

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vladan D. Vukomanović

**Odnos aerobnog kapaciteta, dijastolne
funkcije leve komore i autonomnog
balansa srca kod bolesnika sa šećernom
bolešću tipa 2**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Vladan D. Vukomanović

**Relation of aerobic capacity, left
ventricular diastolic function and
autonomic heart balance in patients with
type 2 diabetes mellitus**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR:

Prof. dr Vera Ćelić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, Klinika za Internu medicinu, KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje”

ČLANOVI KOMISIJE:

- 1. Prof. dr Petar Otašević**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”
- 2. Prof. dr Predrag Mitrović**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju, KC Srbije
- 3. N.S. dr Biljana Penčić-Popović**, naučni saradnik, Klinika za Internu medicinu, KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje” Beograd

DATUM ODBRANE:

Zahvaljujem se Prof. dr Veri Ćelić, mentoru ovog rada, od koje je i potekao predlog da se ovo ispitivanje sprovede.

Dugujem zahvalnost kolegama i sestrama Klinike za Internu medicinu na pomoći u prikupljanju potrebnog materijala.

Zahvaljujem se poštovanim ispitanicima koji su uzeli učešće u istraživanju.

Zahvaljujem se svojoj porodici koja mi je pružila podršku u toku izrade doktorske disertacije.

Posvećeno mojoj majci Javorki i mom ocu Dragu

ODNOS AEROBNOG KAPACITETA, DIJASTOLNE FUNKCIJE LEVE KOMORE I AUTONOMNOG BALANSA SRCA KOD BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP 2

SAŽETAK

Cilj: Utvrditi razlike u aerobnom kapacitetu, dijastolnoj funkciji leve komore i autonomnom balansu srca kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i kontrolnom grupom zdravih ispitanika. Istražiti povezanost aerobne sposobnosti, dijastolne funkcije leve komore i autonomne modulacije srca kod istih ispitanika.

Metod: U studiju je uključeno 109 ispitanika (53 ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i 56 zdravih ispitanika slične starosne dobi koji su sačinjavali kontrolnu grupu. Svim ispitanicima su urađene laboratorijske analize, ehokardiografski pregled, 24-časovni Holter EKG-a i kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem. Ehokardiografski pregled je podrazumevao merenja u 2 D i M modu i doplerska merenja u cilju procene dijastolne funkcije leve komore. Preko 24-časovnog Holter EKG-a monitoringa kod svih ispitanika je analizirana varijabilnost srčane frekvencije u vremenskom i frekventnom domenu. Svima je urađen kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem, izmerena najviša dostignuta potrošnja kiseonika (VO_2 peak) i zabeležena srčana frekvencija u oporavku nakon prvog minuta (HRR1.minut).

Rezultati: Prosečna vrednost SDNN kod ispitanika sa DM iznosi 122 ± 32 ms, dok je kod ispitanika kontrolne grupe 152 ± 34 ms, što je statistički značajna razlika ($t=4,741$; $p<0,001$). I ostali parametri vremenskog domena (SDANN, SDNN index, RMSSD i p50NN) su statistički značajno niži kod dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu. Snaga spektra u niskofrekventnom (LF) i visokofrekventnom domenu (HF) je značajno niža kod osoba sa dijabetesom tokom dana, tokom noći i tokom 24h. Odnos E/A je značajno niži kod dijabetičara ($0,98 \pm 0,3$ vs. $1,18 \pm 0,33$, $p=0,002$). Takođe brzina pokreta septalnog (e'sept) i lateralnog (e'lat) segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli je značajno niža kod obolelih od dijabetesa ($0,07 \pm 0,02$ vs. $0,09 \pm 0,03$, $p<0,001$; $0,09 \pm 0,03$ vs. $0,12 \pm 0,08$, $p<0,001$, redom) što ukazuje na poremećenu dijastolnu funkciju kod dijabetičara. Vrednosti E/e'sept,

E/e'lat, E/e' prosečno su statistički značajno niže u dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika. Zastupljenost dijastolne disfunkcije je bila viša kod obolelih od šećerne bolesti tip 2 (74%) u poređenju sa zdravim ispitanicima (30%). Prosečna vrednost VO₂ peak kod ispitanika sa dijabetesom iznosi 19,5 ± 4,3 ml min⁻¹ kg⁻¹, dok je kod ispitanika kontrolne grupe 27,7 ± 3,9 ml min⁻¹ kg⁻¹, što je statistički značajna razlika (t=10,555; p<0,001). Prosečna vrednost HRR 1. minut kod ispitanika sa dijabetesom iznosi 20,6 ± 6,4 otkucaja/min, dok je kod ispitanika kontrolne grupe 26,6 ± 6,5 otkucaja/min, što je statistički značajna razlika (t=3,847; p<0,001).

Parametri varijabilnosti srčane frekvence u vremenskom domenu (SDNN, SDANN i SDNN index) su statistički značajno pozitivno povezani sa VO₂ peak (r=0,275, p= 0,004; r=0,244, p= 0,011; r=0,440, p<0,001, redom). Takođe i svi parametri frekventnog domena (LF, HF, TP) statistički su značajno pozitivno povezani sa VO₂ peak. Brzina pokreta septalnog (e'sept) i lateralnog (e'lat) segmenta mitralnog prstena su statistički značajno povezani sa VO₂ peak (r=0,388, p<0,001; r=0,283, p=0,003, redom). Odnos E/e' prosečno je značajno negativno povezan sa VO₂ peak.

Zaključak: Osobe sa šećernom bolešću tip 2 u poređenju sa zdravim ispitanicima, imaju snižen aerobni kapacitet, značajan poremećaj u autonomnom balansu srca i značajno oštećenu dijastolnu funkciju leve komore. Smanjena aerobna sposobnost je značajno povezana sa dijastolnom disfunkcijom leve komore i poremećajem u autonomnom balansu srca.

Ključne reči: dijabetes melitus tip 2, kardiopulmonalni test opterećenja, leva komora, varijabilnost srčane frekvence

Naučna oblast: *Medicina*

Uža naučna oblast: *Kardiologija*

RELATION OF AEROBIC CAPACITY, LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AND AUTONOMIC HEART BALANCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

SUMMARY

Aim: Determine differences in aerobic capacity, left ventricular diastolic function, and autonomic heart balance in patients with type 2 diabetes mellitus and control group of healthy subjects. Investigate the correlation of aerobic ability, diastolic function of the left ventricle and autonomic heart modulation in the same subjects.

Methods: The study included 109 respondents (53 subjects with type 2 diabetes and 56 healthy subjects of the same age group who consisted of a control group). All subjects were subjected to laboratory analyzes, echocardiography, 24-hour ECG Holter and cardiopulmonary exercise testing. Echocardiographic examination involved measurement in 2D and M mods and Doppler measurements in order to assess the diastolic function of the left ventricle. Over 24 hours of Holter ECG monitored for all subjects, the heart rate variability in the time domain and frequency domain was analyzed. Each cardiopulmonary exercise testing was performed, the highest peak oxygen consumption (VO_2 peak) was measured, and the heart rate recorded in recovery after the first minute (HRR 1. minute).

Results: The mean SDNN of the subjects with DM is 122 ± 32 ms, while the control group subjects 152 ± 34 ms, which is a statistically significant difference ($t = 4,741$; $p < 0,001$). And other time domain parameters (SDANN, SDNN index, RMSSD and p50NN) are statistically significantly lower in diabetics than the control group. The power of the spectrum in the low frequency (LF) and high frequency domain (HF) is significantly lower in people with diabetes during the day, during the night and during the 24 hours. The E/A ratio is significantly lower in diabetics (0.98 ± 0.3 vs. 1.18 ± 0.33 , $p = 0.002$). Also, the rate of movement of the septal (e'sept) and lateral (e'lat) segment of the mitral ring in the early diastole is significantly lower in patients with diabetes (0.07 ± 0.02 vs. 0.09 ± 0.03 , $p < 0.001$; 0.09 ± 0.03 vs 0.12 ± 0.08 , $p < 0.001$, respectively) indicating a disorder diastolic function in

diabetics. The values of E/e'sept, E/e'lat, E/e' average were statistically significantly lower in diabetics than the control group of healthy subjects. The incidence of diastolic dysfunction was higher in type 2 diabetes patients (74%) compared to healthy subjects (30%). The average VO₂ peak value of the subjects with diabetes is $19,5 \pm 4,3 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, while in the control group, $27,7 \pm 3,9 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, which is a statistically significant difference ($t = 10,555$; $p < 0,001$). The average HRR 1. minute for subjects with diabetes is $20.6 \pm 6.4 \text{ bpm/min}$, while the control group subjects $26.6 \pm 6.5 \text{ bpm/min}$, which is a statistically significant difference ($t = 3.847$; $p < 0.001$).

The parameters of the variability of the heart rate in the time domain (SDNN, SDANN and SDNN index) were significantly related to the VO₂ peak ($r = 0.275$, $p = 0.004$; $r = 0.244$, $p = 0.011$; $r = 0.440$, $p < 0.001$, respectively). Also, all parameters of the frequency domain (LF, HF, TP) are statistically significantly positively related to the VO₂ peak. The velocity of the septal e'sept and lateral e' lat segments of the mitral ring are statistically significantly related to VO₂ peak ($r = 0.388$, $p < 0.001$; $r = 0.283$, $p = 0.003$, respectively). The ratio E/e' average, significantly negatively related to the VO₂ peak.

Conclusion: People with type 2 diabetes compared with healthy subjects have reduced aerobic capacity, a significant disorder in the autonomic heart balance, and a significantly damaged diastolic function of the left ventricle. Reduced aerobic capacity is significantly associated with diastolic left ventricular dysfunction and autonomic heart balance disorder.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiopulmonary exercise testing, the left ventricle, heart rate variability

Scientific field: *Medicine*

Field of scientific expertise: *Cardiology*

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Šećerna bolest tip 2 –uzrok, prevalenca i komplikacije.....	1
1.2. Dijabetesna kardiomiopatija.....	2
1.3. Dijabetesna autonomna neuropatija.....	7
1.4. Autonomni nervni sistem srca.....	9
1.5. Kardiovaskularna autonomna neuropatija.....	13
1.6. Varijabilnost srčane frekvencije.....	15
1.6.1. Analiza u vremenskom domenu.....	17
1.6.2. Analiza u frekventnom domenu.....	19
1.7. Kardiovaskularna autonomna neuropatija i funkcija leve komore u dijabetesu.....	22
1.8. Aerobna sposobnost.....	23
1.8.1. Kardiopulmonalni test opterećenja.....	23
1.8.2. Značaj parametara tokom kardiopulmonalnog testa.....	25
1.9. Srčana frekvencija u oporavku.....	29
2. CILJEVI RADA	31
3. MATERIJAL I METODE	32
3.1. Grupe ispitanika.....	32
3.2. Protokol istraživanja.....	33

3.2.1. Antropometrijska merenja i laboratorijske analize.....	33
3.2.2. Ehokardiografsko ispitivanje.....	33
3.2.3. Ispitivanje varijabilnosti srčane frekvencije.....	35
3.2.4. Ergospirometrijsko testiranje.....	35
3.3. Statistička obrada podataka.....	37
4. REZULTATI RADA.....	39
4.1. Osnovne demografske karakteristike i opšti klinički parametri.....	39
4.2. Analiza 24-časovnog Holter EKG-a.....	45
4.3. Ehokardiografska analiza.....	49
4.4. Analiza parametara kardiopulmonalnog testa opterećenja.....	54
4.5. Korelacione analize.....	57
5. DISKUSIJA.....	68
6. ZAKLJUČCI.....	80
7. LITERATURA.....	83

1. UVOD

1.1. Šećerna bolest tip 2–uzrok, prevalenca i komplikacije

Šećerna bolest tip 2 ili insulin nezavisan diabetes mellitus (NIDDM) odnosno adultni dijabetes kako se od ranije naziva, predstavlja metabolički poremećaj koji se karakteriše hiperglikemijom nastaloj zbog rezistencije prema insulinu i relativnog nedostatka insulina. Prisutno je nekoliko tipova šećerne bolesti koji su posledica složene interakcije genetskih i spoljašnjih faktora ali i izbora načina života. Dijabetes melitus tip 2 se razlikuje od šećerne bolesti tipa 1 kod koje postoji apsolutni nedostatak insulina zbog propadanja Langerhansovih ostrvaca u pankreasu. Dijabetes mellitus tip 2 čini oko 90% svih slučajeva dijabetesa, dok su u ostalih 10% uglavnom šećerna bolest tip 1 i gestacijski dijabetes. Gojaznost je primarni uzrok dijabetesa tipa 2 kod osoba koje su genetski predisponirane za ovu bolest. Ishranu i gojaznost je moguće kontrolisati ali na druge činioce poput starenja, pripadanje ženskom polu i genetike ne možemo uticati. Učestalost dijabetesa se značajno povećala u poslednjih 50 godina, uporedo sa povećanjem gojaznosti. U poređenju sa približno 30 miliona obolelih u 1985.godini, Međunarodna organizacija za dijabetes je predvidela da će broj ljudi sa šećernom bolešću u svetu porasti sa 382 miliona u 2013. na 592 miliona do 2035. godine [1].

Hronične komplikacije dijabetesa zahvataju više organskih sistema i odgovorne su za veliki broj slučajeva morbiditeta i mortaliteta udruženih sa dijabetesom. Hronične komplikacije mogu biti vaskularne i nevaskularne. Vaskularne komplikacije dijabetesa su podeljene na mikrovaskularne (neuropatija, nefropatija, retinopatija) i makrovaskularne (bolest koronarnih arterija, periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest). Nevaskularne komplikacije se ispoljavaju na gastrointestinalnom i genitourinarnom traktom. Rizik od hroničnih komplikacija se povećava u zavisnosti od trajanja hiperglikemije. Zbog dugog asimptomatskog perioda hiperglikemije u dijabetesu tip 2 mnogi imaju komplikacije

već u vreme postavljanja dijagnoze. Šećerna bolest tip 2 povećava rizik od kardiovaskularnih oboljenja za dva do četiri puta.

1.2. Dijabetesna kardiomiopatija

Šećerna bolest tip 2 utiče na srce različitim mehanizmima, uključujući mikrovaskularno oštećenje, metaboličke poremećaje, abnormalnosti subcelularnih komponenti, srčanu autonomnu disfunkciju i maladaptivni imunski odgovor. Dijabetes melitus može izazvati funkcionalne i strukturne promene u miokardu i bez bolesti koronarnih arterija a poremećaj je poznat kao dijabetička kardiomiopatija. Pored srčane insuficijencije povezane sa klasičnim faktorima rizika, u dijabetesu je opisana specifična kardiomiopatija koja je potvrđena eksperimentalnim i kliničkim studijama. Dijabetesna kardiomiopatija je posebno oboljenje miokarda osoba koje boluju od šećerne bolesti i koje se odlikuje dijastolnom disfunkcijom leve komore kod izostanka ishemijske bolesti srca, arterijske hipertenzije ili drugog kardiovaskularnog oboljenja [2]. Oboleli sa razvijenom dijabetesnom kardiomiopatijom imaju dva do pet puta veći rizik od srčane slabosti. Ehokardiografija predstavlja zlatni standard u otkivanju kardiomiopatije. Imajući u vidu da strukturne i morfološke promene miokarda započinju rano u predijabetesnoj fazi, očekuje se da će nova istraživanja indentifikovati biomarkere koji mogu detektovati asimptomatske bolesnike uz pronalazak strategije koja bi navedene promene učinila reverzibilnim. Prevalencija dijabetesne kardiomiopatije nije poznata zbog nedostatka studija sa velikim brojem ispitanika u različitim populacijama dijabetičara. Povezanost dijabetesa i srčane slabosti je ipak dobro istražena.

Velika Framinghamska studija dokazuje da je rizik od slabosti srca veći dva i po puta u muškaraca i čak pet puta u žena neovisno o postojanju koronarne bolesti srca i hipertenzije [3]. Nova istraživanja potvrđuju hipotezu da osobe sa šećernom bolešću i lošom regulacijom glikemije imaju značajno veći rizik za razvoj kardiomiopatije.

Kohortna studija na blizu 32000 pacijenta, koji su predominantno imali dijabetes tip 2, dokazala je da za svaki procenat porasta glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) raste rizik od srčane slabosti za 8% [4]. Osim hiperglikemije, najpoznatiji činioci rizika za razvoj srčane slabosti kod dijabetičara su starija životna dob, trajanje dijabetesa, insulinska terapija, bolest koronarnih arterija, periferna arterijska bolest, povišenje kreatinina u serumu i mikroalbuminurija [5]. Poznato je da se nakon revaskularizacije miokarda češće javlja kardijalna dekompenzacija kod dijabetičara. Iako je postavljena sumnja na ovaj entitet još pre četrdeset godina, definisanje ovog oboljenja dao je Bell i sar. početkom ovog veka [6]. U istraživanjima Redfield i sar. su pronašli dijastolnu disfunkciju kod 52% ispitanika obolelih od šećerne bolesti a Porier i sar. kod 60% ispitanika [7,8].

Patoanatomsku osnovu oštećene dijastolne funkcije čine fibroza srčanog mišića i miocelularna hipertrofija koje su izazvane hiperglikemijom. U obolelih od dijabetesa na molekularnom nivou su otkriveni poremećaji membranskog prenosa kalcijuma, stvaranje abnormalnih kontraktilnih proteina miokarda i poremećaji u metabolizmu masnih kiselina. Povišen nivo šećera u krvi je glavni okidač koji na nekoliko načina deluje metabolički negativno na miokard. Dugotrajna hiperglikemija dovodi do aktivacije protein-kinaze C koja izaziva nekrozu i fibrozu srčanog mišića. Povećanje koncentracije miokardnih slobodnih radikala i oksidanata je pod uticajem hiperglikemije i to ugrožava funkciju endotela smanjujući koncentraciju azot-oksida (NO) i izazivajući zapaljensku reakciju u miokardu stimulacijom poli (ADP-riboza) polimeraze 1 [9]. Oštećenje kapaciteta koronarne vazodilatacije zbog povećanja AGEs (uznapredovala glikacija krajnjih proizvoda) je jedna od osnovnih abnormalnosti. Povećana proizvodnja u mitohondrijama slobodnih radikala (reaktivnih kiseoničnih vrsta, ROS) još jedan je mehanizam koji utiče na kontraktilnost. Povećanje reaktivnih kiseoničnih vrsta izaziva povećanje deponovanja kolagena u miokardu dovodeći do fibroze koja participira kao najznačajnija za razvoj dijabetesne kardiomiopatije. Težina dijastolne disfunkcije pozitivno korelira sa nivoom glikoliziranog hemoglobina koji može biti povezan sa aktivnostima porasta reaktivnih kiseoničnih vrsta uzrokujući porast kolagenih depozita u miokardu i vodećoj fibrozi [4].

Rezistencija na insulin sa hiperinsulinemijom je sledeći bitan metabolički poremećaj koji izaziva hipertrofiju leve komore. Kao rezultat hiperinsulinemije aktiviraju se multipli transkripcioni faktori koji regulišu celularnu i ekstracelularnu ekspresiju proteina. Aktivacija tih transkripcionih faktora uzrokuje taloženje ekstracelularnog proteinskog matriksa i hipertrofiju miocita sa stvaranjem fokalne miokardne fibroze. Posledica hiperglikemije i rezistencije na insulin jeste povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina i proizvoda njihove oksidacije koji deluju depresivno na miokard i dovode do razvoja njegove disfunkcije [10].

