopal DM, Mooney DM, et al. Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2014;114(6):838-42.
244. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, et al. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol* 2005; 100: 281-7.

245. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation* 2011; 124: 24–30.
246. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 541–9.
247. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002, 105:1928-33.
248. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:820-6.
249. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107-33.
250. Paulus WJ, Tschöpe 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: 2539–50.
251. Ofstad AP, Urheim S, Dalen H, et al. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: A cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls. *J Diabetes* 2014. [Epub ahead of print]
252. Seferović Mitrović JP, Seferović PM, Vujisić Tešić B, et al. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2012;156(2):219-21.
253. Sharman JE, Haluska BA, Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Association of arterial wave properties and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 99(6): 844-8.

254. Cosson S, Kevorkian JP, Virally ML, et al. No evidence for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive type 2 diabetic patients: a case-control study with new echocardiographic techniques. *Diabetes Metab* 2007; 33(1): 61-7.
255. Srivastava PM, Thomas MC, Calafiore P, et al. Diastolic dysfunction is associated with anaemia in patients with Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(1): 109-16.
256. Henry RM, Paulus WJ, Kamp O, et al. Deteriorating glucose tolerance status is associated with left ventricular dysfunction-the Hoorn Study. *Neth J Med* 2008; 66(3): 110-7.
257. Fang ZY, Schull-Meade R, Downey M, Prins J, Marwick TH. Determinants of subclinical diabetic heart disease. *Diabetologia* 2005; 48(2): 394-402.
258. Fonseca CG, Dissanayake AM, Doughty RN, et al. Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction. *Am J Cardiol* 2004; 94(11): 1391-5.
259. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:580 –6.
260. Díez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension* 2010;55(1):1-8.
261. Díez J, Gonzalez A, Lo´pez B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2: 209–16.
262. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2005;91:166 –70.
263. LeWinter MM, VanBuren P. Sarcomeric proteins in hypertrophied and failing myocardium: an overview. *Heart Fail Rev* 2005;10:173–4.

-
264. Arnett DK, de las Fuentes L, Broeckel U. Genes for left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:36–41.
265. Feihl F, Liaudet L, Levy BI, Waeber B. Hypertension and microvascular remodelling. *Cardiovasc Res* 2008;78:274–85.
266. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123(3):327–34.
267. Kelm M, Strauer BE. Coronary flow reserve measurements in hypertension. *Med Clin North Am* 2004;88:99–113.
268. Kizer JR, Arnett DK, Bella JN, et al. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *Hypertension* 2004;43:1182–8.
269. Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, et al. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertension* 2005;46:124–9.
270. Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997; 30:1025–8.
271. Arnett DK, Hong Y, Bella JN, et al. Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. *Am J Hypertens* 2001;14:1226–30.
272. Kapuku GK, Ge D, Vemulapalli S, et al. Change of genetic determinants of left ventricular structure in adolescence: longitudinal evidence from the Georgia Cardiovascular Twin Study. *Am J Hypertens* 2008;21:799–805.
273. Petretto E, Sarwar R, Grieve I, et al. Integrated genomic approaches implicate osteoglycin (Ogn) in the regulation of left ventricular mass. *Nat Genet* 2008;40:546–52.
274. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:998–1008.
275. de Simone G, Daniels SR, Kimball TR, et al. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005;45:64–8.

276. Alpert NR, Mulieri LA. Increased myothermal economy of isometric force generation in compensated cardiac hypertrophy induced by pulmonary artery constriction in the rabbit: a characterization of heat liberation in normal and hypertrophied right ventricular papillary muscles. *Circ Res* 1982;50:491–500.
277. Ross J Jr. On variations in the cardiac hypertrophic response to pressure overload. *Circulation* 1997;95:1349–51.
278. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550–8.
279. Devereux RB, James GD, Pickering TG. What is normal blood pressure? Comparison of ambulatory pressure level and variability in patients with normal or abnormal left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 1993;6: 211S–215S.
280. Drazner MH. Left ventricular hypertrophy in special populations. In: Walsh RA, ed. *Molecular Mechanisms of Cardiac Hypertrophy and Failure*. Abingdon, United Kingdom: Taylor & Francis; 2005:501–12.
281. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;72:310–3.
282. Zabalgaitia M, Berning J, Koren MJ, et al. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2001;88:646–50.
283. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J* 2010;31:588–94.
284. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001;103:102–7.

285. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension* 2007;49:34–9.
286. du Cailar G, Pasquie JL, Ribstein J, Mimran A. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 2000;14:181–8.
287. Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, et al. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J* 1998;135: 58–66.
288. Nakahara T, Takata Y, Hirayama Y, et al. Left ventricular hypertrophy and geometry in untreated essential hypertension is associated with blood levels of aldosterone and procollagen type III amino-terminal peptide. *Circ J* 2007;71:716–21.
289. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, et al. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. *Am Heart J* 2002;144:530–7.
290. Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Eng J Med* 1999;340:1221–7.
291. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41– 6.
292. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102:1388–93.

8.0. PRILOZI

8.0. PRILOZI

8.1. Spisak skraćenica

Ovde su navedene skraćenice korišćene u ovoj doktorskoj disertaciji.

- T2D-tip 2 dijabetesa
- DDLK-dijastolna disfunkcija leve komore
- EUROASPIRE II-EUROpean Action on Secondary Prevention through intervention to Reduce Events II
- RESOLVD-RandomizedEvaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction
- NYHA-New York Heart Association
- NHANES-The National Health And Nutrition Examination Survey
- UKPDS-United Kingdom Prospective Diabetes Study
- SOLVD- Studies of Left Ventricular Dysfunction
- CHARM-Candesartan in Heart failure–Assessment of Reduction in Mortality and morbidity
- DIABHYCAR-The non-insulin-dependent Diabetes, Hypertension, microalbuminuria or proteinuria, Cardiovascular Events, and ramipril
- BEST-Beta-blocker Evaluation in Survival Trial

- DIG-The effect of DIGoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure
- DIAMOND-CHF-Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide
- EASD-European Association for the Study of Diabetes
- ESC-European Society of Cardiology
- TT- telesna težina
- TV-telesna visina
- BSA-body surface area
- HOMA-IR -HOMeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
- HbA1c-glikozilirani hemoglobin
- hsCRP-visoko senzitivni C reaktivni protein
- NT pro BNP-N terminalni pro-moždani natriuretski peptid
- JGF-jačina glomerulske filtracije
- E-transmitralni protok- rana faza brzog punjenja leve komore
- A-transmitralni protok- kasna faza sporog dijastolnog punjenja leve komore,
- E/A- odnos rane faze brzog punjenja i kasne faze sporog punjenja leve komore,
- E'- rana dijastolna brzina mitralnog anulusa,
- A'- kasna dijastolna brzina mitralnog anulusa
- E'/A'- odnos rane i kasne dijastolne brzine mitralnog anulusa
- E/E'- odnos rane faze brzog punjenja i rane dijastolne brzine mitralnog anulusa
- EDD-enddijastolni dijametar leve komore
- ESD-endsistolni dijametar leve komore
- EF- e젝ciona frakcija
- SV-udarni volumen

9.0. BIOGRAFIJA

9.0. BIOGRAFIJA

Jelena P. Seferović

Datum rođenja: 25.01.1979.
Mesto rođenja: Beograd, Srbija
Državljanstvo: Srpsko
Strani jezici: Engleski (tečno)
Francuski (tečno)

Obrazovanje:

2015. Započeta uža specijalizacija iz endokrinologije
2015. Diplomirala na Harvard Medical School "Global Clinical
Scholars Research Training Program", Boston, SAD
2013. Specijalista interne medicine (sa odlikom)

2011. Upisane doktorske studije
2010. Magistar medicinskih nauka: "Dijabetesna kardiomiopatija: analiza uticaja insulinske rezistencije na dijastolnu disfunkciju i korelacija sa metaboličkim kardiovaskularnim determinantama" – Prof. dr Nebojša M. Lalić (mentor)
2003. Diplomirala na Medicinskom fakultetu u Beogradu (prosečna ocena 10,00)

Napredovanje u struci:

- 2013.- Specijalista interne medicine, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički Centar Srbije
- 2008-2012. Specijalizacija iz interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2006. Stalno zaposlenje, Klinika za endokrinologiju, bolesti metabolizma i dijabetes, Klinički Centar Srbije, Centar za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju u dijabetesu
- 2005-2008. Klinički lekar, Klinika za endokrinologiju, bolesti metabolizma i dijabetes, Klinički Centar Srbije, Centar za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju u dijabetesu
- 2004-2006. Volonter, Klinika za endokrinologiju, bolesti metabolizma i dijabetes, Klinički Centar Srbije, Centar za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju u dijabetesu

Članstvo u stručnim udruženjima

- Član, Srpsko lekarsko društvo
- Član, European Association for the Study of Diabetes (EASD)
- Član, Mediterranean Group of Study for Diabetes (MGSD)
- Član, EASD Study group for diabetes and cardiovascular diseases (D&CVD)