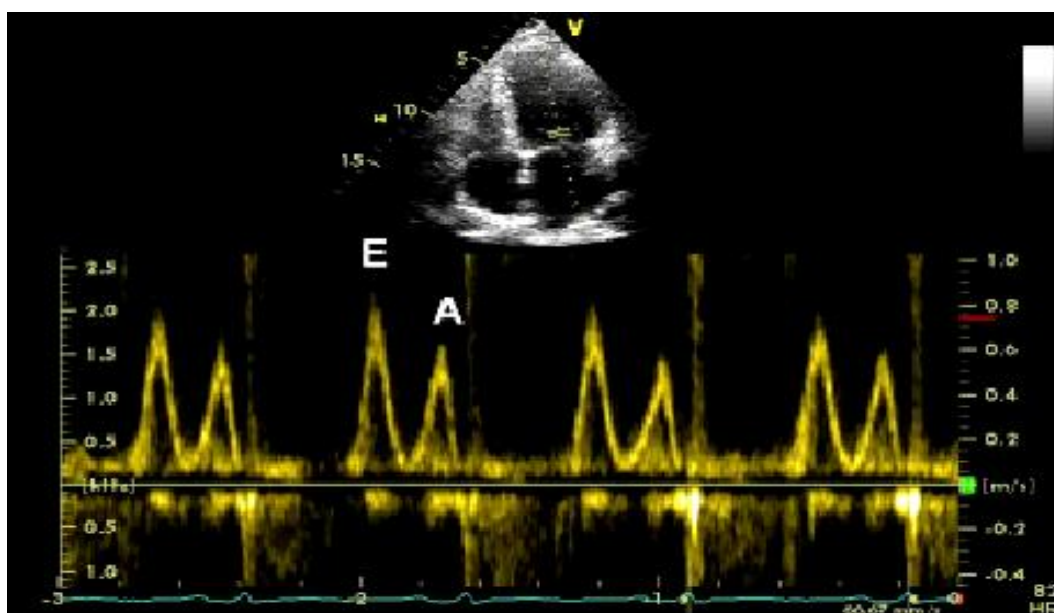
Miokardna fibroza koja predstavlja osnovu dijastolne disfunkcije je povezana sa povećanjem angiotenzina II, smanjenjem insulinu sličnog faktora rasta (IGF-1), povećanja tumorskog faktora rasta 1 (TGF-1) i inflamatornih citokina. Loša regulacija glikemije dovodi do sniženja koncentracije IGF-I u plazmi i smanjenja ekspresije mikro RNA (MiRNA), posebno mi R-155 i mi R-223 koji imaju anti-inflamatornu i kardioprotektivnu funkciju preko modulacije genske ekspresije [11]. Veći broj autora smatra da je udeo srčane autonomne neuropatije sa autonomnom denervacijom i promenama nivoa kateholamina u miokardu od ogromnog značaja za razvoj bolesti. U ranim fazama šećerne bolesti ovaj poremećaj slabo reaguje na dobru kontrolu glikemije. Međutim napredovanje miokardne simpatičke denervacije tokom bolesti pokazuje dobru korelaciju sa kontrolom glikemije [12]. Isto tako je utvrđeno da nastanak i učestalost dijastolne disfunkcije direktno proporcionalan nivou glikoziliranog hemoglobina [13]. U razvoju dijabetičke kardiomiopatije postoje tri faze:

1. Početna faza podrazumeva fiziološke adaptacije na metaboličke promene. Dijastolnu disfunkciju leve komore je moguće utvrditi samo najosetljivijim ehokardiografskim metodama tkivnog doplera. Abnormalnosti ventrikularnog punjenja su dominantne u dijabetičara sa autonomnom neuropatijom nezavisnom od trajanja dijabetesa, nivoa glukoze i HbA1c.

2. U drugoj fazi dolazi do razvoja apoptoze i nekroze miocita sa miofibrilarnom hipertrofijom i fibrozom miokarda. Ehokardiografski se u ovoj fazi može utvrditi dijastolna disfunkcija leve komore uz normalno ili lako smanjenje sistolne funkcije.

3. Sa trećom fazom promene su uznapredovale, dijastolna disfunkcija je izraženija ali postoji i oštećenje sistolne funkcije, uvećanje mase i dimenzija leve komore.

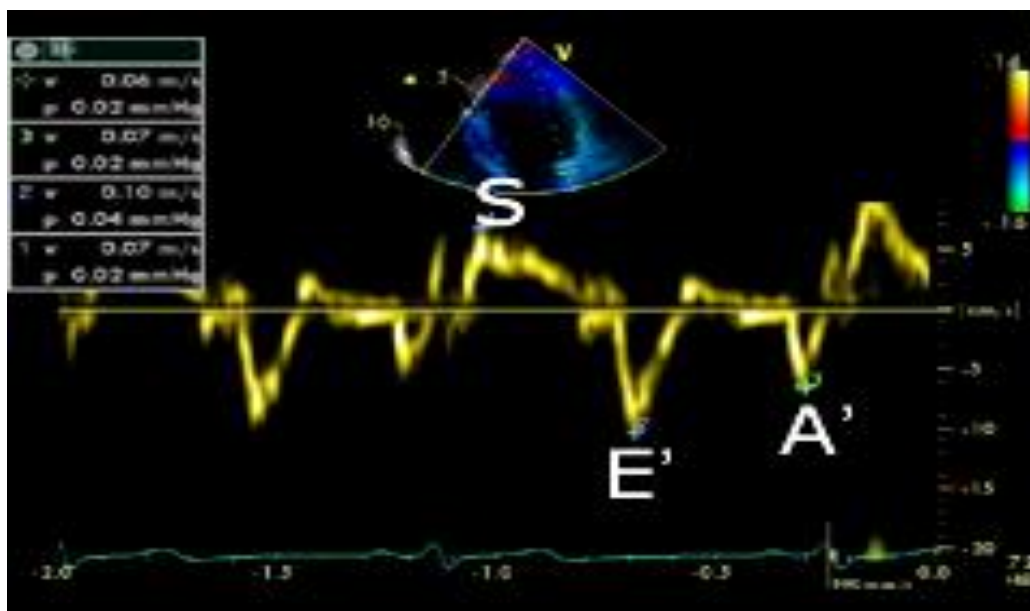
Dijastolna funkcija se može proceniti pulsним i tkivnim Dopplerom. Postoje tri patološka oblika transmitralnog protoka procenjena standardnim pulsним Dopplerom koji ukazuju na dijastolnu disfunkciju. To su usporena relaksacija, pseudonormalan oblik i restriktivni oblik. U prikazanom spektrogramu mitralnog protoka merimo E talas (brzina protoka u ranoj dijastoli), A talas (brzina protoka u kasnoj dijastoli), deceleracijsko vreme E talasa i odnos E/A.



Slika 1. Izgled spektralne krive normalnog transmitralnog protoka prikazanog pulsним Dopplerom. Vidljivi su talas E (brzina protoka u ranoj dijastoli) i talas A (brzina protoka u kasnoj dijastoli)

Signal tkivnog Dopplera je visoke amplitude, malih brzina i dobro se prikazuje. Pokreti mitralnog prstena zabeleženi tkivnim doplerom tokom dijastole pokazatelji su relaksacije leve komore koji ne zavisi od volumnog opterećenja komore. Prema hemodinamičkim

principima mitralni prsten se kreće u smeru koji je suprotan od smeru toka krvi brzinom koja je proporcionalna brzini utoka u komoru. U merenju pokretljivosti mitralnog prstena merni uzorak pulsnog doplera se pozicionira na mestu septalnog ili lateralnog dela mitralnog prstena prikazanom u apikalnom preseku četiri šupljine. Između ultrazvučnog snopa i ravni mitralnih pokreta prisutna angulacija treba da bude < 20 stepeni. Spektralna kriva ima tri talasa: s talas koji označava brzinu pokreta mitralnog prstena u sistoli, e' talas koji označava brzinu pokreta mitralnog prstena u ranoj dijastoli i a' talas koji predstavlja kasnu dijastolu.



Slika 2. Izgled normalnog spektrograma brzine pokreta mitralnog prstena merenog tkivnim Dopplerom u sistoli (s), u ranoj dijastoli (e') i kasnoj dijastoli (a')

Američko i Evropsko udruženje za ehokardiografiju je 2009. godine izdalo preporuke za ehokardiografsku procenu dijastolne funkcije leve komore koje su uključivale dvodimenzionalne (2D) i dopler parametre za gradaciju dijastolne disfunkcije i procenu pritisaka punjenja LK [14]. Ažuriranjem ovih preporuka sedam godina kasnije dogovoreno je da bi četiri varijable trebalo proceniti kod određivanja da li je dijastolna funkcija normalna ili abnormalna [15].

Četiri preporučene varijable i njihove granične vrednosti su:

1. Brzina mitralnog anulusa - e' (septalnog e' < 7 cm/ sec, lateranog e' < 10 cm/sec)
2. Odnos E/ e' prosečno > 14
3. Indeks volumena LP (IVLP) > 34 ml/m²
4. Maksimalna brzina mlaza trikuspidne regurgitacije (TR) > 2.8 m/sec

Dijastolna funkcija LK je normalna ako više od polovine dostupnih parametara ne dostižu granične vrednosti za identifikaciju abnormalne funkcije. Dijastolna disfunkcija LK je prisutna kad više od polovine dostupnih parametara dostiže granične vrednosti. Pregled se karakteriše kao neodređen ako polovina parametra ne dostiže granične vrednosti i moraju se koristiti i ostala merenja pulsnog i tkivnog doplera. Postoji tri stepena dijastolne disfunkcije koje karakteriše progresivan porast vrednosti pritiska punjenja leve komore kao i porast enddijastolnog pritiska leve komore (tabela 1).

Tabela 1. Relaksacija leve komore, pritisci punjenja, 2D i dopler nalazi prema dijastolnoj funkciji leve komore

	Normalan nalaz	Stepen I	Stepen II	Stepen III
Relaksacija LK	Normalna	Oštećena	Oštećena	Oštećena
Pritisak u LP	Normalan	Snižen ili normalan	Povišen	Povišen
Odnos mitralnog E/A	≥ 0,8	≤ 0,8	>0,8 do < 2	>2
Odnos E/ e' prosečno	<10	<10	10-14	>14
Maks. brzina TR (m/s)	<2,8	<2,8	>2,8	>2,8
Indeks volumena LP	Normalan	Normalan ili povišen	Povišen	Povišen

1.3. Dijabetesna autonomna neuropatija

Dijabetesna autonomna neuropatija (DAN) je prepoznata ali nedovoljno shvaćena komplikacija šećerne bolesti uprkos značajnom uticaju na preživljavanje i kvalitet života obolelih. Svaki organ može biti zahvaćen. Autonomni nervni sistem je primarno eferentni i

sprovodi impulse od CNS-a do perifernih organa. Takođe, sadrži i aferentnu komponentu. Parasimpatički i simpatički nervni sistem participiraju u kontroli srčane frekvence, snage srčane kontrakcije, dilatacije i konstrikcije krvnih sudova, kontrakcije i relaksacije glatke muskulature u digestivnom i urogenitalnom sistemu, sekreciji žlezda i veličini zenica. Delovanje je u uravnoteženoj suprotnosti.

Dijabetes može da uzrokuje disfunkciju bilo kog dela autonomnog nervnog sistema i da tako dovode do niza poremećaja. Klinički simptomi autonomne neuropatije se ne javljaju dugo nakon pojave dijabetesa. Subklinička autonomna disfunkcija može da se javi unutar jedne godine od dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 i unutar dve godine kod tipa 1 [16]. Najvažniji faktori koji je uzrokuju su slaba kontrola glikemije, dugo trajanje dijabetesa, kasnije godine, ženski pol, viši indeks telesne mase. Dvadeset pet do pedeset posto pacijenata sa simptomatskom autonomnom disfunkcijom umire u roku od 5 do 10 godina od postavljene dijagnoze [17,18]. Kod pacijenata sa dijabetesnom autonomnom neuropatijom petogodišnja smrtnost je tri puta viša nego kod pacijenata bez autonomnog poremećaja.

Hiperglikemična aktivacija puteva poliola dovodi do akumulacije sorbitola i promene odnosa nikotin amid dinukleotid fosfata NAD^+ i $NADH$ što može uzrokovati direktno oštećenje neurona i/ili opadanje kapilarne cirkulacije u nervu. Aktivacija protein kinaze C indukuje vazokonstrikciju i redukuje neuronalni kapilarni protok. Porast oksidativnog stresa sa porastom produkcije slobodnih radikala uzrokuje oštećenje endotela kapilara i redukuje bioraspoloživost azot oksida (NO). Ekscesivna produkcija azot monoksida može dovesti do formiranja peroksinitrita i oštetiti endotel i neurone - to je proces poznat pod nazivom nitrozativni stres. U patogenezi imaju ulogu i imuni mehanizmi (autoimune reakcije i inflamatorni procesi), ne-enzimska glikacija proteina, smanjenje neurotrofnog faktora rasta i njihovih receptora, poremećaj metabolizma masnih kiselina. Rezultat ovih multifaktorskih dešavanja može biti ćelijska nekroza i aktivacija gena uključenih u neuronalno oštećenje.

Kliničke manifestacije dijabetesne autonomne neuropatije mogu biti:

- Kardiovaskularne (tahikardija u miru, oštećena varijabilnost srčane frekvencije, produženje QT intervala, intolerancija fizičkog napora, bezbolni infarkt miokarda, ortostatska hipotenzija, poremećaj dnevnog ritma krvnog pritiska).
- Gastrointestinalne (ezofagealna disfunkcija, dijabetesna gastropareza, konstipacija, dijareja)
- Genitourinarne (erektilna disfunkcija i retrogradna ejakulacija kod muškaraca, seksualna disfunkcija kod žena, neurogena bešika)
- Neurovaskularne (poremećaj mikrovaskularnog protoka u koži, intolerancija toplote, hiperhidroza gornjeg i anhidroza donjeg dela tela)
- Metaboličke (nepredvidljive hipoglikemije i sa hipoglikemijom udruženi autonomni poremećaji)

1.4. Autonomni nervni sistem srca

Parasimpatička inervacija srca ostvaruje se preko vagusa koji ima tri jedra u CNS-u koja su povezana sa regulacijom kardiovaskularnog sistema: dorzalno motorno jedro, nucleus ambiguus i nucleus solitarius. Parasimpatički uticaji na srce najvećim delom potiču iz nucleusa ambiguusa, a nešto manjim delom iz dorzalnog motornog jedra. Nucleus solitarius dobija senzorne signale o stanju kardiovaskularnog sistema kao centralni integrator barorefleksne regulacije. Grane vagusa imaju nervna vlakna koja kontrolišu rad srca. Desna grana vagusa inerviše SA čvor a leva grana AV čvor [19]. Preganglijska simpatička vlakna za srce polaze iz lateralnih rogova sive mase kičmene moždine gornjeg dela torakalne kičme a završavaju se u simpatičkim ganglijama. Postganglijska vlakna se pridružuju parasimpatičkim vlaknima u medijastinumu ali ona inervišu sve delove srca [20].

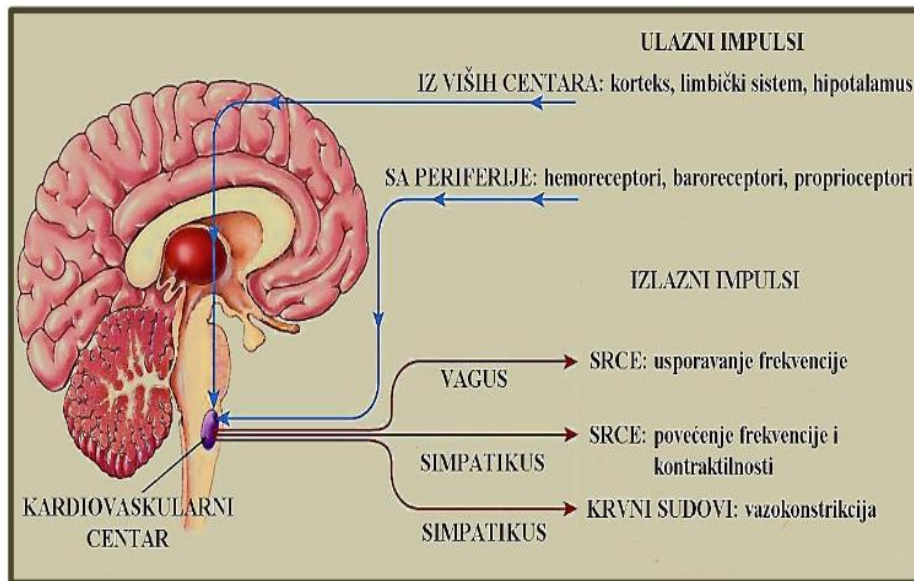
Nervni sistem ne inicira srčane otkucaje, ali utiče na modulaciju ritma i snagu kontrakcije. Aktivnost u granama vagusa koje inervišu sinoatrijalni čvor određuje srčanu frekvencu (hronotropni efekat). Aktivnost u granama koje inervišu sprovodni aparat smanjuje brzinu sprovođenja impulsa (dromotropni efekat), a izražena aktivnost vagusa može čak i potpuno blokirati sprovođenje nadražaja. Eferentni uticaj vagusa na kontraktilnost komora (inotropni efekat) ostaje kontroverzan. Novija istraživanja ipak ukazuju na postojanje slabog vagusom izazvanog negativnog uticaja na kontraktilnost komorskog srčanog mišića [21]. Postoje dokazi eferentne parasimpatičke inervacije mišićnog zida leve komore i prisustva muskarinskih M2 receptora. Međutim, još uvek nisu jasni navodi u prilog vagalne kontrole funkcije komore. Odnos između frekvencije stimulacije vagusa i nastale promene u frekvenciji srca je hiperbolički. Pri niskim frekvencijama srca povećanje vagusne stimulacije ima mnogo veći učinak nego kad je frekvencija srca visoka. Međutim, aktivnost vagusa ne kontroliše direktno srčanu frekvenciju, već reguliše veličinu intervala između dva sukcesivna ciklusa (pulsni interval). Efekat stimulacije vagusa je veoma brz. Već samo jedan impuls može da izazove promenu za 400 ms. Značaj ovakvog načina delovanja je u tome, što sada znamo da se srčana frekvencija može kontrolisati putem promene u aktivnosti vagusa od otkucaja do otkucaja. Rezultat stimulacije vagusa je lučenje neurotransmitera acetilholina koji će imati dva efekta na potencijal mirovanja pejsmejker ćelija. Prvo, ćelije postaju hiperpolarizovane i drugo, učestalost njihove spontane depolarizacije se smanjuje. Oba efekta prolongiraju interval u kom dolazi do kritičnog praga depolarizacije i na taj način smanjuju srčanu frekvenciju.

Povećanje aktivnosti u simpatičkim vlaknima prouzrokuje povećanje srčane frekvencije. Ovo se postiže povećanjem učestalosti depolarizacije ćelija pejsmejкера, uzrokujući zapravo brže postizanje kritičnog nivoa depolarizacije. Simpatički hronotropni uticaj se ostvaruje na sličan način kao i vagusni uticaj, delovanjem pre svega na pulsni interval a ne direktno na frekvenciju srca. Razlika je u tome što se ove promene izazvane stimulacijom simpatičkih vlakana dešavaju mnogo sporije nego promene pod dejstvom vagusa. Nakon početka stimulacije registruje se jedan latentni period od 5 sekundi, koji je potom praćen postepenim rastom srčane frekvencije do novog stabilnog stanja a sve može da

potraje i do 30 sekundi. Ova činjenica je veoma značajna iz ugla varijabilnosti srčane frekvencije i refleksne regulacije. Naime, ako se neka promena dogodi kao odgovor na neku stimulaciju u vremenskom periodu od 5 sekundi, eferentna aktivnost može da bude samo usled vagusnog mehanizma. Odgovori sa dužom latencom najverovatnije su rezultat simpatičke regulacije. Osim hronotropnog efekta na SA čvoru, simpatička vlakna takođe utiču i na sprovodni aparat (dromotropni efekat) i kontraktilnost miokarda komora (inotropni efekat).

Eferentna aktivnost vagusa i simpatikusa regulisana je od strane centralnog nervnog sistema. Telo je pod uticajem različitih nadražaja i sveukupni učinak često zavisi od složenih interakcija kao i uticaja kore velikog mozga. Za regulaciju srca su najznačajniji baroreceptori, hemoreceptori i proprioceptori. Baroreflexi su homeostazni mehanizmi pomoću kojih se održava arterijski krvni pritisak. Glavna funkcija arterijskog barorefleksa je da spreči veće fluktuacije arterijskog krvnog pritiska brzim prilagođavanjem minutnog volumena srca i perifernog vaskularnog otpora. Delovanje se ostvaruje pomoću baroreceptora i negativne povratne sprege, a to podrazumeva da povišeni krvni pritisak dovodi do refleksnog smanjenja srčane frekvencije i pada pritiska, a sniženi pritisak do refleksnog povećanja srčane frekvencije i porasta krvnog pritiska. Periferni hemoreceptori su stimulisani hipoksijom, hiperkapnijom, acidozom i izraženom hipotenzijom. U većini slučajeva nivo stimulacije ovih receptora je nizak i jedino u slučajevima teške hipoksije i izražene hipotenzije dolazi do njihovog značajnijeg stimulisanja. Rezultat stimulacije hemoreceptora je ubrzano disanje ali su prisutni i efekti na kardiovaskularni sistem koji uključuju simpatikusom izazvano suženje arteriola (najviše u skeletnim mišićima) i tahikardiju koja nastaje indirektno usled povećane inflacije pluća.