Učešće na stručnim kursevima:

- 36th Annual Intensive Review of Internal Medicine, Department of continuing education Harvard Medical School and Department of Medicine Brigham and Women's Hospital, Boston, SAD, 2013
- 2nd EASD Postgraduate Course: "Current concepts in the treatment of diabetes and its complications: Relationship to pathogenic mechanisms and possibilities of prevention", Beograd, Srbija, 2011
- ESC&EASD Postgraduate Course: "Diabetes and cardiovascular diseases", European Heart house, Kan, Francuska, 2010
- 5th EASD Robert Turner Course in Clinical Research in Diabetes, OCDEM, Oxford, Engleska, 2008
- 1st EASD Postgraduate Course: "Current concepts in the treatment of diabetes and its complications", Beograd, Srbija, 2005

Učešće u međunarodnim kliničkim istraživanjima:

Ko-istraživač u 20 kliničkih studija iz oblasti dijabetesa, sa licencom Dobre kliničke prakse (2005-2015)

Nagrade i pohvalnice:

- Prva nagrada na konkursu za najbolji rad mladih istraživača na međunarodnom sastanku "Srčana insuficijencija u dijabetesu", Vršac, 2009.
- Nagrada Univerziteta u Beogradu za studenta generacije Medicinskog fakulteta, 2003/04.
- Nagrada Ambasade Kraljevine Norveške u Beogradu za najbolje studente Univerziteta u Beogradu, 2002.

- Nagrada "Fonda Nikola Spasić" za najboljeg studenta treće godine Medicinskog fakulteta, 2001.
- Pohvalnice Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za najbolje studente školske 1997/98, 1998/99, 1999/2000, 2000/01, 2001/02. godinu

Usavršavanje u inostranstvu

- Prof. dr Edoardo Mannucci, Agenzia Diabetologia, Ospedale di Careggi, Firenca, Italija u trajanju od dva meseca, 2012.
- Prof. dr Peter Herbert Kann, Klinik für Endokrinologie & Diabetologie, Klinikum der Philipps-Universität, Marburg, stipendista rektorata Univerziteta u Marburgu i Endocrinology Promotion Society, Marburg u trajanju od tri meseca, 2006.

Naučni doprinos

- Autor /koautor u 153 naučna rada (prvi autor u 27, koautor u 126)
- Autor/koautor u 5 poglavlja u knjigama (ispod navedeno)
- Autor/koautor u 22 rada in extenso, 6 radova u međunarodnim časopisima kategorije M21 (4 kao prvi autor), 4 rada u časopisima kategorije M22 (saradnik), 8 radova u časopisima kategorije M23 (1 kao prvi autor), 4 rada u časopisima u bazi podataka MEDLINE (koautor) (ispod navedeno)
- Autor/koautor u 69 izvoda u zborniku međunarodnog skupa i 52 izvoda u zborniku nacionalnog skupa

Poglavlja u knjigama

1. **Seferović Mitrović JP**, Seferović PM, Ristić AD, Lalić K, Jotić A, Milinković I, Simeunović D, Lalić NM. Major clinical aspects of diabetic cardiomyopathy. In: Recent Advances in Cardiology. Milei J, Ambrosio G, Nova Publishers 2014. ISBN:978-1-63117-282-3.
2. Kanjuh V, Lalić N, Gojković-Bukarica Lj, Beleslin B, Lalić K, Jotić A, **Seferović-Mitrović JP**. Patološka morfologija i patogeneza kardiovaskularnih lezija kod dijabetes melitusa tipa 2.

- U: "Kardiologija 2011", M. Ostojić, V Kanjuh, B. Beleslin (ured), Medicinski fakultet Univerziteta u Beoradu, Zavod za udžbenike Beograd (izdav), Beograd, 2011; 284-91.
3. Simeunović D, Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, **Seferović JP**, Radovanović G, Milinković I. Srčana insuficijencija: epidemiologija, patofiziologija i dijagnoza. U: Kardiologija 2011", M. Ostojić, V Kanjuh, B. Beleslin (ured), Medicinski fakultet Univerziteta u Beoradu, Zavod za udžbenike Beograd (izdav), Beograd, 2011; 648-55.
 4. Seferović PM, Ristić AD, Simeunović D, Radovanović G, Milinković I, **Seferović JP**. Lečenje hronične srčane insuficijencije. U: Kardiologija 2011", M. Ostojić, V Kanjuh, B. Beleslin (ured), Medicinski fakultet Univerziteta u Beoradu, Zavod za udžbenike Beograd (izdav), Beograd, 2011; 664-73.
 5. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović D, Radovanović G, **Seferović JP**, Milinković I. Kardiomiopatije. U: Kardiologija 2011", M. Ostojić, V Kanjuh, B. Beleslin (ured), Medicinski fakultet Univerziteta u Beoradu, Zavod za udžbenike Beograd (izdav), Beograd, 2011; 689-99.

Spisak objavljenih radova

1. Jotic A, Milicic T, Covickovic Sternic N, Kostic VS, Lalic K, Jeremic V, Mijajlovic M, Lukic L, Rajkovic N, Covicic M, Macesic M, **Seferovic JP**, Stanarcic J, Aleksic S, Lalic NM. Decreased Insulin Sensitivity and Impaired Fibrinolytic Activity in Type 2 Diabetes Patients and Nondiabetics with Ischemic Stroke. *Int J Endocrinol* 2015;2015:934791.
2. Lalić K, Jotić A, Rajković N, Singh S, Stošić L, Popović L, Lukić L, Miličić T, **Seferović JP**, Maćešić M, Stanarčić J, Čivčić M, Kadić I, Lalić NM. Altered Daytime Fluctuation Pattern of Plasminogen Activator Inhibitor 1 in Type 2 Diabetes Patients with Coronary Artery Disease: A Strong Association with Persistently Elevated Plasma Insulin, Increased Insulin Resistance, and Abdominal Obesity. *Int J Endocrinol* 2015;2015:390185.
3. **Seferović JP**, Milinković I, Tešić M, Ristić A, Lalić N, Simeunović D, Zivković I, Di Somma S, Seferovic PM. The role of glycemia in acute heart failure patients. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(10):1437-46.
4. **Seferovic JP**, Lalic NM, Floridi F, Tesic M, Seferovic PM, Giga V, Lalic K, Jotic A, Jovicic S, Colak E, Salerno G, Cardelli P, Di Somma S. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension: the role of galectin-3. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(10):1499-505.

5. Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T, **Seferovic JP**, Macesic M, Gajovic JS Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(4):3586-98.
6. Milicic T, Jotic A, Markovic I, Lalic K, Jeremic V, Lukic L, Rajkovic N, Popadic D, Macesic M, **Seferovic JP**, Aleksic S, Stanarcic J, Civcic M, Lalic NM. High risk first degree relatives of type 1 diabetics: an association with increases in CXCR3 (+) T memory cells reflecting an enhanced activity of Th1 autoimmune response. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:589360.
7. Karamanos B, Thanopoulou A, Anastasiou E, MGSD-GDM study group (**Seferovic JP**). Relation of the Mediterranean diet with the incidence of gestational diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(1):8-13.
8. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović DS, Milinković I, **Seferović Mitrović JP**, Kanjuh V, Pankuweit S, Maisch B. Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004. *Heart Fail Rev* 2013;18(3):255-66.
9. Jotic A, Covickovic Sternic N, Kostic VS, Lalic K, Milicic T, Mijajlovic M, Lukic L, Civcic M, Colak E, Macesic M, **Seferovic JP**, Aleksic S, Lalic NM. Type 2 diabetic patients with ischemic stroke: decreased insulin sensitivity and decreases in antioxidant enzyme activity are related to different stroke subtypes. *Int J Endocrinol* 2013;2013:401609
10. Savona-Ventura C, Marre M, Vassallo J, Karamanos B; MGSD-GDM study group (**Seferovic JP**). Obstetric adiposity in the Mediterranean region. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;122(1):80-1.
11. Savona-Ventura C, Vassallo J, Marre M, Karamanos BG; MGSD-GDM study group (**Seferovic JP**). A composite risk assessment model to screen for gestational diabetes mellitus among Mediterranean women. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;120(3):240-4. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet* 2013;122(1):88.
12. **Seferović Mitrović JP**, Seferović PM, Vujisić Tešić B, Petrović M, Ristić AD, Lalić K, Jotić A, Tešić M, Giga V, Milić N, Singh S, Lalić NM. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2012;156(2):219-21.
13. Seferović PM, Milinković I, Ristić AD, **Seferović Mitrović JP**, Lalić K, Jotić A, Kanjuh V, Lalić N, Maisch B. Diabetic cardiomyopathy: ongoing controversies in 2012. *Herz* 2012; 37(8): 880-886.