Proprioceptori se nalaze u mišićima i oni prilikom fizičke aktivnosti šalju signale u srčani centar koji registruje promenu fizičke aktivnosti. Kao odgovor na ovakav stimulus javlja se povećanje udarnog volumena i povećanje srčane frekvencije.



Slika 3. Refleksna kontrola funkcije kardiovaskularnog sistema

Čitav niz kardiovaskularnih refleksa vodi poreklo iz srca i pluća. Zbirni efekat kardiopulmonalnih refleksa je porast srčane frekvencije i depresija vaskularnog tonusa. Receptori ovih refleksa nalaze se u delovima kardiovaskularnog sistema gde je prisutan nizak pritisak i lako mogu da reaguju na promene volumena krvi u grudnom košu. Posebno su značajni u kontroli volumena krvi i vaskularnog tonusa, a funkcionišu zajedno sa barorefleksnim mehanizmima pri stabilizovanju krvnog pritiska. Najbolje istražen kardiopulmonalni refleks jeste Bainbridge refleks a iniciran je atrijalnim mehanoreceptorima sa mijelinizovanim vagusnim aferentnim vlaknima. Reaguje na povećanje volumena i pritiska u pretkomori a dovodi do povećanja srčane frekvence preko simpatičkog eferentnog sistema. Bainbridge refleks i barorefleks su antagonistički refleksi u odnosu na kontrolu srčane frekvencije. Barorefleksni mehanizam povećava srčanu frekvenciju kod pada krvnog pritiska. Kada dođe do povećanja volumena krvi dominira Bainbridge refleks a kada se količina krvi smanjuje dominira barorefleks. Ovaj refleks takođe kontroliše i volumen krvi jer se njegovom aktivacijom smanjuje sekrecija antidiuretskog hormona (ADH), kortizola i renina što doprinosi povećanju diureze. Bainbridge refleks je odgovoran za respiratornu sinusnu aritmiju. Pri inspirijumu dolazi do pada intratorakalnog pritiska a to uzrokuje povećano vraćanje venske krvi. Ovo se detektuje receptorima za istežanje u desnoj

pretkomori i preko Bainbridge refleksa dolazi do trenutnog povećanja srčane frekvencije. Atrijalni mehanoreceptori sa nemijelinizovanim vagusnim aferentnim vlaknima reaguju na povećanje volumena pretkomora i dovode do bradikardije i vazodilatacije. Mehanoreceptori u levoj komori i koronarnim arterijama su uglavnom završeci nemijelinizovanih vagusnih aferentnih vlakana i reaguju na povećani ventrikularni dijastolni pritisak i afterload dovodeći do vazodilatacije. Ventrikularni hemoreceptori se stimulišu bradikininom i prostaglandinima koji se oslobađaju pri ishemiji miokarda. Odgovor je poznat pod imenom Bezold-Jarisch efekat a javlja se nakon intravenske injekcije raznih supstanci, dovodeći do značajne bradikardije i vazodilatacije. Jukstapulmonalni receptori (J receptori) reaguju pri velikoj inflaciji pluća, posebno ako je prisutan i edem pluća, uzrokujući tahikardiju i vazodilataciju [22].

1.5. Kardiovaskularna autonomna neuropatija

Kardiovaskularna autonomna neuropatija (KAN) je forma autonomne neuropatije koja uzrokuje poremećaj kontrole srčane frekvencije, oštećenje centralne i periferne vaskularne dinamike [17]. Ovo ima za posledicu povećanje srčane frekvencije u miru, sniženje varijabilnosti srčane frekvence, abnormalne regulacije krvnog pritiska, ortostatske hipotenzije i tahikardije, intolerancije fizičkog napora, pojačane intraoperativne i perioperativne kardiovaskularne labilnosti, povećanje epizoda asimptomatske ishemije, povećane incidence srčanog infarkta i smanjenja verovatnoće preživljavanja nakon infarkta miokarda. Procenat kardiovaskularne autonomne neuropatije varira između 20-73% u pacijenata sa dijabetesom tipa 2 [23]. Prevalenca raste sa starenjem, trajanjem dijabetesa, slabijom kontrolom glikemije. Kardiovaskularna autonomna neuropatija je u fokusu istraživanja za autonomnu neuropatiju polazeći od činjenice da ako je srce zahvaćeno verovatno je autonomna disfunkcija oštetila i druge sisteme. Takođe, procena autonomne disfunkcije kardiovaskularnog sistema je neinvazivna, pouzdana i relativno laka za dijagnostikovanje. Sniženje varijabilnosti srčane frekvencije tokom dubokog disanja ili vežbe je znak autonomne neuropatije i povezano je sa velikim rizikom od koronarne bolesti

srca. Tahikardija u miru je rani ali nespecifičan znak jer se javlja i kod drugih oboljenja i povezan je sa porastom simpatičkog tonusa koji je udružen sa oštećenjem vagusa. Smanjenje tolerancije na napor uzrokovano je smanjenjem simpatičkog i parasimpatičkog odgovora koji normalno povećavaju kardijalni output i preusmeravaju perifernu krvnu cirkulaciju do skeletnih mišića. Takođe slabo podnošenje napora posledica je dijastolne i početne sistolne disfunkcije leve komore. Produženje QT intervala ukazuje na disbalans između desne i leve simpatičke inervacije i može povećati rizik od aritmije. Poremećaj dnevnog ritma krvnog pritiska se ispoljava porastom krvnog pritiska tokom noći i padom u jutarnjim satima. Bezbolna ishemijska je značajno učestalija kod pacijenata sa autonomnom neuropatijom u odnosu na druge pacijente bez nje (38% prema 5%) [24]. Učestalije se javlja tokom noći zbog poremećenog simpatovagalnog balansa i redukovane vagalne aktivnosti. Pad krvnog pritiska za više od 30 mmHg nakon ustajanja znak je ortostatske hipotenzije a uzrok su oštećena vazokonstriktorna vlakna, poremećena baroreceptorna funkcija i slaba kardiovaskularna reaktivacija.

Prvobitno su u upotrebi bili jednostavni testovi ispitivanja kardiovaskularnih autonomnih refleksa (praćenje srčane frekvence na duboko disanje, ustajanje, Valsava manevar, hladnoću kao i praćenje krvnog pritiska pri promeni položaja). Uglavnom je do sada određivan odnos najdužeg i najkraćeg RR intervala, a sada su u upotrebi kompjuterizovane standardizovane metode analize vremenskog i frekventnog domena preko 24 časovnog EKG monitoringa. Radioizotopske tehnike prikazuju direktno kvantitativnu adrenergičku funkciju miokarda. Dok su abnormalnosti u varijabilnosti srčane frekvence rani nalazi, tahikardija u miru i fiksna srčana frekvencija su karakteristike kasnih nalaza u dijabetičara sa oštećenjem vagusa. Autonomne karakteristike udružene sa simpatičkom disfunkcijom su relativno kasne komplikacije dijabetesa (ortostatska hipotenzija). U neuropatiji udruženoj sa dijabetesom karakteristične promene su u malim nervnim vlaknima i redukcija u vremenskim domenima varijabilnosti srčane frekvencije izgleda da ne nosi samo negativnu prognostičku vrednost već prethodi i kliničkom ispoljavanju autonomne neuropatije. U dijabetičara bez evidentne autonomne neuropatije, redukcija u apsolutnim snagama niske (LF) i visoke frekvencije (HF) tokom kontrolisanih uslova takođe je opisana.

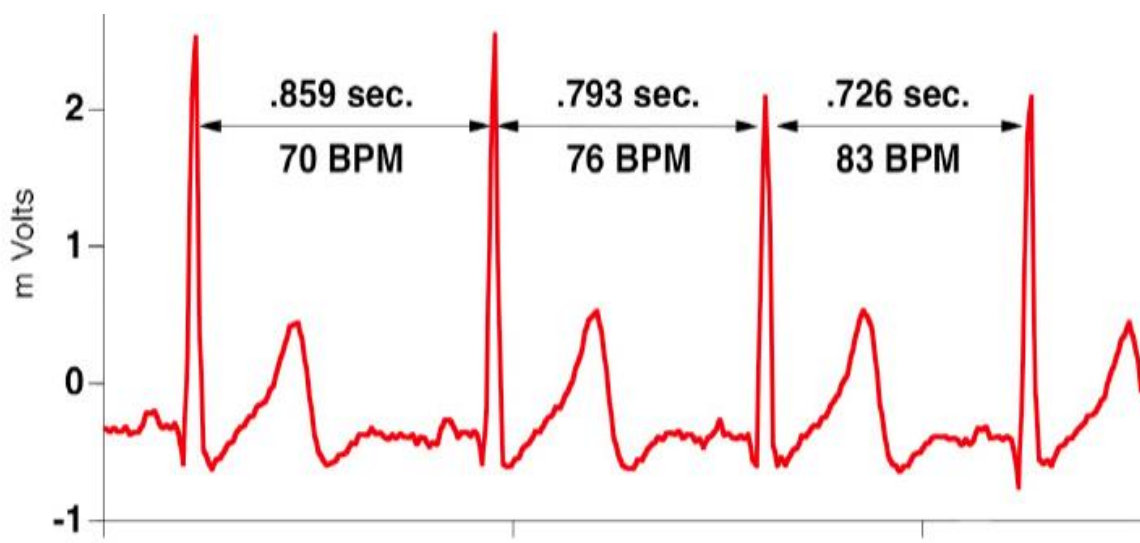
Ipak kad je odnos LH/HF posmatran ili kad su niske i visoke frekvencije analizirane u normalizovanim jedinicama nije bilo signifikantnih razlika u poređenju sa normalnim. Stoga, početne manifestacije neuropatije uključuju oba eferentna kraka autonomnog nervnog sistema. Autonomna neuropatija je karakterisana ranom i rasprostranjenom degeneracijom malih nervnih vlakana simpatikusa ali i parasimpatikusa.

1.6. Varijabilnost srčane frekvencije

Srčana frekvencija predstavlja broj otkucaja srca u minuti. Broj otkucaja kod zdrave odrasle osobe varira od 60 do 100 otkucaja u minuti. U nedostatku aktivnosti simpatičkih i parasimpatičkih nerava i pri niskim nivoima cirkulišućih hormona, naročito kateholamina, srce će raditi na svojoj normalnoj frekvenciji od 100 do 120 ciklusa u minuti. Frekvencija srca u nekom određenom trenutku određuje se kao balans između aktivnosti vagusa, koja ga usporava i simpatičke aktivnosti koja ga ubrzava. Uopšteno, ako je frekvencija srca niža od frekvence koju diktira pejsmejker (sinoatrijalni čvor) to nagoveštava povišenu aktivnost vagusa, dok se visoka frekvencija srca postiže povećanjem simpatičke aktivnosti.

Parametri varijabilnosti srčane frekvencije predstavljaju kvantitativni marker aktivnosti autonomnog nervnog sistema [25]. U kliničkim studijama varijabilnost srčane frekvencije se pokazao kao snažan prediktor morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti [26,27]. Praćenjem parametara promenljivosti srčanog ritma može se dijagnostikovati autonomna disfunkcija u dijabetesu [28], moguće je predvideti rizik od preranog mortaliteta nakon infarkta miokarda [29,30] i razvoja kongestivne srčane slabosti [31]. Takođe, moguća je neinvazivna procena kardiovaskularnog sistema tokom stresa, relaksacije [32], kao i procena efekta fizičkog treninga [33]. Smanjenje varijabilnosti srčane frekvencije je među prvima indikator kardiovaskularne autonomne neuropatije [34]. Ovom metodom se mogu ranije detektovati kardijalna autonomna oštećenja u poređenju sa tradicionalnim kardiovaskularnim autonomnim testovima [35]. Srčani ritam u osnovi kontrolišu jonsko-membranski procesi u ćelijama sinoatrijalnog čvora (SA čvor). Periodična aktivnost ćelija sinoatrijalnog čvora uslovljava pulsiranje denervisanog srca skoro konstantnom

frekvencijom od oko 110 ciklusa u minuti. Međutim, osnovna frekvencija sinoatrijalnog čvora je modulirana stalnom aktivnošću autonomnog nervnog sistema usled različitih faktora kao što su disanje, krvni pritisak, telesna temperatura, koncentracija elektrolita u plazmi, koncentracija hormona, promena položaja tela, fizička i mentalna aktivnost, psihičko stanje, delovanje lekova [36]. Srčani rad se stalno prilagođava novonastalim promenama tako da ni normalan srčani ritam nije konstantan već stalno varira oko neke prosečne vrednosti koja u mirovanju iznosi oko 60-70 ciklusa u minuti. Različite aktivnosti srčanog ciklusa mogu se detektovati na osnovu EKG signala.



Slika 4. Varijabilnost srčane frekvencije

Varijabilnost srčane frekvencije delom je uzrokovana i respiratornom sinusnom aritmijom [37]. Sinusna aritmija je uzrokovana varijacijama u eferentnoj aktivnosti vagusa. Aktivnost vagusa se povećava u toku ekspiracije a inhibiše u toku inspiracije. Mnoge studije podržavaju stav da je respiratorna sinusna aritmija generisana iz respiratornih centara i jedara za autonomnu regulaciju srčanog rada u moždanom stablu. Ipak, pominje se i mehanička kardiopulmonalna interakcija koja putem kardiopulmonalnog refleksnog mehanizma utiče na promene intervala između dva srčana ciklusa [38]. Pri inspiririjumu dolazi do pada

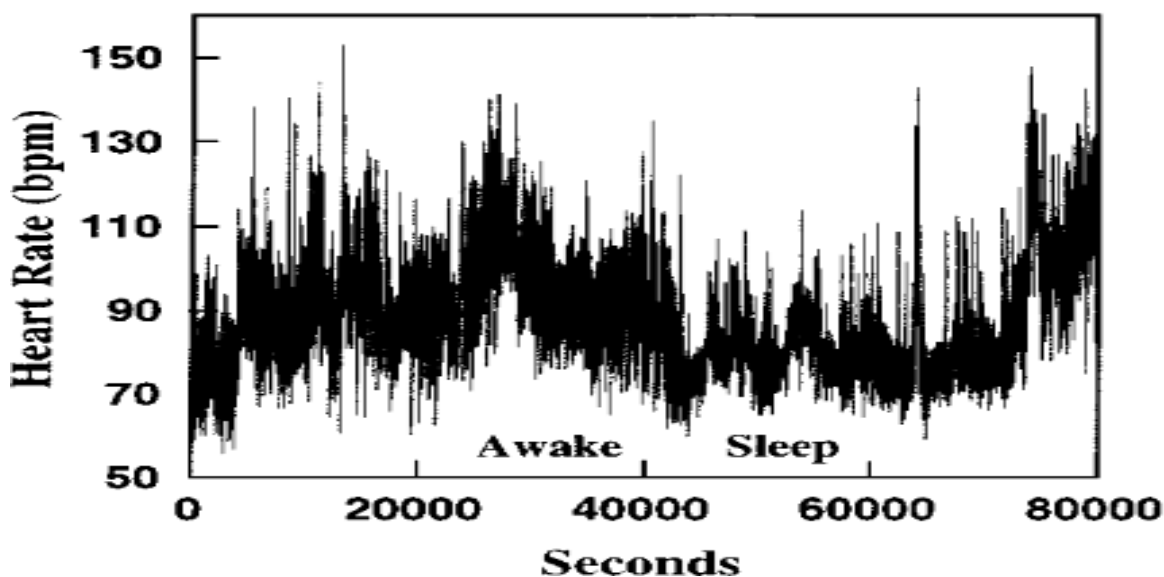
intratorakalnog pritiska a to uzrokuje povećano vraćanje venske krvi što se detektuje receptorima za istežanje u desnoj pretkomori i preko Bainbridge refleksa dolazi do momentalnog povećanja srčane frekvencije. Pri ekspirijumu se odvija suprotna promena što dovodi do vagusne dominacije i produženja intervala između dva srčana ciklusa. Godine starosti, gojaznost, pušenje su rizični faktori za smanjenje varijabilnosti srčane frekvencije kod obolelih od šećerne bolesti.

Oblik i trajanje pojedinih delova EKG signala omogućava značajne informacije o radu kardiovaskularnog sistema. Sa druge strane, trajanje ciklusa i analiza njegove varijabilnosti, omogućava procenu stanja autonomnog nervnog sistema i predikciju eventualnih rizika. Sa fiziološkog stanovišta period trajanja jednog srčanog ciklusa trebalo bi odrediti na osnovu intervala dva susedna početka P talasa, ali se iz praktičnih razloga, uobičajeno koristi vremenski interval dva susedna R zuba što se naziva RR interval. Ovi intervali se praktično poklapaju sa RR intervalima, jer se dobijaju iz snimljenog tahograma iz kojeg se odbacuju oni RR intervali koji započinju ili se završavaju neregularnim kontrakcijama. Srčani ritam (heart rate, HR) izražavamo kao broj ciklusa u minuti a RR je mereno u milisekundama. Za analizu varijabilnosti srčane frekvencije koriste se različite metode obrade signala. Klasifikacija metoda se može izvršiti na više načina. Metode za analizu se mogu podeliti na vremenski i frekvencijski zavisne, na linearne i nelinearne metode. Najznačajnije su metoda vremenskog domena, metoda frekventnog domena i nelinearna metoda procene varijabilnosti srčane frekvencije [25].

1.6.1. Analiza u vremenskom domenu

Metode vremenskog domena spadaju u grupu linearnih metoda analize srčane frekvencije i obuhvataju dve metode: statističku i geometrijsku. Iz NN (RR) intervala se mogu odrediti jednostavni pokazatelji kao što su trenutna i srednja vrednost NN intervala, trenutna i srednja brzina ciklusa, razlika između najdužeg i najkraćeg NN intervala, razlika između noćnog i dnevnog ciklusa [11]. Sa NN (RR) dijagrama mogu se obaviti i složenija statistička ispitivanja bilo na celom signalu ili na njegovim delovima (kada se mogu

razlikovati stanja pri spavanju, pri odmoru ili nekim određenim aktivnostima). Osnovna veličina u vremenskom domenu je standardna devijacija NN intervala (SDNN), tj. kvadratni koren iz varijanse. U mnogim ispitivanjima se SDNN određuje za 24-časovni period. Kako je ukupna varijansa varijabilnosti srčane frekvence srazmerna dužini analiziranog signala, sledi da SDNN nije verodostojna veličina za poređenje signala različitog trajanja. Ako je trajanje snimanja standardizovano SDNN se može koristiti.



Slika 5. Izgled tahograma

Prema preporukama zajedničkog radnog tima Evropskog udruženja kardiologa i Severno-americkog udruženja elektrofiziologa (poznatog kao Task Force) danas se koriste kratkotrajni zapisi od 5 minuta i dugotrajni tokom 24 časa [11]. Statističke veličine koje se određuju iz segmenata ukupnog perioda posmatranja su sledeće: SDNN indeks (srednja vrednost svih 5-minutnih standardnih devijacija NN intervala) i SDANN (standardna devijacija trajanja svih prosečnih 5-minutnih NN intervala) [39]. Koriste se i mere izvedene iz razlike između intervala: RMSSD (kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih NN intervala, root mean square of successive differences), zatim NN50 (broj sukcesivnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50 ms, successive intervals larger than 50 ms) i pNN50 (procentualni udeo NN50 u ukupnom broju NN intervala, the percentage of

successive intervals larger than 50ms). SDNN reflektuje ukupnu varijabilnost dok RMSSD procenjuje visoke frekvencije i primarno reflektuje parasimpatičku aktivnost [11]. Normalne vrednosti za parametre vremenskog domena su sledeće: SDNN 141 ± 39 ms, SDANN 127 ± 35 ms, RMSSD 27 ± 12 ms.

1.6.2. Analiza u frekventnom domenu

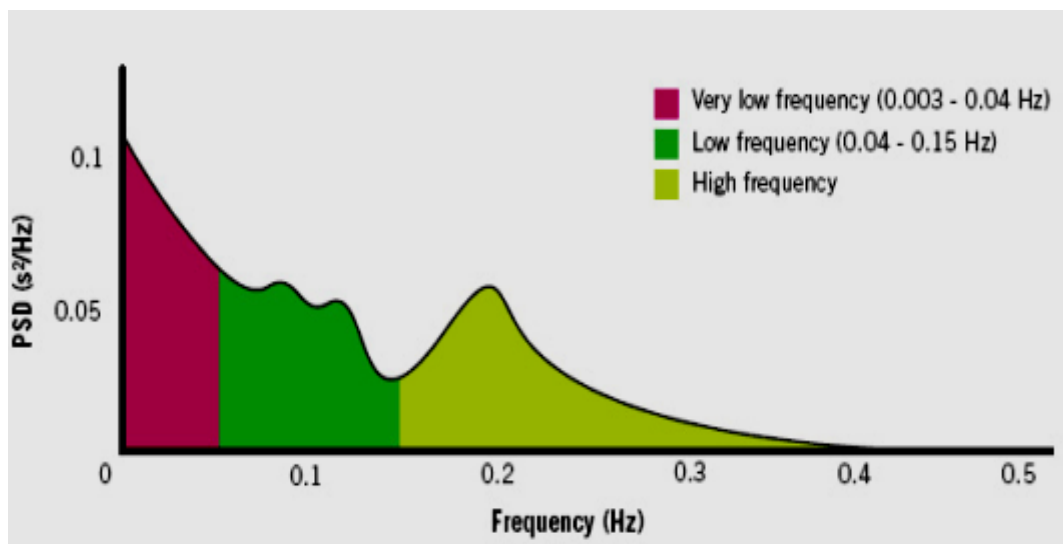
Razvoj tehnologije omogućio je kalkulaciju frekvencijskih parametara pomoću složenih matematičkih manipulacija na dobijenom EKG zapisu. U ovom slučaju parametri varijabilnosti srčane frekvencije (HRV) se izražavaju kao zastupljenost promena dužine R-R opsega u određenim vremenskim intervalima. Spektralna gustina snage (power spectral density, PSD) predstavlja osnovnu informaciju o tome kako se snaga signala (odnosno varijansa) raspodeljuje po frekvencijama. Nezavisno od upotrebljene metode analiziraju se oni signali kod kojih je dobar prikaz spektralne gustine. Metode za određivanje PSD se mogu podeliti na neparametarske i parametarske. U većini slučajeva obe metode prikazuju slične rezultate. Neparametarske metode (npr. Furijeova transformacija, FT) su jednostavnije i brže dok parametarske (npr. auto-regresivne metode, AR) omogućavaju dobru procenu PSD čak i u slučaju malog broja uzoraka i obezbeđuju glatkiji spektar čime se lakše razdvajaju značajne komponente spektra, ali su algoritmi složeniji i to zahteva duže vreme obrade. Osnovni nedostatak parametarske metode je potreba za stalno kontrolisanje izabranog modela i njegove složenosti. Pored FT koristi se i brza Furijeova transformacija (fast Fourier transformation, FFT) i talasna (wavelet) transformacija, pogodna za jednovremenu vremensku i frekvencijsku analizu. Tri glavne spektralne komponente su odlične u spektralnom računu za kratka vremenska snimanja koja traju najmanje 2 min [26,39]. To su snaga spektra veoma male frekvencije (very low frequency, VLF) ispod 0.04 Hz, snaga spektra niske frekvencije (low frequency, LF) 0.04-0.15 Hz i snaga spektra visoke frekvencije (high frequency, HF) 0.15-0.4 Hz. Dve glavne oscilatorne komponente su obično detektabilne u spektralnoj analizi od kojih je jedna sinhrona sa respiracijama i opisana kao visoka frekvencija i marker je vagalne aktivnosti a druga niska frekvencija koja reprezentuje

spore talase krvnog pritiska takozvane Majerove talase udružene sa baroreceptorskim refleksima i odraz je simpatičke aktivnosti i vagalne modulacije. U kliničkim i u eksperimentalnim uslovima pokazano je da parasimpatička aktivnost najviše doprinosi parametrima iz vremenskog domena i visokofrekventnoj (HF) komponenti spektralne snage varijabilnosti srčane frekvencije [40]. Dokazi za interpretaciju niske frekvencije su mnogo kontroverzniji. Neki autori vide niskofrekventnu (LF) komponentnu kao pokazatelj simpatičke modulacije, dok drugi ukazuju da je to parametar koji odslikava i simpatičke i parasimpatičke uticaje [41]. Niska frekvencija je pripisivana simpatičkoj modulaciji pejsmekerske aktivnosti srca zbog toga što mnoge studije ističu da akutne intervencije koje povećavaju aktivnost simpatičkog nervnog sistema, kao npr. ortostatske promene, stres, izometričke kontrakcije mišica, povećavaju nisko frekventnu spektralnu snagu promenljivosti srčanog ritma [42]. Vrlo niska frekvencija je povezana sa fluktuacijama u vazomotornom tonusu udružena sa termoregulacijom. Procenjivanje sa VLF komponentama u kratkom snimanju je u praksi nesiguran pokazatelj.

Direktni efekti temperature na predvodničku aktivnost sinusnog čvora i indirektni efekti posredstvom autonomnog nervnog sistema izazivaju temperaturne efekte na srčani ritam i promenljivost srčane frekvencije [43]. Pored temperature, endokrini faktori kao što su polni hormoni, steroidi, renin-angiotenzin sistem takođe utiču na niskofrekventnu komponentu varijabilnosti srčane frekvencije [44]. S obzirom na to da nisu povezane ni sa jednim konkretnim fiziološkim mehanizmom, interpretacije za vrlo nisku frekvenciju ostaju i dalje predmet rasprava. Smatra se da je najveći činilac ove komponente neharmoničan ili fraktalan u svojoj prirodi što ima za posledicu da je interpretacija ovog parametra iz kratkotrajnih merenja nepouzdana [36].

Smatra se da odnos niske i visoke frekvencije (LF/HF) odražava simpatičko-vagalni balans [45]. Ovakav koncept je podržan od strane nekih autora, ali mu nedostaje fiziološka osnova. Iako su simpatička i parasimpatička aktivnost u konstantnoj interakciji, nema fundamentalnih dokaza da su u balansu [46]. Problem stacionarnosti mora biti pažljivo razmatran kod dugovremenskih snimanja. Ako su mehanizmi odgovorni za modulaciju srčanih perioda u određenom frekventnom opsegu nepromenjeni tokom čitavog snimanja,

odgovarajuće frekventne komponente promenljivosti srčane frekvencije mogu biti korišćene kao mere tih modulacija. Ako modulacije nisu stabilne, interpretacija rezultata frekvencijske analize je slabije definisana. U principu, fiziološki mehanizmi za modulaciju srčanih perioda odgovorni za LF i HF komponente ne mogu se smatrati nepromenljivim tokom 24h perioda. Spektralna analiza tokom celog 24 časovnog perioda daje samo uprosečene podatke o modulaciji srčane frekvencije koja se pripisuje LF ili HF komponenti. Takvi proseci zapravo maskiraju detaljne informacije o autonomnim modulacijama RR intervala koji su dostupni u kraćim snimanjima. Pored ovih osnovnih parametara registruje se i ukupna snaga spektra (total power, TP) [25]. Visoka i niska frekvencija se mogu predstaviti i kao normirane jedinice, odnosno relativne vrednosti svake komponente u odnosu na TP (HF_n, LF_n) [25]. Raspodela snage i centralne frekvencije LF-a i HF-a nisu fiksne i mogu da se menjaju u kontekstu autonomnih varijabli srčanog perioda.



Slika 6. Spektrogram

Normalne vrenosti 5-minutnih zapisa za spektralnu analizu su: TP $3466 \pm 1018 \text{ ms}^2$; LF $1170 \pm 416 \text{ ms}^2$; HF $975 \pm 203 \text{ ms}^2$; LF/HF: 1,5-2. Ne postoje široko prihvaćene standardne

vrednosti za varijabilnost srčane frekvencije koje se mogu koristiti za kliničke svrhe. Spektralna analiza takode može biti korišćena za analiziranje delova NN intervala u celom 24h periodu. Tada rezultati uključuju i ultra niske frekventne komponente (ULF) ispod 0.0033 Hz kao dopunu prethodnim frekventnim komponentama. Ravan 24 časovnog spektra može biti analizirana u log-log skali sa linearnim podešavanjem spektralnih vrednosti.

1.7. Kardiovaskularna autonomna neuropatija i funkcija leve komore u dijabetesu

Kardiovaskularna autonomna neuropatija može biti udružena sa abnormalnostima u sistolnoj, a prvenstveno u dijastolnoj funkciji. Ehokardiografske studije su pokazale signifikantnu korelaciju težine srčane autonomne neuropatije sa redukcijom maksimalne brzine ranog dijastolnog protoka i uvećanjem pretkomorskog doprinosa punjenja. Teško je suditi da li autonomna srčana neuropatija ima nezavisan doprinos ovim anomalijama, pošto i drugi faktori kao što su intersticijalna miokardna fibroza i mikroangiopatske ili metaboličke promene mogu takođe da budu odgovorne za dijastolnu disfunkciju. Kardiovaskularna autonomna disfunkcija je povezana sa dijastolnom disfunkcijom u miru kod pacijenata sa dužim trajanjem dijabetesa tipa 1 i tipa 2 [47]. Oštećenje vagusa može voditi ka relativnoj dominaciji simpatikusa a simpatička hiperaktivnost stimuliše renin-angiotenzin sistem (RAS) i povećava srčanu frekvencu, udarni volumen, perifernu vaskularnu rezistenciju i daje doprinos disfunkciji leve komore. Pacijenti sa dijabetesnom autonomnom neuropatijom imaju oštećenje u apsolutnim vrednostima i niske i visoke frekvence.

Odnos između varijabilnosti srčane frekvencije i dijastolne disfunkcije leve komore je diskutovan u mnogim studijama ali nije još uvek jasan. Porier i sar. su izjavili da pacijenti sa restriktivnim obrascem punjenja imaju signifikantno niže vrednosti parametara promenljivosti srčanog ritma u poređenju sa pacijentima koji imaju nerestriktivni oblik punjenja [48]. Pacijenti sa dijabetesom tip 2 kod kojih nije bila prisutna autonomna neuropatija nisu imali evidentiranu dijastolnu disfunkciju. Zato prisustvo dijabetesne autonomne neuropatije prema nekim autorima može da posluži kao rani marker za evaluaciju

dijastolne funkcije leve komore. Nekoliko studija je izveštavalo o abnormalnostima tokom dijastole sasvim rano kod dijabetesa tip 2 a koji su imali dobru regulaciju šećera.

1.8. Aerobna sposobnost

Aerobna sposobnost je sposobnost organa i organskih sistema da transportuju kiseonik iz spoljašnje sredine do svake ćelije i da aerobnim metaboličkim procesima (oksidativnom razgradnjom ugljenih hidrata i slobodnih masnih kiselina) stvara energiju za fizički rad. Ona zavisi od funkcionalne sposobnosti svih organskih i metaboličkih sistema koji učestvuju u transportu i energetske transformaciji kiseonika: minutnog volumena srca, difuznog kapaciteta pluća, transportnog kapaciteta krvi za kiseonik, funkcionalnog kapaciteta mišića za stvaranje energije u prisustvu kiseonika i veličine ukupne mišićne mase. Iako je aerobna sposobnost integralni pokazatelj funkcionalne sposobnosti svih ovih sistema, ona ipak u najvećoj meri zavisi od sposobnosti srca da aktivnim mišićima dopremi adekvatnu količinu kiseonika. Zato se smatra da minutni volumen srca presudno utiče na veličinu aerobne sposobnosti. Svaka vrsta fizičke aktivnosti dovodi do povećanja zahteva za energijom koji se ispoljava povećanom potrošnjom kiseonika. Osnovna mera aerobne sposobnosti organizma je količina utrošenog kiseonika ili takozvana potrošnja kiseonika, VO_2 (ml/min). Maksimalna potrošnja kiseonika (VO_2 max) određuje maksimalni aerobni kapacitet i koristi se kao objektivna mera kardiopulmonalne funkcije. Najčešće se definiše kao maksimalna količina kiseonika koju je organizam u stanju da iskoristi za jedan minut a koja se pri porastu inteziteta rada ne može povećati. Maksimalna potrošnja kiseonika se može izmeriti direktnim i indirektnim putem. Kardiopulmonalni test opterećenja omogućava direktno merenje VO_2 max.

1.8.1. Kardiopulmonalni test opterećenja

Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem (od engl. cardiopulmonary exercise testing, CPET) ili ergospirometrijsko testiranje je ponovljiva, lako izvodljiva, neinvazivna

metoda koja omogućava ispitivanje tolerancije napora kod zdravih i osoba obolelih od kardiovaskularnih, respiratornih, skeletno-mišićnih i metaboličkih poremećaja. Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem pruža dodatne informacije standardnom testu fizičkim opterećenjem kao i sveukupnu procenu odgovora organizma na fizičko opterećenje koji integriše kardiovaskularni, pulmonalni, hematološki, endokrini, neuropsihološki i koštano-mišićni sistem [49]. Dobijeni rezultati mogu da budu važni pokazatelji delotvornosti medikamentne i oksigenoterapije, rehabilitacije i stepena utreniranosti. Takva procena se ne može dovoljno dobro izvesti ako se meri funkcija pojedinačnih organskih sistema. Vrednost maksimalno izmerene potrošnje kiseonika na ergospirometrijskom testu, VO_2 max predstavlja zlatni standard za određivanje maksimalnog aerobnog kapaciteta.

Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem se zasniva na principu da se poremećaj fiziološke funkcije nekog složenog organskog sistema najčešće pojavljuje u uslovima izloženosti fizičkom stresu što se može ispitati u kontrolisanim uslovima. Merenjem količine udahnutog O_2 može se proceniti funkcionalni kapacitet, odrediti uzrok smanjene tolerancije napora, kao i prognoza kod pacijenata sa srčanim, plućnim i mišićnim oboljenjima. U stanju ravnoteže potrošnja kiseonika u jedinici vremena (VO_2) i produkcija ugljen-dioksida (VCO_2) koje se dobijaju analizom ekspiratornih gasova, ekvivalentne su iskorišćavanju O_2 i produkciji CO_2 u ćelijama. Tokom ergospirometrijskog testa preko maske na licu koja je povezana sa sistemom za analizu mere se frakcije O_2 i CO_2 u izdahnutom vazduhu, volumen izdahnutog vazduha, minutna ventilacija. Uzorci izdahnutog vazduha se analiziraju u kratkim vremenskim intervalima (15 ili 30 s) i prikazuju se tabelarno ili grafički [49]. Različiti protokoli se mogu koristiti za izvođenje testa. To su ili protokoli sa konstatnim porastom opterećenja (ramp protokoli) ili stepenasti protokoli sa porastom opterećenja u određenim periodima (Bruce, Noughton) [50]. Optimalno trajanje testa je od 8 do 12 minuta. Sposobnost podnošenja napora je u direktnoj vezi sa kapacitetom respiratornog i kardiovaskularnog sistema da isporuče kiseonik mišićima i mogućnosti mišića da preuzmu O_2 iz krvi i upotrebe ga u procesima oksidativne fosforilacije.

Adaptacija kardiovaskularnog sistema na napor zasniva se na povećanju minutnog volumena srca, povećane ekstrakcije kiseonika, redistribuciji cirkulacije uz vazodilataciju

arteriola u angažovanim mišićima i smanjenju sistemskog vaskularnog otpora. Osim procene aerobne sposobnosti kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem se koristi prema preporukama Američkog udruženja kardiologa i za prognostičku procenu pacijenata sa kardiovaskularnim i plućnim bolestima, posebno pacijenata sa srčanom insuficijencijom, za diferencijalnu dijagnozu dispneje u naporu, za donošenje odluke o transplantaciji srca i kvantifikaciju odgovora na medicinsku ili hiruršku intervenciju [51]. Takođe se koristi za procenu aerobne sposobnosti sportista i planiranje fizičkog treninga [52].

1.8.2. Značaj parametara tokom kardiopulmonalnog testa

Vršna potrošnja kiseonika (VO_2 peak)

Funkcionalni kapacitet predstavlja maksimalnu aerobnu sposobnost i određuje se merenjem najviše potrošnje O_2 koja se dostiže za vreme maksimalnog mišićnog rada. VO_2 peak je najviša postignuta potrošnja za vreme kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem i ona je najreproducibilniji indeks aerobnih sposobnosti [53]. Ukoliko kriva potrošnje pokaže plato pri maksimalnom opterećenju onda se potrošnja može nazvati kao maksimalna (VO_2 max). Pacijenti sa kardiovaskularnim i plućnim bolestima obično ne dostižu VO_2 max i kod njih se najviša postignuta potrošnja kiseonika za vreme testa često naziva i vršna potrošnja kiseonika (VO_2 peak). Iz praktičnih razloga, VO_2 max se može izraziti i u jedinicama metaboličkog ekvivalenta (MET). Jedan MET odgovara relativnoj potrošnji kiseonika od $3,5 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$. Maksimalna potrošnja kiseonika zavisi i od životne dobi. Vrednost se povećava od detinjstva i svoj maksimum dostiže oko 20-te godine života. Starenjem VO_2 max opada i to je izraženije kod neaktivnih osoba. Kod populacije koja redovno vežba taj procenat iznosi oko 5% za svaku deceniju života a kod neaktivnih taj procenat iznosi 8-10%. Kod muškaraca vrednosti za oko 10-20% veće u odnosu na žene, zbog viših koncentracija hemoglobin, veće mišićne mase i većeg udarnog volumena srca. Takođe, ne postoji opšta saglasnost oko uticaja nasleđa na VO_2 max. U istraživanjima novijeg datuma ističe se značajan uticaj genotipa u odnosu na uticaje spoljašnje sredine i životnih navika [54]. VO_2 max direktno zavisi od telesne mase i zato se

izražava i u relativnim jedinicama, $\text{ml min}^{-1} \text{kg}^{-1}$. Kao fiziološka vrednost može se smatrati ako ispitanik dostigne 85% od teoretski predviđene vrednosti [55]. Pобољшanje VO_2 peak za $1,0 \text{ ml min}^{-1} \text{kg}^{-1}$ je udruženo sa smanjenjem kardiovaskularnog mortaliteta za 9 do 10% [56].

Ventilatorni prag (VAT)

Nivo potrošnje kisonika iznad koje anaerobni metabolizam zamenjuje aerobni i kada dolazi do naglog porasta koncentracije CO_2 u izdahnutom vazduhu naziva se ventilatorni prag-VAT (od engl. Ventilatory Anaerobic Treshold) ili anaerobni prag. Kada tokom fizičkog opterećenja metaboličke potrebe organizma postanu nedovoljne, aktivira se anaerobni metabolizam. Mlečna kiselina se tada puferuje bikarbonatima i oslobađa se višak ugljen-dioksida (CO_2). Porast nivoa ugljen-dioksida uslovljava povećanje ventilacije zbog aktivacije hemoreceptora u karotidnim sinusima. Kod neutreniranih zdravih osoba javlja se između 47% i 64% predviđene VO_2 max. Značajan je u propisivanju treninga i rehabilitacije i raste sa utreniranošću [49].