14. Becarevic M, **Seferovic J**, Ignjatovic S, Singh S, Majkic-Singh N. Adiponectin, non-esterified fatty acids and antiphospholipid antibodies in type 2 diabetes mellitus. *J Med Biochem* 2012; 31(3):199–204.
15. Savona-Ventura C, Vassallo J, Marre M, Karamanos BG; MGSD-GDM study group (**Seferovic JP**). Hyperglycaemia in pregnancy in Mediterranean women. *Acta Diabetol* 2012; 49(6): 473-80.
16. Becarevic M, **Seferovic J**, Ignjatovic S, Singh S, Majkic-Singh N. Significant association of antiphospholipid antibodies and TNF-alpha: marker of severe atherogenic profile of patients with type II diabetes mellitus without micro and/or macrovascular complications. *Cytokine* 2011; 55(2):301-6.
17. **Seferović-Mitrović JP**, Lalić NM, Vujisić-Tešić B, Lalić K, Jotić A, Ristić AD, Giga V, Tešić M, Milić N, Lukić L, Milčić T, Singh S, Seferović PM. Asymptomatic cardiovascular manifestations in diabetes mellitus: left ventricular diastolic dysfunction and silent myocardial ischemia. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(9-10): 599-604.
18. Ristić AD, Simeunović D, Milinković I, **Seferović-Mitrović J**, Maksimović R, Seferović PM, Maisch B. Preoperative and perioperative management of patients with pericardial diseases. *Acta Chir Iugosl* 2011; 58(2):45-53.
19. **Mitrovic JS**, Lezaic V. Comments on 'in patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria'. *Kidney Int* 2010;78(10):1049; author reply 1049.
20. Antić M, Jotić A, Radović M, **Seferović JP**, Lalić NM, Jovanović D, Lezaic V. Risk factors for the development of diabetic nephropathy. *Srp Arh Celok Lek* 2009; 137(1-2):18-26.
21. Seferović PM, Lalić NM, **Seferović JP**, Jotić A, Lalić K, Ristić AD, Simeunović D, Radovanović G, Vujisić-Tešić B, Ostajić M. Diabetic cardiomyopathy: old disease or new entity? *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135(9-10):576-82.
22. Terzić Z, Marinković J, Draganić G, Ljubić B, **Seferović J**. Measuring quality of life in patients with heart failure. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(9-10):412-6.

10.0. IZJAVE

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a JELENA P. SEFEROVIĆ

broj upisa _____

Izjavljujem

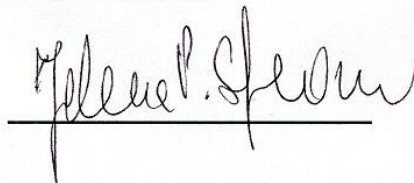
da je doktorska disertacija pod naslovom

MIOKARDNA DISFUNKCIJA U DIJABETESU I ARTERIJSKOJ HIPERTENZIJU: ANALIZA ZNAČAJA INSULINSKE REZISTENCIJE, METABOLIČKIH I KARDIOVASKULARNIH DETERMINANTI

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 22.9.2015.

Potpis doktoranda



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora JELENA P. SEFEROVIĆ

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **MIOKARDNA DISFUNKCIJA U DIJABETESU I ARTERIJSKOJ HIPERTENZIJU:
ANALIZA ZNAČAJA INSULINSKE REZISTENCIJE, METABOLIČKIH I KARDIOVASKULARNIH
DETERMINANTI**

Mentor AKADEMIK NEBOJŠA M. LALIĆ

Potpisani JELENA P. SEFEROVIĆ

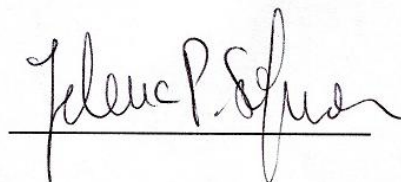
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 22.9.2015.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

MIOKARDNA DISFUNKCIJA U DIJABETESU I ARTERIJSKOJ HIPERTENZIJU: ANALIZA ZNAČAJA INSULINSKE REZISTENCIJE, METABOLIČKIH I KARDIOVASKULARNIH DETERMINANTI

koja je moje autorsko delo.

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

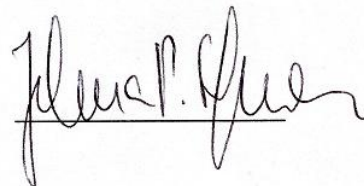
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

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

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

U Beogradu, 22.9.2015.

Potpis doktoranda



1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, pre oblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se pre rada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bezprerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, pre oblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se pre rada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.