Koeficijent respiratorne razmene gasova (RER)

Koeficijent respiratorne razmene gasova, RER (od engl. Respiratory Exchange Ratio) predstavlja odnos VCO_2 i VO_2 . Ranije se u literaturi koristio naziv respiratorni koeficijent, RQ (od engl. Respiratory Quotient). RER predstavlja metaboličku razmenu gasova u tkivima i ukazuje na izvor energije koji se predominantno koristi za ćelijski metabolizam (ugljeni hidrati ili masti) [57]. Nakon postizanja anaerobnog praga dolazi do naglog porasta proizvodnje CO_2 i porasta RER više od $>1,0$. RER je objektivna mera postignutog napora. Vrednosti RER $<1,0$ ukazuje na slab napor, vrednosti od 1,0 do 1,1 ukazuje na umeren napor, vrednosti 1,1 do 1,2 na adekvatan napor, a vrednosti RER $>1,2$ ukazuju na izrazit napor. Izuzeci su ona oboljenja koja ograničavaju postizanje maksimalnog opterećenja (periferna ili miokardna ishemija, ventilatorni poremećaji, loša saradnja tokom testa ili izraženi objektivni ili subjektivni simptomi). Kada je vrednost RER $> 1,2$ onda je to siguran znak iscrpljenja

aerobnog metabolizma [57]. Borgova skala procenjuje stepen subjektivnog osećaja napora, RPE (od engl. Rate of Perceived Exertion) [58].

Kiseonični puls (O_2 pulse)

Kiseonični puls (O_2 pulse) predstavlja količinu kiseonika koja se dopremi tkivima tokom svakog otkucaja srca. S obzirom da je ekstrakcija O_2 maksimalna i relativno konstantna na maksimalnom opterećenju, O_2 puls je upravo pokazatelj udarnog volumena [49]. Smanjen je kod pacijenata sa značajnom disfunkcijom leve komore. Više zavisi od funkcije leve komore nego potrošnja O_2 . Kao fiziološka vrednost može se smatrati ako se tokom kardiopulmonalnog testa dostigne više od 80% predviđene vrednosti.

Ventilatorna efikasnost

Grafički predstavljen odnos VE i VCO_2 je linearan. Nagib krive (VE/ VCO_2) je veza između minutne ventilacije VE i VCO_2 . Zavisi od podudaranja ventilacije i perfuzije pokazuje ventilatornu efikasnost za vreme napora kao količinu ventilacije koja je potrebna za eliminaciju jednog litra CO_2 . Za vreme opterećenja VE i VCO_2 su u linearnom odnosu dok ne dođe do neproporcionalnog porasta VE u odnosu na porast VCO_2 (tačka respiratorne kompenzacije, ventilatorni prag). Fiziološke vrednosti nagiba krive su između 20 i 30, rastu sa godinama i povišen je u patološkim stanjima [59].

Srčana frekvencija za vreme fizičkog opterećenja

Tokom fizičke aktivnosti srčana frekvencija (HR) i kontraktilnost srca se povećavaju da bi zadovoljili energetske zahteve aktivnih mišića. Prilikom izvođenja kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem, srčana frekvencija se meri u miru, kontinuirano na svakom stepenu opterećenja i tokom oporavka. Kao fiziološki odgovor srčane frekvencije se smatra ako je najveća vrednost (HRmax) postignuta na testu iznad 85% predviđene vrednosti. Predviđena vrednost HRmax određuje se po formuli 220 minus godine ispitanika. Srčana frekvencija za vreme oporavka na kraju prvog minuta HRR1.minut (od engl. Heart Rate Recovery) povezana je sa reakcijom parasimpatikusa. Razlika između dostignute HRmax i srčane frekvencije nakon prvog minuta (HRR1.minut) treba da bude veća od 12 srčanih otkucaja u minuti ukoliko

pacijent i dalje sporo pedalira/hoda ili 18 ukoliko se naglo prestalo sa opterećenjem. Snižena vrednost ukazuje na lošu prognozu kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Razlika između HRmax i HR za vreme oporavka posle dva minuta odmora (HRR 2. minut) treba da bude veća od 22 srčana otkucaja u minuti [60]. Rezerva srčane frekvence HRR (od engl. Heart Rate Reserve) je razlika između predviđene HRmax za određenu dob i dostignute HRmax na testu. Fiziološka vrednost HRR je manje od 15 srčanih otkucaja u minuti i idealno je kada se približava nuli.

Arterijski krvni pritisak

Fiziološkim vrednostima se smatra ukoliko sistolni krvni pritisak približno raste 10 mmHg za jedan MET ($3,5 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$) bez značajnije promene dijastolog krvnog pritiska. Takođe su fiziološke vrednosti tokom testa fizičkog opterećenja ako je TA < 220/90 mmHg kod muškaraca, a 190/90 mmHg kod žena [57].

Disajna rezerva

Razlika između izmerene maksimalne voljne ventilacije (MVV) u stanju mirovanja i maksimalne minutne ventilacije (VEmax) tokom ergospirometrije predstavlja disajnu rezervu BR (od engl. Breathing Reserve) ili rezervu ventilacije. Maksimalna voljna ventilacija (MVV) predstavlja najveću količinu vazduha koja se prilikom forsiranog disanja u toku izdisaja može izmeriti u vremenu od jednog minuta. Prema preporukama maksimalna minutna ventilacija (VEmax) se nalazi u opsegu 50-80 % MVV a rezerva disanja (BR) u opsegu 20-50%. Kada je pri maksimalnom opterećenju vrednost BR smanjena, to ukazuje na nedovoljnu ventilatornu sposobnost respiratornog sistema [61].

Pritisak ugljen dioksida na kraju izdisaja (PETCO₂)

Pritisak ugljen dioksida na kraju izdisaja, PETCO₂ (mmHg) pokazuje usklađenost ventilacije i perfuzije. Fiziološke vrednosti su od 36 do 42mmHg u miru, zatim vrednost raste za 3 do 8 mmHg do VAT, a potom opada zbog poboljšanja ventilacije. Ukazuje na ozbiljnost oboljenja kod srčane insuficijencije, hipertofične kardiomiopatije, plućne hipertenzije, HOBP i intersticijalne bolesti pluća.

Pritisak kiseonika na kraju izdisaja ($PE_{T_{O_2}}$)

Vrednost pritiska kiseonika na kraju izdisaja, $PE_{T_{O_2}}$ u miru je iznad 90 mmHg. Tokom CPET fiziološki poraste za 10 do 30 mmHg iznad VAT zbog posledične hiperventilacije.

Disajni ekvivalent za ugljen-dioksid (Eq_{CO_2}).

Disajni ekvivalent za ugljen-dioksid (Eq_{CO_2}), predstavlja odnos između minutnog volumena ventilacije i minutne produkcije ugljen-dioksida (VE/CO_2). Kod oboljenja pluća sa opstrukcijskim poremećajem ventilacije dolazi do poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije, izraženijeg porasta minutne ventilacije za dati porast V_{CO_2} , odnosno porasta vrednosti VE/CO_2 .

Disajni ekvivalent za kiseonik (Eq_{O_2}).

Disajni ekvivalent za kiseonik (Eq_{O_2}) predstavlja odnos između minutnog volumena ventilacije i volumena kiseonika koga iskoriste tkiva u minuti (VE/VO_2). On pokazuje efikasnost potrošnje O_2 odnosno stepen porasta potrošnje O_2 kao odgovor na datu ventilaciju za vreme opterećenja i odslikava koliko se uspešno O_2 ekstrahuje i preuzima u tkivo [59]. U miru iznosi 23-28 litara vazduha po litru iskorišćenog kiseonika. Porastom opterećenja blizu maksimuma vrednost raste i do 40 litara ventilisanog vazduha za 1 litar potrošenog kiseonika.

1.9. Srčana frekvencija u oporavku

Srčana frekvencija u oporavku, HRR (od engl. Heart Rate Recovery) definiše se kao smanjenje srčane frekvencije posle prekida ergometrijskog testa sa rastućim fizičkim opterećenjem kojim su dostignute određene vrednosti srčane frekvence i sve do jedan minut nakon završetka. To je novi indeks klinički značajan u proceni srčanog autonomnog sistema, naročito parasimpatičke nervne funkcije nakon vežbanja [62]. HRR odražava dinamičku ravnotežu između simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema na regulaciju kardiovaskularne funkcije. Pored toga, abnormalni HRR je povezan sa porastom srčane

frekvencije u miru i jutarnje glikemije [63]. Panzer i sar. su pronašli da je abnormalan HRR prisutan kod 42% pacijenata sa povišenom jutarnjom glikemijom i kod 50% obolelih od dijabetesa [64]. HRR se smatra snažnim prediktorom povećanja kardiovaskularnih oboljenja i ukupne smrtnosti, nezavisno od drugih rizika [65]. HRR se može koristiti kao indikator za procenu autonomne disfunkcije pod uslovima fizičkog opterećenja vežbanjem i može se porediti sa konvencionalnim testovima kao što su testovi kardiovaskularnih refleksa, varijabilnosti srčane frekvencije, osetljivosti barorefleksa. Međutim, malo je poznato o osnovnom mehanizmu abnormalnog HRR kod dijabetesa tip 2. Pošto se smatra da je brzina smanjenja srčane frekvencije uslovljena reaktivacijom parasimpatikusa, HRR se može tumačiti i kao marker aktivnosti autonomnog nervnog sistema [66]. Dominantnu ulogu parasimpatikusa tokom prvog minuta oporavka utvrdili su Imai i sar. [62]. Rezultati ovih studija pokazuju da je srčana frekvencija u prvih 30 sekundi oporavka primarno pod uticajem reaktivacije vagusa bez obzira na starost ispitanika i intezitet fizičkog napora. Razlika između dostignute HR max i HRR1. minut (srčana frekvenca nakon prvog minuta oporavka) treba da bude veće od 12 srčanih otkucaja u minuti ukoliko pacijent i dalje sporo hoda ili 18 ukoliko se naglo prestalo sa opterećenjem [60].

2. CILJEVI RADA

1. Utvrditi razlike u aerobnom kapacitetu, ehokardiografskim karakteristikama i autonomnom balansu srca između pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i kontrolnom grupom zdravih ispitanika.

2. Utvrditi odnos između aerobne sposobnosti, dijastolne funkcije leve komore i autonomne modulacije srca bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kontrolne grupe zdravih.

3. MATERIJAL I METODE

Studija je bila prospektivna. Sprovedena je na Klinici za internu medicinu Kliničko bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović” u Beogradu. Izvođenje ove kliničke je odobreno od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Beogradu.

3.1. Grupe ispitanika

U studiju je uključeno 53 ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 starosne dobi od 40 do 65 godina i 56 ispitanika bez šećerne bolesti i bez kardiovaskularnog oboljenja slične starosne dobi koji su sačinjavali kontrolnu grupu. Broj ispitanika u obe grupe bio je veći ali tokom ispitivanja su registrovani teži poremećaji srčanog ritma, ehokardiografski loši akustički prozori, valvularne mane, nemogućnost prilagođavanja hodu po traci i zbog toga su isključeni iz studije.

Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje za obolele od šećerne bolesti tip 2:

Ispitanici oba pola starosne dobi od 40 do 65 godina, nekomplikovana i kontrolisana šećerna bolest procenjena laboratorijskim nalazima, EKG bez patoloških promena, normalna ejekciona frakcija leve komore, trajanje dijabetesa minimum tri godine.

Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje kontrolne grupe:

Zdravi ispitanici oba pola starosne dobi od 40 do 65 godina, EKG bez patoloških promena, očuvana sistolna funkcija leve komore.

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

Značajna valvularna mana, koronarna bolest, hipertenzija, atrijalna fibrilacija, teži poremećaji srčanog ritma, prethodni cerebrovaskularni insult, opstruktivna bolest pluća, hronična bubrežna insuficijencija, ciroza jetre, insulinska terapija, tireoidna bolest.

3.2. Protokol istraživanja

3.2.1. Antropometrijska merenja i laboratorijske analize

Nakon uzimanja anamnestičkih podataka svim ispitanicima su urađena antropometrijska merenja (telesna visina, telesna masa, obim struka), bazni 12-kanalni EKG i izmeren je krvni pritisak. U laboratorijskim analizama traženi su sledeći parametri: kompletna krvna slika, elektroliti (natrijum, kalijum), glikemija, HbA1c, pokazatelji bubrežne funkcije (urea, kreatinin, mokraćna kiselina), ukupni holesterol i njegove frakcije (HDL-holesterol i LDL-holesterol), trigliceridi, hepatogram (AST, ALT, bilirubin, gama GT), fibrinogen, C-reaktivni protein, hormoni štitne žlezde TSH i FT4.

3.2.2. Ehokardiografsko ispitivanje

Transtorakalna ehokardiografija je urađena na aparatu Vivid 7 Dimension (verzija 7.x.x., proizvođač GE Healthcare) sondom od 3,4 MHz sa pacijentom u levom lateralnom dekubitalnom položaju. Kod svih ispitanika konvecionalnom ehokardiografijom u M modu su određeni enddijastolni dijametar leve komore (LKEED), endsistolni dijametar leve komore (LKESD), debljina međukomorske pregrade (IVSd) i debljina zadnjeg zida (ZZd), dimenzije leve pretkomore (LP). Ova merenja su urađena iz uzdužnog levog parasternalnog preseka prema kriterijumima Američkog ehokardiografskog udruženja. Ejekciona frakcija (EF) je određivana u M modu prema Teicholzovoj metodi, a frakciono skraćenje (FS) prema sledećoj formuli: $FS = [(LKEED - LKESD) / LKEED] \times 100$.

Masa leve komore je izračunata prema formuli: $LVmass (ASE) = 0.8 (1.04 ([LKEED + ZZd + IVSd]^3 - [LKEED]^3)) + 0,6 g$ i nakon toga indeksirana.

Iz apikalnog položaja sonde sa prikazom četiri srčane šupljine i uzorkom volumena plasiranim u nivou vrhova mitralnih listića merene su pulsni Doppler-om (PW) brzine transmitralnog protoka: maksimalna brzina u ranoj dijastoli (E talas), maksimalna brzina u kasnoj dijastoli (A talas), odnos E/A, kao i deceleracijsko vreme E talasa (DTE) u ms. Takođe iz istog položaja kontinuiranim doplerom u nivou trikuspidalnog ušća određivana je brzina trikuspidne regurgitacije (TR). U sklopu procene dijastolne funkcije svim ispitanicima je urađen i tkivni Doppler mitralnog prstena iz apikalnog preseka četiri srčane šupljine. U merenju brzine pokretljivosti mitralnog prstena merni uzorak je bio pozicioniran na septalnom a potom i lateralnom segmentu mitralnog anulusa. Između ultrazvučnog snopa i ravni mitralnih pokreta prisutna angulacija je bila <20 stepeni. Merene su brzine u ranoj dijastoli (e'), u kasnoj dijastoli (a') i u sistoli (s). U razmatranje su uzeti samo ispitanici sa tehnički kvalitetnim video zapisom dok su Doppler merenja za tri uzatopna ciklusa uzeta kao prosek za kvantifikaciju. Takođe u sklopu procene dijastolne funkcije leve komore određivan je volumen leve pretkomore metodom Biplane Area-Length u apikalnom preseku četiri i dve šupljine u endsistoli komora prema formuli:

LP volumen=(0,85) x (A1 x A2)/L; A1-area leve pretkomore dobijena u apikalnom preseku 4 šupljine, A2- area leve pretkomore dobijena u apikalnom preseku 2 šupljine, L- duga osovinu leve pretkomore. Indeksiran volumen leve pretkomore je dobijen iz formule IVLP = LP volume/BSA [67].

- Normalna dijastolna funkcija je definisana sledećim vrednostim: odnos mitralnog E/A $\geq 0,8$; srednji E/e' odnos <10; maksimalna brzina TR < 2,8 m/s; indeks volumena LP < 34ml/m²;
- Dijastolna disfunkcija prvog stepena: odnos mitralnog E/A $\leq 0,8$; srednji E/e' odnos <10; maksimalna brzina TR < 2,8 m/s; indeks volumena LP < ili >34ml/m²;
- Dijastolna disfunkcija drugog stepena: odnos mitralnog E/A > 0,8 do < 2; srednji E/e' odnos 10-14; maksimalna brzina TR > 2,8 m/s; indeks volumena LP > 34ml/m²;

- Dijastolna disfunkcija trećeg stepena: odnos mitralnog E/A >2; srednji E/e' odnos >14; maksimalna brzina TR > 2,8 m/s; indeks volumena LP > 34ml/m²;

3.2.3. Ispitivanje varijabilnosti srčane frekvencije

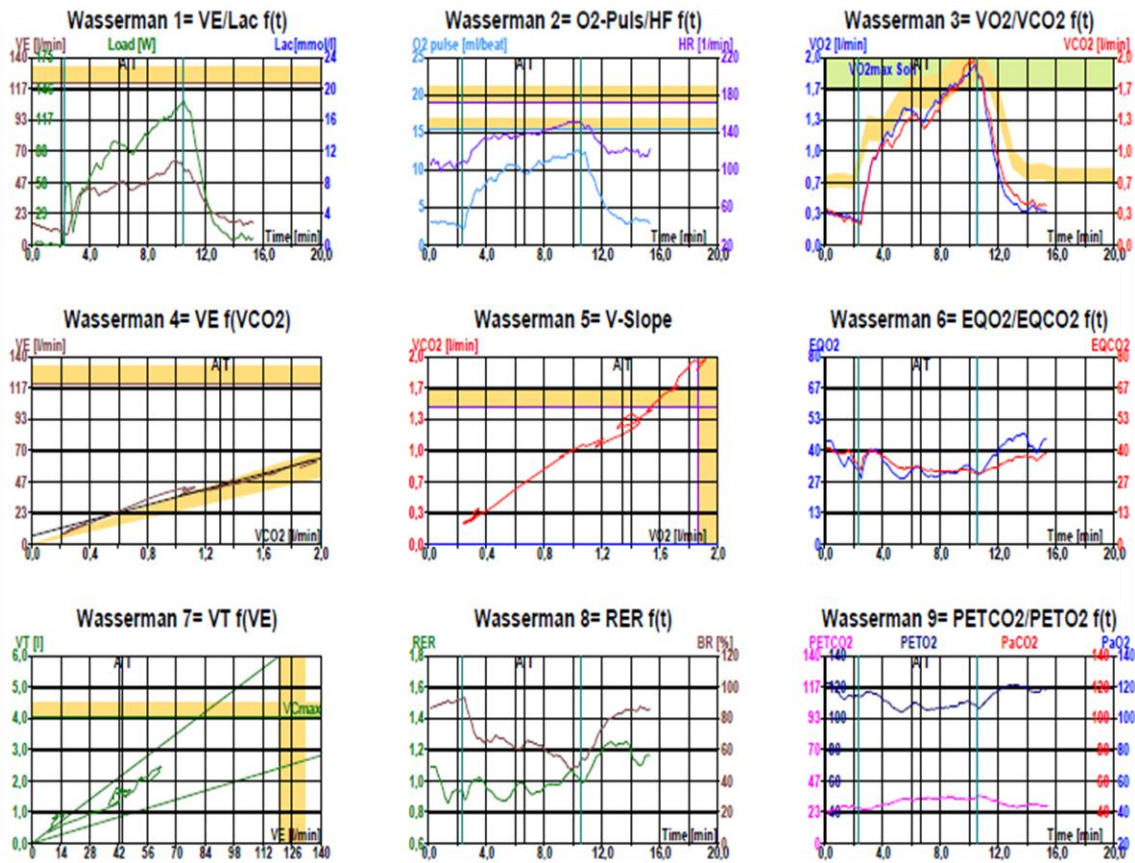
Varijabilnost srčane frekvencije je procenjena korišćenjem 24 časovnog EKG monitoringa (Holter Medilog AR 12 plus) kod svih ispitanika tokom normalnih dnevnih aktivnosti. Zapis holtera je automatski analiziran preko instaliranog softvera Medilog Darwin. Svi šabloni QRS kompleksa su provereni i delovi zapisa koji nisu optimalni su odbačeni. Uslov za parametre vremenskih domena je bilo trajanje zapisa najmanje 18 časova i više od 90% obeleženih QRS kompleksa [25]. Analiza je rađena preko 5-minutnih intervala. Mereni su sledeći parametri: SDNN (standardna devijacija svih NN intervala) izražena u ms, SDANN (standardna devijacija trajanja svih prosečnih 5-minutnih NN intervala), SDNN-indeks (srednja vrednost svih 5-minutnih standardnih devijacija NN intervala), RMSSD (kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih NN intervala), pNN50 (procentualni udeo broja uzastopnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju NN intervala). Za analizu HRV metodom frekventnog domena korišćen je algoritam brze Furijeove transformacije (FFT) i određivani su sledeći parametri: snaga spektra niske frekvencije (LF), snaga spektra visoke frekvencije (HF), ukupna snaga spektra (TP) i odnos LH/HF. Parametri u frekventnom domenu su praćeni za period 24 h, za period noći (22h-06h) i za period dana (06h-14h) a komponente spektralne analize izražene su ms².

3.2.4. Ergospirometrijsko testiranje

Kalibracija volumena vazduha (pumpom poznate zapremine a korišćenjem ambijentalnog vazduha) i kalibracija gasova (pomoću smeše gasova poznate koncentracije) je urađena pre svakog ergospirometrijskog testa. Nakon toga je rađen spirometrijski test u mirovanju prema preporukama Američkog torakalnog udruženja u kome će se meriti forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1), forsirani vitalni kapacitet (FVC) i izračunat njihov odnos (FEV1/FVC). Rezultat koji je ukazvao na oboljenje respiratornog sistema bio je kriterijum za isključenje iz studije. Svim ispitanicima je urađen maksimalni

progresivni kontinuirani ergospirometrijski test na pokretnoj traci prema modifikovanom rampiranom *Bruceovom* protokolu. Test je izvođen u standardnim uslovima i sa prethodnom standardnom pripremom ispitanika prema aktuelnim preporukama Američke asocijacije za srce. Kardiopulmonalni parametri su mereni metodom udah po udah (breath by breath, na aparatu Shiller, Cardiovit CS 200) koja je podrazumevala merenje gasnih frakcija u izdahnutom vazduhu i protoka vazduha tokom svakog izdaha pojedinačno. Tokom testa koji je obuhvatao fazu pretesta, aktivnu fazu hodanja i fazu oporavka kontinuirano se pratio 12-kanalni EKG preko koga se registrovala srčana frekvenca a merenje krvnog pritiska se vršilo pre, tokom testa na svaka tri minuta i u oporavku (u 1. minutu a potom na svaka 2 minuta). Najviša dostignuta potrošnja kiseonika (VO_2 peak) je dobijena iz srednje vrednosti VO_2 tokom poslednjih 20 sekundi testa i izražena je u relativnim jedinicama ($ml\ min^{-1}\ kg^{-1}$). Po prekidu testa pacijenti su provodili jedan minut u aktivnom oporavku (na brzini od 2,4 km/h i nagibu 0%), nakon čega su sedali na stolicu i ostajali u sedećem položaju do završetka testiranja. Ovaj položaj je preporučen za precizno određivanje srčane frekvencije u oporavku (HRR). Ventilatorni prag (VAT) je određivan po završetku testa korišćenjem V slope i metoda ventilatornih ekvivalenata. Maksimalni kiseonični puls (O_2 puls) se izračunavao kao količnik VO_2 peak i HR peak i izražavao u ml po udaru. Nagib ekvivalenata ugljen dioksida (VE/VCO_2) se izračunavao iz linearne regresije vrednosti parametara tokom testa opterećenja.

Respiratorna rezerva (BR) se izračunavala iz odnosa maksimalne minutne ventilacije i procenjene maksimalne voljne ventilacije. Pratili su se i sledeće varijable: frekvencija disanja (BF), ventilatorni ekvivalent za kiseonik (VE/VO_2), ventilatorni ekvivalent za ugljendioksid (VE/VCO_2), ekvivalent respiratorne razmene (RER). Procenat predviđenih vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika u odnosu na godine, pol i telesnu masu (korigovan za ergometar-tredmil) se izračunavao iz formula predloženih od strane Wassermana. Predviđene vrednosti HR peak su izračunate iz formule: 220 umanjeno za godine starosti ispitanika.



Slika 7. Prikaz devet Wassermanovih grafikona koji se vide na ekranu aparata Shiller Cardiovit CS 200

3.3. Statistička obrada podataka

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za ispitivanje zavisnosti. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test, hi-kvadrat test, Mann-Whitney test. Od metoda za analizu zavisnosti upotrebljen je Pearsonov koeficijent linearne korelacije. Svi

podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

4. REZULTATI RADA

4.1. Osnovne demografske karakteristike i opšti klinički parametri

U istraživanje je uključeno ukupno 109 ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika, 53 (48,6%) je imalo dijabetes melitus tip 2 a 56 (51,4%) su bili zdravi ispitanici i oni su sačinjavali kontrolnu grupu (tabela 2).

Tabela 2. Struktura ispitanika u istraživanju

	n	%
DM	53	48,6
Kontrola	56	51,4
Ukupno	109	100,0

DM –dijabetes melitus

Prosečna starost ispitanika sa dijabetesom iznosi $53,2 \pm 7,4$ godina, dok je prosečna starost kontrolne grupe ispitanika $50,6 \pm 7,4$ godina. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između ispitivanih grupa ($t=1,876$; $p=0,063$) (tabela 3).

Tabela 3. Prosečna starost ispitanika u istraživanju

Starost (godine)	n	\bar{x}	sd	med	min	max	p
DM	53	53,2	7,4	53,0	40,0	65,0	0,063
Kontrola	56	50,6	7,4	49,0	40,0	65,0	

DM-dijabetes melitus

Od ispitanika sa dijabetesom muškog pola je bilo 62,3% a ženskog 37,7%, dok je kod ispitanika iz kontrolne grupe 60,7% bilo muškog i 39,3% ženskog pola. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pola između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=0,028; p=0,868) (tabela 4).

Tabela 4. Distribucija ispitanika prema polu

Pol	DM		Kontrola	
	n	%	n	%
Ženski	20	37,7	22	39,3
Muški	33	62,3	34	60,7
Ukupno	53	100,0	56	100,0

DM-dijabetes melitus

Naviku pušenja je imalo 26,4% obolelih od šećerne bolesti i 21,4% ispitanika iz kontrolne grupe. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti navike pušenja između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=0,373; p=0,542) (tabela 5).

Tabela 5. Distribucija ispitanika prema navici pušenja

Navika pušenja	DM		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne	39	73,6	44	78,6
Da	14	26,4	12	21,4
Ukupno	53	100,0	56	100,0

DM-dijabetes melitus

Trajanje šećerne bolesti kod obolelih je bilo u rasponu od 3 do 16 godina. Medijana trajanja dijabetesa iznosila je 4 godine (tabela 6).

Tabela 6. Trajanje dijabetesa

	n	x;⁻	sd	med	min	max
Trajanje dijabetesa (godine)	53	6,11	4,2	4	3	16

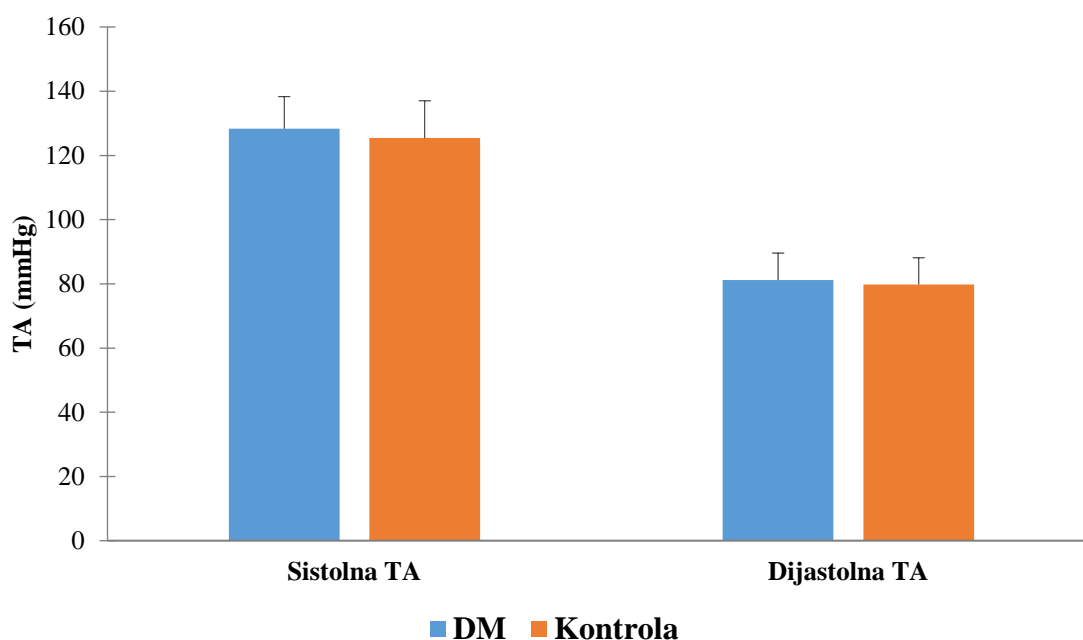
Ispitanici se nisu razlikovali u vrednostima krvnog pritiska. Prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska kod ispitanika sa dijabetesom iznosi $128,3 \pm 10,0$ mmHg, dok je kod ispitanika kontrolne grupe $125,4 \pm 11,6$ mmHg, što nije statistički značajna razlika ($t=1,372$; $p=0,173$). Prosečna vrednost dijastolnog krvnog pritiska kod ispitanika sa šećernom bolešću iznosi $81 \pm 8,4$ mmHg, dok je kod ispitanika kontrolne grupe $80 \pm 8,3$ mmHg, što nije statistički značajna razlika ($t=0,879$; $p=0,381$) (tabela 7 i grafikon 1).

Tabela 7. Vrednost krvnog pritiska u ispitivanim grupama

Varijable	Grupe	x;⁻	sd	Med	min	max	p
TA sistola (mmHg)	DM	128,3	10,0	130,0	90,0	140,0	0,150
	Kontrola	125,4	11,6	130,0	100,0	140,0	
TA dijastola (mmHg)	DM	81,2	8,4	80,0	50,0	90,0	0,381
	Kontrola	79,8	8,3	80,0	60,0	90,0	

TA-krvni pritisak

Prosečna vrednost obima struka i BMI kod ispitanika sa dijabetesom je statistički značajno viša u odnosu na kontrolnu grupu. Vrednosti BSA se ne razlikuju između posmatranih grupa (tabela 8).



Grafikon 1. Prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ispitivanih grupa

Tabela 8. Vrednosti obima struka, površine tela i indeksa telesne mase u posmatranoj populaciji

Varijable	Grupe	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Obim struka (cm)	DM	99,9	12,0	101,0	63,0	123,0	<0,001
	Kontrola	90,0	11,3	89,5	70,0	113,0	
BSA (m ²)	DM	2,01	0,20	2,08	1,61	2,50	0,183
	Kontrola	1,95	0,24	1,94	1,54	2,46	
BMI (kg/m ²)	DM	28,6	3,3	28,1	23,0	36,1	<0,001
	Kontrola	25,6	3,0	25,2	20,2	33,0	

BSA- površina tela (body surface area), BMI- indeks telesne mase (body mass index).

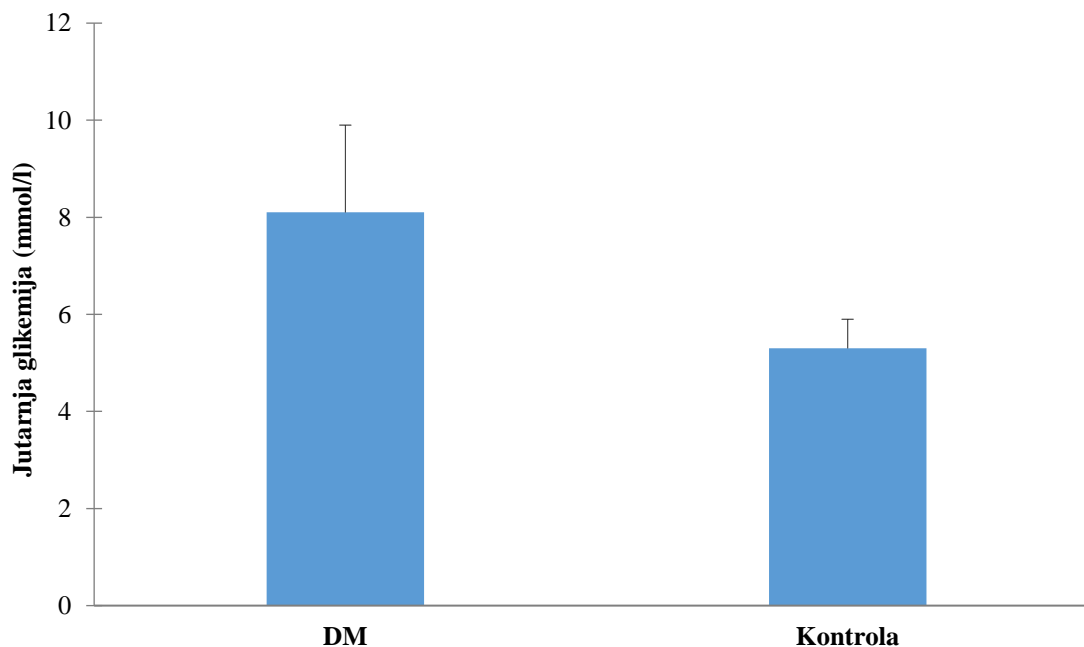
Rezultati laboratorijskih analiza u posmatranoj populaciji predstavljani su u tabeli 9 i 10. Očekivano, ispitanici sa šećernom bolešću su imali značajno više vrednosti jutarnje glikemije i veći procenat glikoziliranog hemoglobina.

Tabela 9. Laboratorijski parametri ispitivanih grupa

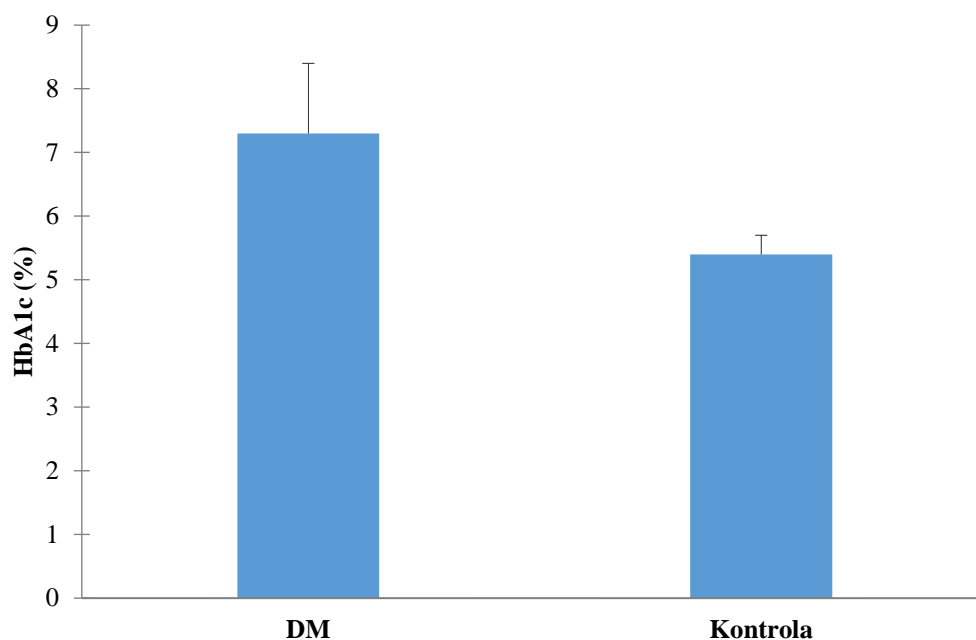
Varijable	Grupe	\bar{x}	sd	med	min	max
Glikemija (mmol/l)	DM	8,1	1,8	8,5	4,9	11,0
	Kontrola	5,3	0,6	5,2	4,1	6,2
HbA1c (%)	DM	7,3	1,1	7,3	5,4	9,6
	Kontrola	5,4	0,3	5,4	4,7	6,0

HbA1c-glikozilirani hemoglobin

Prosečna vrednost glikemije naše kod ispitanika sa dijabetesom iznosi $8,1 \pm 1,8$ mmol/l, dok je prosečna vrednost glikemije kod ispitanika kontrolne grupe $5,3 \pm 0,6$ mmol/l. Prosečna vrednost glikoziliranog hemoglobina kod obolelih od šećerne bolesti iznosi $7,3 \pm 1,1\%$ a kod zdravih ispitanika $5,4 \pm 0,3\%$ (tabela 9 i grafikon 2 i 3).



Grafikon 2. Prosečna vrednost jutarnje glikemije u posmatranoj populaciji



Grafikon 3. Glikozilirani hemoglobin u posmatranoj populaciji

Ispitanici se nisu razlikovali u nivou ukupnog holesterola i LDL holesterola ($5,8 \pm 1,0$ mmol/l vs. $5,7 \pm 1,0$ mmol/l, $p=0,381$; $3,7 \pm 1,0$ mmol/l vs. $3,6 \pm 0,9$ mmol/l, $p=0,648$; redom). Prosečna vrednost HDL holesterola kod ispitanika sa šećernom bolešću iznosi $1,3 \pm 0,4$ mmol/l, dok je kod ispitanika kontrolne grupe $1,4 \pm 0,3$ mmol/l, što je statistički značajna razlika ($t=2,051$; $p=0,043$). Nivo triglicerida se značajno razlikuje i viši je kod dijabetičara ($2,3 \pm 1,2$ mmol/l vs. $1,6 \pm 0,9$ mmol/l, $p=0,002$). Očekivano, vrednosti C-reaktivnog proteina i fibrinogena su značajno viši kod obolelih od šećerne bolesti tipa 2 u odnosu na zdrave ispitanike kontrolne grupe ($3,8 \pm 2,6$ g/l vs. $2,6 \pm 1,9$ g/l, $p=0,003$; $3,3 \pm 0,6$ mg/ml vs. $2,8 \pm 0,4$ mg/ml, $p<0,001$, redom) (tabela 10).

Tabela 10. Laboratorijski parametri ispitivanih grupa

Varijable	Grupe	x;⁻	sd	med	min	max	p
Holesterol (mmol/L)	DM	5,8	1,0	6,0	3,9	8,0	0,381
	Kontrole	5,7	1,0	5,5	3,6	7,9	
LDL holesterol (mmol/L)	DM	3,7	1,0	3,8	1,4	6,0	0,648
	Kontrole	3,6	0,9	3,5	1,7	5,3	
HDL holesterol (mmol/L)	DM	1,3	0,4	1,3	0,4	2,0	0,043
	Kontrole	1,4	0,3	1,5	0,8	2,1	
Trigliceridi (mmol/L)	DM	2,2	1,1	2,1	0,5	4,5	0,002
	Kontrole	1,6	0,9	1,4	0,2	4,0	
Urea (mmol/L)	DM	5,1	1,4	4,8	2,6	9,0	0,316
	Kontrole	5,4	1,6	5,0	2,5	10,0	
Kreatinin (mmol/L)	DM	67,8	19,6	64,0	9,2	110,0	0,547
	Kontrole	70,0	17,8	71,0	32,0	113,0	
Fibrinogen (mg/ml)	DM	3,3	0,6	3,1	2,5	5,3	<0,001
	Kontrole	2,8	0,4	2,9	2,0	3,7	
CRP (g/L)	DM	3,8	2,6	2,6	0,5	11,0	0,003
	Kontrole	2,6	1,9	2,0	0,8	10,0	

CRP- c- reaktivni protein, LDL-low density lipoprotein, HDL-high density lipoprotein

4.2. Analiza 24-časovnog Holter EKG-a

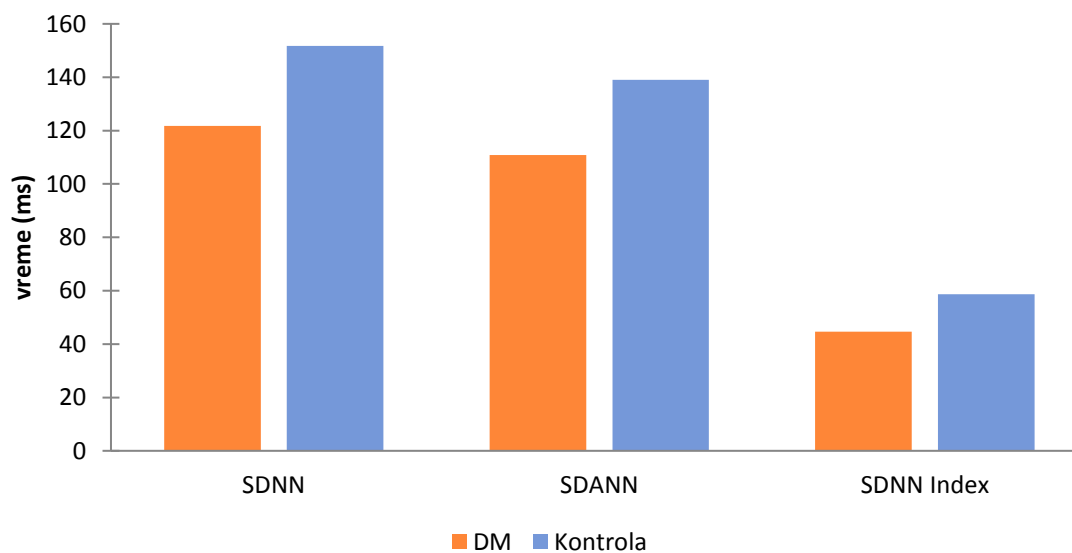
Podaci dobijeni analizom 24-časovnog Holter EKG-a pokazuju značajan poremećaj autonomnog nervnog sistema kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 11 i 12).

Prosečna vrednost SDNN kod ispitanika sa DM iznosi 122 ± 32 ms, dok je kod ispitanika kontrolne gupe 152 ± 34 ms, što je statistički značajna razlika ($t=4,741$; $p<0,001$). Statistički značajna razlika je prisutna i vrednostima SDANN kod obolelih od dijabetesa u odnosu na zdrave ispitanike ($110,8 \pm 30,7$ ms vs. $139 \pm 40,2$ ms, $p<0,001$). I ostali parametri vremenskog domena (SDNN index, RMSSD i p50NN) su značajno niži kod dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 11 i grafikon 4).

Tabela 11. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije u vremenskom domenu

Variable	Grupe	\bar{x}	sd	med	min	max	p
SDNN (ms)	DM	121,8	31,5	120,0	61,0	220,0	<0,001
	Kontrola	151,7	34,2	153,0	88,0	230,0	
SDANN (ms)	DM	110,8	30,7	106,0	49,0	199,0	<0,001
	Kontrola	139,0	40,2	140,0	75,0	327,0	
SDNN index	DM	44,6	11,1	43,0	26,0	78,0	<0,001
	Kontrola	58,7	14,5	58,0	36,0	101,0	
RMSSD (ms)	DM	22,2	11,0	19,0	9,9	67,0	<0,001
	Kontrola	28,5	8,4	28,0	15,0	48,0	
p50NN (%)	DM	4,4	5,9	2,2	0,1	25,3	<0,001
	Kontrola	7,2	5,1	6,2	0,8	21,7	

SDNN-standardna devijacija svih N-N intervala, SDANN-standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih N-N intervala, SDNN indeks-srednja vrednost svih standardnih devijacija N-N intervala računatih na segmentima u trajanju od 5 minuta, RMSSD-kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih N-N intervala, p50NN-procentualni udeo broja uzastopnih N-N intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju N-N intervala



Grafikon 4. SDNN, SDANN I SDNN index u posmatranoj populaciji

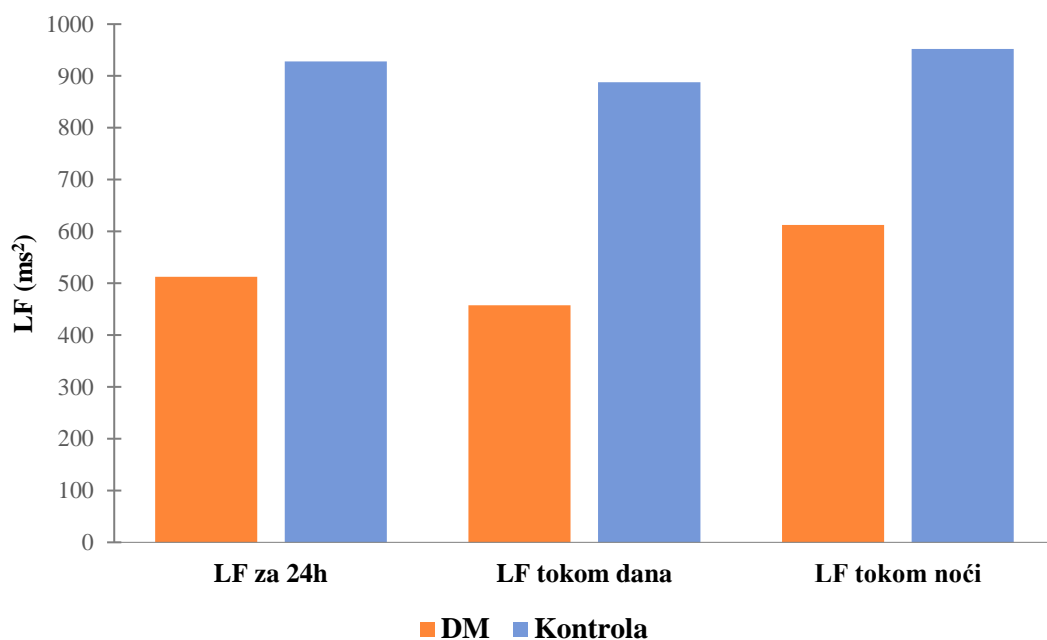
Slični rezultati su dobijeni i za parametre varijabilnosti srčane frekvencije u frekventnom domenu. Snaga spektra u niskofrekventnom (LF) i visokofrekventnom domenu

(HF) je značajno niža kod osoba sa dijabetesom tokom dana ($457 \pm 393 \text{ ms}^2$ vs. $888 \pm 515 \text{ ms}^2$, $p < 0,001$; $124 \pm 147 \text{ ms}^2$ vs. $226 \pm 254 \text{ ms}^2$, $p = 0,013$, redom) i tokom noći ($613 \pm 582 \text{ ms}^2$ vs. $952 \pm 634 \text{ ms}^2$, $p = 0,004$; $223 \pm 243 \text{ ms}^2$ vs. $358 \pm 308 \text{ ms}^2$, $p = 0,013$, redom). Uočena razlika se održava i tokom 24h (tabela 12 i grafikoni 5 i 6).

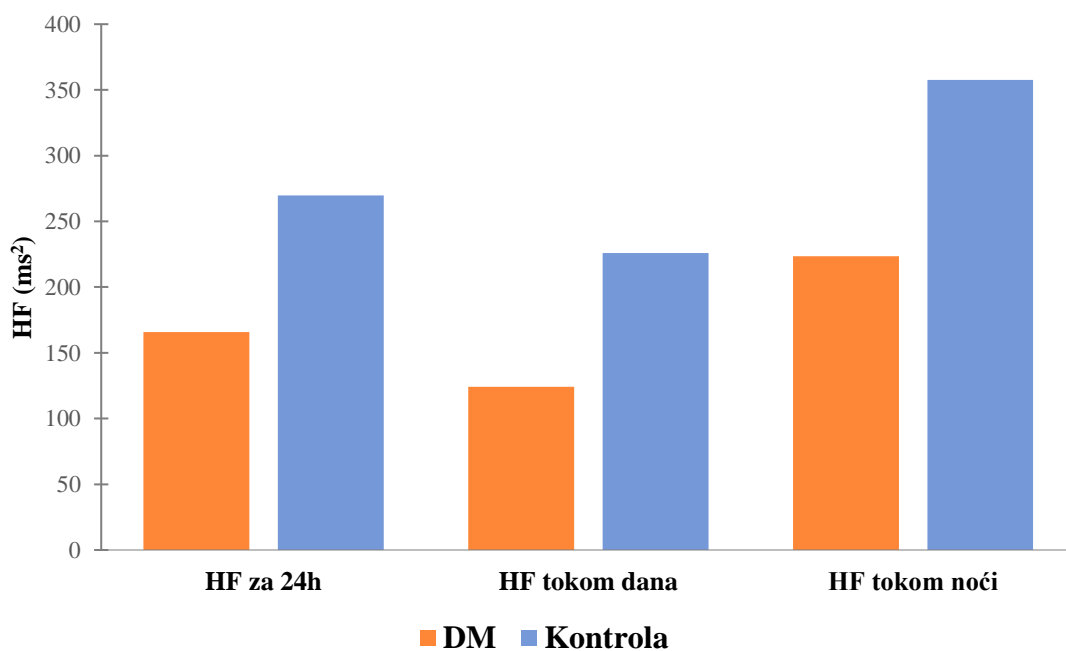
Tabela 12. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije u frekventnom domenu

Varijable	Grupe	\bar{x}	sd	med	min	max	p
LF za 24h (ms^2)	DM	512,2	400,5	414,0	116	1933	<0,001
	Kontrola	927,9	469,1	849	253	2510	
LF tokom dana (ms^2)	DM	457,2	393,4	320,0	97	2192	<0,001
	Kontrola	887,9	515,3	801,0	239	2765	
LF tokom noći (ms^2)	DM	612,6	581,8	370,0	43	2726	0,004
	Kontrola	952,2	633,8	834,5	149	2800	
HF za 24h (ms^2)	DM	165,9	161,8	97,0	18	680	0,001
	Kontrola	269,7	155,9	226,0	55	767	
HF tokom dana (ms^2)	DM	124,2	147,1	74,0	13	970	0,013
	Kontrola	225,9	254,4	161,0	38	1801	
HF tokom noći (ms^2)	DM	223,4	243,1	106,0	11	1075	0,013
	Kontrola	357,7	307,9	247,0	42	1859	
LF/HF za 24h (ms^2)	DM	6,2	3,3	5,7	1,02	13,3	0,351
	Kontrola	5,7	2,9	4,6	2,19	12,9	
LF/HF tokom dana (ms^2)	DM	7,2	3,5	6,5	0,82	14,1	0,772
	Kontrola	7,0	3,7	6,2	2,25	13,8	
LF/HF tokom noći (ms^2)	DM	5,0	3,3	4,9	1,04	13,2	0,114
	Kontrola	4,2	2,5	3,6	0,96	9,1	
TP za 24h (ms^2)	DM	1732,2	1102,3	1414,0	507	5806	<0,001
	Kontrola	2938,5	1255,0	2916,5	1116,0	7004,0	
TP tokom dana (ms^2)	DM	1598,0	1516,0	1210,0	304	9044	<0,001
	Kontrola	2745,6	1612,1	2327,0	977	8859	
TP tokom noći (ms^2)	DM	2148,3	1546,3	1556,0	269	7367	0,001
	Kontrola	3200,0	1679,1	2912,0	832	6825	

LF- snaga spektra niske frekvencije (*low-frequency domain* od 0.04 do 0.15 Hz), HF- snaga spektra visoke frekvencije (*high-frequency domain* od 0.15 do 0.40 Hz), TP-ukupna snaga spektra (total power)



Grafikon 5. LF za 24h, tokom dana i tokom noći u posmatranoj populaciji



Grafikon 6. HF za 24 h, tokom dana i tokom noći u posmatranoj populaciji

Ukupna snaga spektra (TP) je takođe statistički značajno niža kod dijabetičara tokom dana, tokom noći i za 24h. Zanimljivo je da se odnos LF/HF ne razlikuje između ispitivanih grupa (tabela 12).

4.3. Ehokardiografska analiza

Podaci dobijeni konvencionalnom transtorakalnom ehokardiografijom merenjem u M modu prikazani su u tabeli 13.

Tabela 13. Ehokardiografski parametri u posmatranoj populaciji (M mod)

Varijable	Grupe	\bar{x}	sd	med	min	max	p
LP (mm)	DM	35,6	4,5	37,0	24,0	44,0	0,265
	Kontrole	36,5	3,7	37,0	25,0	44,0	
LKEDD (mm)	DM	49,7	5,1	49,0	40,0	60,0	0,816
	Kontrole	49,5	4,6	49,3	40,0	58,0	
LKESD (mm)	DM	32,8	3,9	33,0	25,0	40,0	0,384
	Kontrole	32,1	3,9	32,0	26,0	46,0	
IVSd (mm)	DM	9,5	1,2	9,4	7,4	12,0	0,006
	Kontrole	8,9	1,1	9,0	6,5	11,3	
ZZd (mm)	DM	9,2	2,0	9,6	1,1	11,7	0,844
	Kontrole	9,1	1,2	9,0	6,0	13,0	
RDZ	DM	0,38	0,05	0,38	0,26	0,55	0,025
	Kontrole	0,36	0,05	0,36	0,27	0,48	
LVM index (g/m²)	DM	39,4	9,1	37,4	19,9	63,6	0,117
	Kontrole	36,8	8,0	35,1	20,9	62,6	
EF (%)	DM	62,4	5,0	62,0	51,0	75,0	0,008
	Kontrole	64,9	4,7	65,5	51,7	75,0	
FS (%)	DM	33,9	3,9	33,7	26,0	46,0	0,021
	Kontrole	35,6	3,8	35,9	26,4	43,7	

LP-leva pretkomora, LKEDD-endijastolna dimenzija leve komore, LKESD-endsistolna dimenzija leve komore, IVSd-debljina međukomorske pregrade, ZZd-debljina zadnjeg zida leve komore, RDZ-relativna debljina zida leve komore, LVM index-indeks mase leve komore, EF-ejekciona frakcija, FS-frakciono skraćjenje

Dimenzije leve komore, debljina zadnjeg zida i indeks mase leve komore se ne razlikuju između dve posmatrane grupe. Izmerena debljina međukomorskog septuma IVS u dijastoli kod dijabetičara je u granicama normale ali se ipak statistički razlikuje u odnosu na kontrolnu grupu ($9,5 \pm 12$ mm vs. $8,9 \pm 1,1$ mm, $p=0,006$). Sistolna funkcija leve komore procenjena ejakcionom frakcijom leve komore je očuvana kod dijabetičara ali se statistički značajno razlikuje od kontrolne grupe ($62,4 \pm 5\%$ vs. $64,9 \pm 4,7\%$, $p=0,008$) (tabela 13).

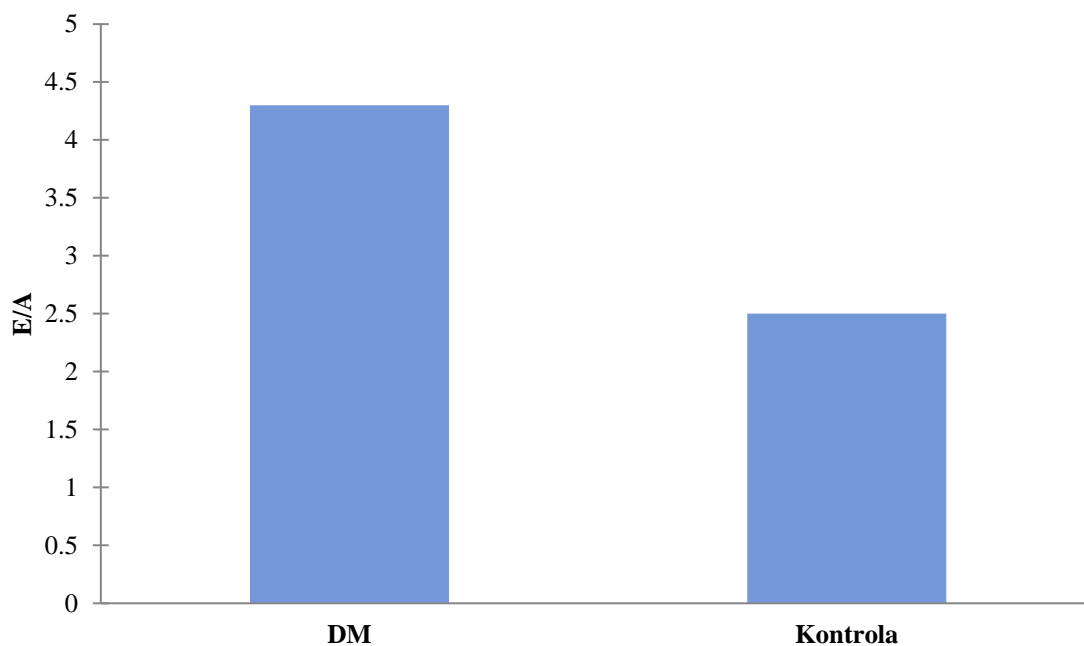
Ehokardiografska analiza u 2D modu i dopler parametri prikazani su tabeli 14. Dijastolna funkcija leve komore procenjena pulsним i tkivnim doplerom je poremećena kod ispitanika sa dijabetesom. Odnos E/A je značajno niži kod dijabetičara ($0,98 \pm 0,3$ vs. $1,18 \pm 0,33$, $p=0,002$) (tabela 14 i grafikon 7).

Takođe brzina pokreta septalnog (e'sept) i lateralnog (e'lat) segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli je značajno niža kod obolelih od dijabetesa ($0,07 \pm 0,02$ cm/s vs. $0,09 \pm 0,03$ cm/s, $p<0,001$; $0,09 \pm 0,03$ cm/s vs. $0,12 \pm 0,08$ cm/s, $p<0,001$, redom) što ukazuje na poremećenu dijastolnu funkciju kod dijabetičara (tabela 14 i grafikon 8). Vrednosti E/e'sept, E/e'lat, E/e' prosečno su statistički značajno više u obolelih od šećerne bolesti tipa 2 u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika što govori u prilog poremećene dijastolne funkcije i povećanom pritisku punjenja leve komore kod obolelih od dijabetesa (tabela 14 i grafikon 9). Jedan od parametara koji se koristio za procenu dijastolne funkcije bila je brzina trikuspidne regurgitacije koja je takođe statistički značajno veća kod dijabetičara u odnosu na zdrave ispitanike ($2,2 \pm 0,4$ m/s vs. $2,0 \pm 0,5$ m/s, $p= 0,013$). Zanimljivo je da nema statistički značajne razlike u deceleracijskom vremenu (DT) između ispitivanih grupa.

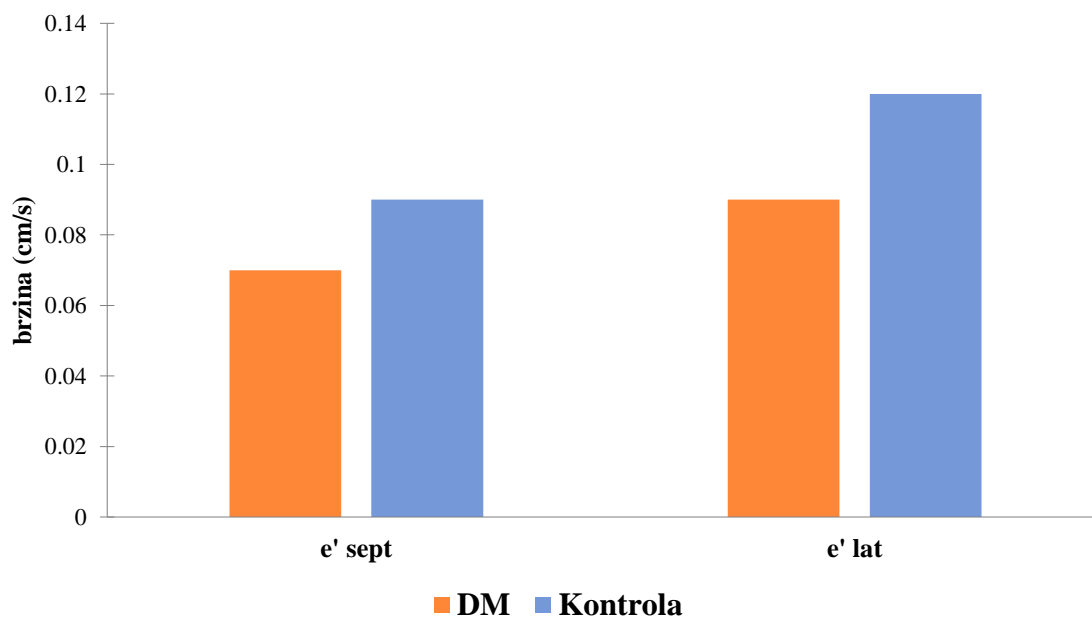
Tabela 14. Ehokardiografski parametri u posmatranoj populaciji (2D mod, pulsni i tkivni Doppler)

Varijable	Grupe	x; ⁻	sd	med	min	max	p
E (m/s)	DM	0,68	0,14	0,66	0,41	1,01	0,218
	Kontrola	0,72	0,20	0,72	0,30	1,21	
A (m/s)	DM	0,73	0,16	0,74	0,33	1,10	0,003
	Kontrola	0,64	0,15	0,64	0,34	1,07	
E/A	DM	0,98	0,30	0,88	0,54	1,91	0,002
	Kontrola	1,18	0,33	1,20	0,46	1,87	
DT (ms)	DM	211,0	43,7	213,0	104,0	296,0	0,990
	Kontrola	211,1	60,1	198,0	116,0	431,0	
e'sept (cm/s)	DM	0,07	0,02	0,06	0,04	0,11	<0,001
	Kontrola	0,09	0,03	0,09	0,04	0,19	
a'sept (cm/s)	DM	0,10	0,02	0,10	0,05	0,15	0,683
	Kontrola	0,11	0,07	0,10	0,06	0,14	
s sept (cm/s)	DM	0,07	0,02	0,07	0,04	0,15	0,059
	Kontrola	0,09	0,08	0,07	0,05	0,13	
e'lat (cm/s)	DM	0,09	0,03	0,09	0,05	0,16	<0,001
	Kontrola	0,12	0,08	0,11	0,07	0,19	
a'lat (cm/s)	DM	0,12	0,03	0,12	0,06	0,19	0,018
	Kontrola	0,10	0,03	0,10	0,06	0,17	
s lat (cm/s)	DM	0,09	0,02	0,08	0,05	0,13	0,043
	Kontrola	0,09	0,02	0,09	0,06	0,15	
E/e'sept	DM	10,4	3,0	10,2	6,1	18,8	<0,001
	Kontrola	8,4	2,8	8,3	3,8	16,0	
E/e'lat	DM	7,9	2,5	7,0	4,1	14,8	0,002
	Kontrola	6,5	1,9	6,2	1,4	13,4	
E/e' prosečno	DM	8,8	2,5	8,0	5,0	15,0	<0,001
	Kontrola	7,2	2,1	7,1	2,3	14,2	
IVLP (ml/m ²)	DM	37,4	7,3	37,0	23,0	55,0	<0,001
	Kontrola	30,7	7,1	30,5	18,0	55,0	
TR (m/s)	DM	2,2	0,4	2,1	1,6	2,9	0,013
	Kontrola	2,0	0,5	1,9	1,0	3,2	

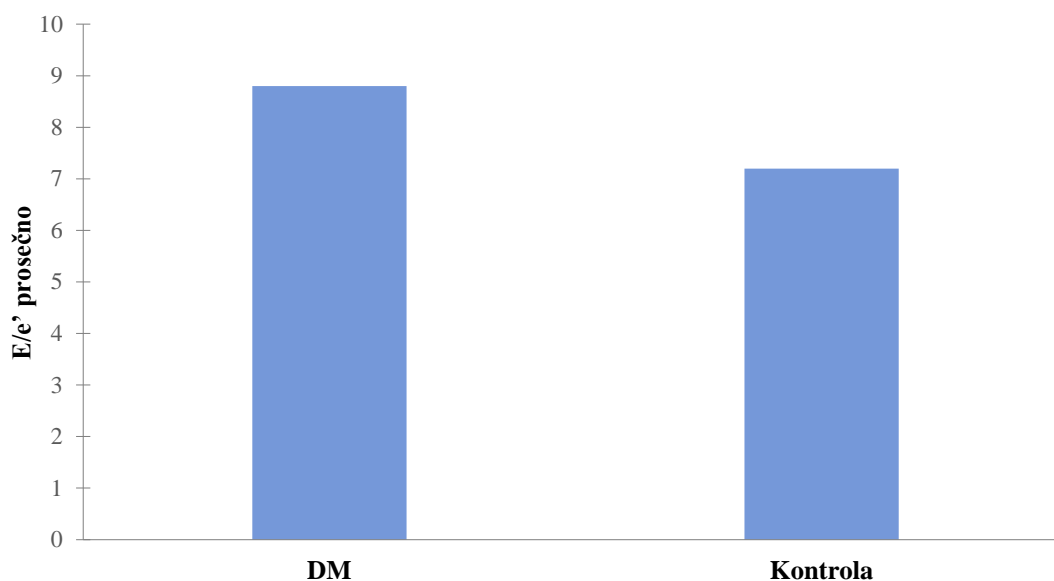
E-transmitralni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), A-transmitralni protok u kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), DT-deceleraciono vreme, e'sept-brzina pokreta septalnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), a'sept-brzina pokreta septalnog segmenta mitralnog prstena u kasnoj dijastoli (tkivni Doppler), s sept-brzina pokreta septalnog segmenta mitralnog prstena u sistoli, e'lat-brzina pokreta lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), a'lat-brzina pokreta lateralnog segmenta mitralnog prstena u kasnoj dijastoli (tkivni Doppler), s lat-brzina pokreta lateralnog segmenta mitralnog prstena u sistoli, e'prosečno-srednja vrednost brzine pokreta septalnog i lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), IVLP-indeksiran volumen leve pretkomore, TR-trikuspidna regurgitacija



Grafikon 7. Odnos ranog i kasnog transmitalnog protoka (E/A) u posmatranoj populaciji



Grafikon 8. Brzina pokreta septalnog (e'sept) i lateralnog (e'lat) segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli kod ispitanika



Grafikon 9. Odnos E/e' prosečno u ispitivanim grupama

Ispitanici su se takođe razlikovali i u indeksiranom volumenu leve pretkomore IVLP. Prosečna vrednost IVLP kod ispitanika sa dijabetesom iznosi $37,4 \pm 7,3$ ml/m², a kod zdravih ispitanika $30,7 \pm 7,1$ ml/m², što je statistički značajna razlika ($t=4,848$; $p<0,001$).

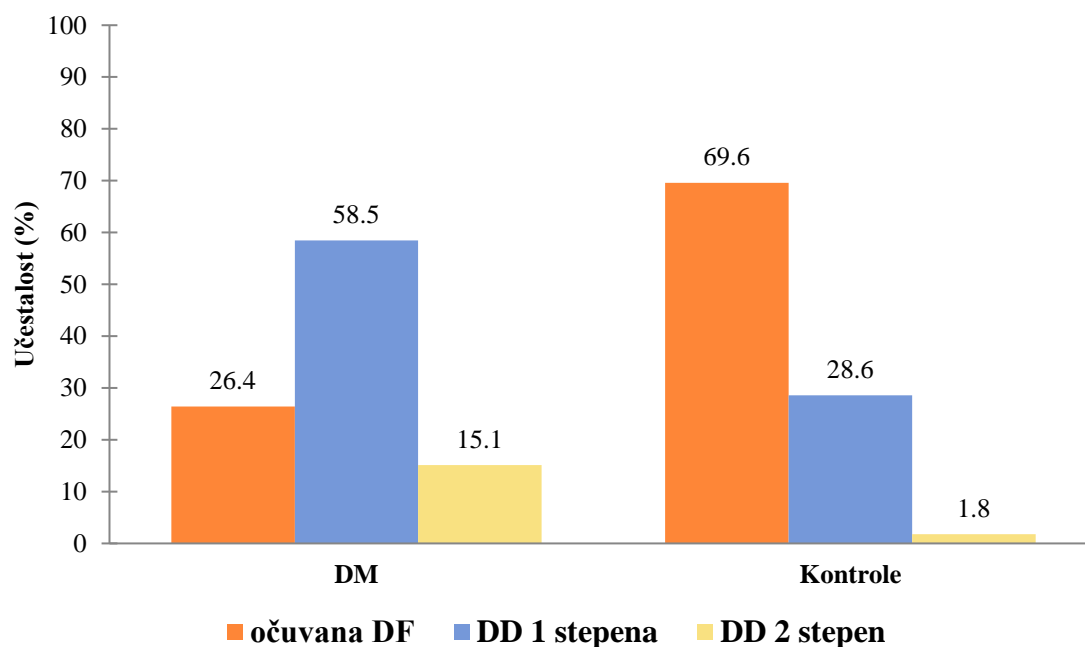
Ehokardiografskom analizom utvrđena je statistički značajno viša prisutnost dijastolne disfunkcije kod dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 15).

Tabela 15. Zastupljenost dijastolne disfunkcije u ispitivanim grupama

DD	DM		Kontrola	
	n	%	n	%
očuvana DF	14	26,4	39	69,6
DD 1. stepena	31	58,5	16	28,6
DD 2. stepena	8	15,1	1	1,8
Ukupno	53	100,0	56	100,0

DD –dijastolna disfunkcija, DF-dijastolna funkcija

Ispitanici sa dijabetesom najčešće su imali dijastolnu disfunkciju prvog stepena (58,5%), dok su ispitanici kontrolne grupe najčešće imali očuvanu dijastolnu funkciju (69,6%). Između ispitivanih grupa postoji statistički značajna razlika u stepenu dijastolne disfunkcije ($U=794,0$; $p<0,001$). Dijastolna disfunkcija prvog stepena (usporena relaksacija leve komore) je najviše prisutna u obe grupe kod dijabetičara 58,5% a kod zdravih ispitanika 16%. Poremećaji dijastolne funkcije drugog stepena (pseudonormalizacija) registrovani su kod 15,1% obolelih od dijabetesa i 1,8% kod zdravih ispitanika. Restriktivni poremećaji dijastolne funkcije leve komore nisu utvrđeni kod ispitanika (grafikon 10).



Grafikon 10. Zastupljenost dijastolne disfunkcije u ispitivanim grupama

4.4. Analiza parametara kardiopulmonalnog testa opterećenja

Vrednosti dobijene tokom kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem ukazuju na značajno snižen aerobni kapacitet dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu. Dijabetičari su ostvarili statistički značajno niže vrednosti vršne potrošnje kiseonika izražene u apsolutnim

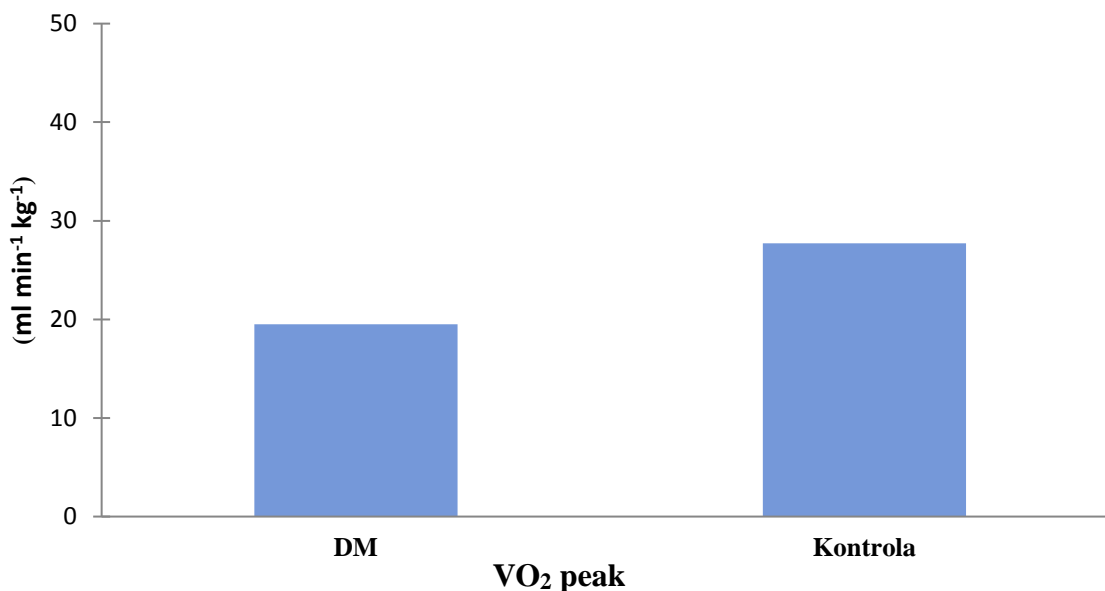
jedinicama ($1644 \pm 480 \text{ ml min}^{-1}$ vs. $2223 \pm 495 \text{ ml min}^{-1}$, $p < 0,001$). Takođe, prosečna vrednost VO_2 peak izražena u relativnim jedinicama ($\text{ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$) kod ispitanika sa dijabetesom iznosi $19,5 \pm 4,3 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, dok je kod ispitanika kontrolne grupe $27,7 \pm 3,9 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, što je statistički značajna razlika ($t=10,555$; $p < 0,001$). Dobijeni podaci su prikazani u tabeli 16 i grafikonu 11.

Tabela 16. Rezultati ergospirometrijskog testiranja u ispitivanim grupama

Varijable	Grupe	\bar{x}	sd	med	min	max	p
VO₂ peak (ml min^{-1})	DM	1644	479,8	1620	875	2640	<0,001
	Kontrolne	2223	494,6	2170	1240	3170	
VO₂ peak ($\text{ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$)	DM	19,5	4,3	20,2	8,5	28,8	<0,001
	Kontrolne	27,7	3,9	27,0	20,4	39,4	
AT VO₂ ($\text{ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$)	DM	14,4	3,4	14,0	8,1	25,9	<0,001
	Kontrolne	17,9	3,7	17,9	10,4	29,0	
RER peak	DM	1,2	0,1	1,2	1,0	1,3	0,073
	Kontrolne	1,1	0,1	1,1	1,0	1,3	
HR u miru (otkucaja/min)	DM	88,2	11,9	88,0	60,0	117,0	0,001
	Kontrolne	81,0	10,4	81,0	59,0	99,0	
HRR 1. minut (otkucaja/min)	DM	20,6	6,4	21,0	6,0	37,0	<0,001
	Kontrolne	26,6	6,5	25,0	18,0	42,0	

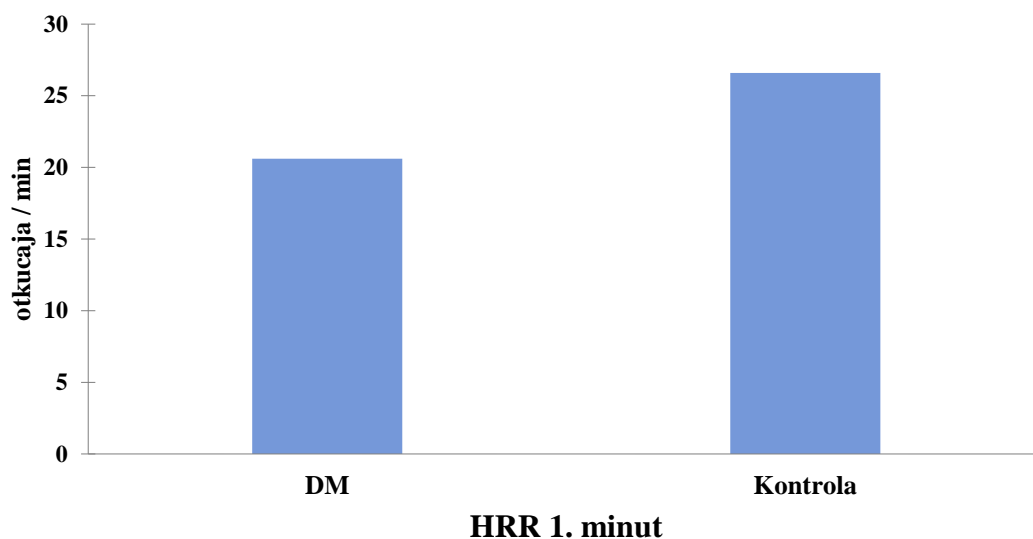
VO_2 peak-vršna potrošnja kiseonika, AT VO_2 -potrošnja kiseonika na anaerobnom pragu, RER peak-koeficijent respiratorne razmene gasova, HR-srčana frekvencija, HRR1.minut-razlika vrednosti srčane frekvencije odmah po završetku opterećenja i frekvencije registrovane nakon prvog minuta

Oboleli od šećerne bolesti tipa 2 ranije su dostizali anaerobni prag od kontrolne grupe zdravih ispitanika. Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u dostizanju anaerobnog praga izraženog u relativnim jedinicama potrošnje O_2 ($14,4 \pm 3,4 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ vs. $17,9 \pm 3,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, $p < 0,001$). Prosečna vrednost koeficijenta respiratorne razmene gasova (RER peak) kao objektivne mere zamora kod ispitanika sa dijabetesom iznosi $1,2 \pm 0,1$, dok je kod ispitanika kontrolne grupe $1,1 \pm 0,1$, što nije statistički značajna razlika ($t=1,813$; $p=0,073$) (tabela 16).



Grafikon 11. Vršna potrošnja kiseonika (VO₂ peak) izražena u relativnim jedinicama u ispitivanim grupama

Takođe, parametri koji reflektuju autonomnu funkciju srca kao što je srčana frekvencija u miru (HR) i srčana frekvencija u oporavku na kraju prvog minuta (HRR 1. minut) se takođe statistički značajno razlikuju u posmatranoj populaciji. Prosečna vrednost HR u miru kod ispitanika sa šećernom bolešću iznosi $88,2 \pm 11,9$ otkucaja/min, dok je kod ispitanika kontrolne grupe $81 \pm 10,4$ otkucaja/min, što je statistički značajna razlika ($t=3,197$; $p=0,002$). Prosečna vrednost HRR 1. minut kod ispitanika sa dijabetesom iznosi $20,6 \pm 6,4$ otkucaja/min, dok je kod ispitanika kontrolne grupe $26,6 \pm 6,5$ otkucaja/min, što je statistički značajna razlika ($t=3,847$; $p<0,001$). Dobijeni podaci su prikazani u tabeli 16 i grafikonu 15.



Grafikon 12. Razlika u srčanoj frekvenciji odmah po završetku opterećenja i frekvencije registrovane nakon prvog minuta oporavka u ispitivanim grupama

4.5. Korelacione analize

Analizom dobijenih rezultata utvrđena je značajna povezanost parametara dijastolne funkcije sa vrednostima jutarnje glikemije i glikoziliranog hemoglobina (HbA1c). Vrednost jutarnje glikemije je statistički značajno negativno korelirao sa odnosom E/A, e' sept, e' lat ($r=-0,360$, $p<0,001$; $r=-0,419$, $p <0,001$; $r=-0,257$, $p=0,007$, redom). Odnos E/e' prosečno, kao i indeksiran volumen leve pretkomore (IVLP) značajno statistički koreliraju sa vrednostima glikemije našte ($r=0,267$, $p=0,005$; $r=0,379$, $p<0,001$). Parametri dijastolne funkcije E/A, e' sept, e' lat statistički značajno negativno koreliraju sa procentom HbA1c ($r=-0,244$, $p=0,01$; $r=-0,399$, $p<0,001$; $r=-0,193$, $p=0,045$, redom). Glikozilirani hemoglobin je statistički značajno povezan sa E/e' prosečno i IVLP ($r=0,323$, $p=0,001$; $r=0,385$, $p<0,001$). Podaci vezani za postojanje korelacije različitih parametara dijastolne funkcije i vrednosti jutarnje glikemije, odnosno procenta glikoziliranog hemoglobina su predstavljeni u tabeli 17.

Tabela 17. Povezanost parametara dijastolne funkcije leve komore sa glikemijom i HbA1c u posmatranoj populaciji

		Glikemija (mmol/l)	HbA1c (%)
E/A	r	- 0,360	- 0,244
	p	<0,001	0,01
e' sept (cm/s)	r	- 0,419	- 0,399
	p	<0,001	<0,001
e' lat (cm/s)	r	- 0,257	- 0,193
	p	0,007	0,045
E/e' prosečno	r	0,267	0,323
	p	0,005	0,001
IVLP (ml/m²)	r	0,379	0,385
	p	<0,001	<0,001

E/A-odnos transmitralnog protoka u ranoj i kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), e' sept-brzina pokreta septalnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), e' lat –brzina pokreta lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), e' prosečno-srednja vrednost brzine pokreta septalnog i lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), IVLP- indeksiran volumen leve pretkomore, HgbA1c-glikozilirani hemoglobin

Parametri varijabilnosti srčane frekvencije u vremenskom domenu statistički značajno negativno koreliraju sa vrednostima jutarnje glikemije i glikoziliranog hemoglobina. Povezanost je prikazana u tabeli 18.

Tabela 18. Povezanost parametara vremenskog domena sa glikemijom naše i HbA1c

		Glikemija (mmol/l)	HbA1c (%)
SDNN (ms)	r	-0,389	-0,390
	p	<0,001	<0,001
SDANN (ms)	r	-0,336	-0,339
	p	<0,001	<0,001
SDNN index	r	-0,437	-0,453
	p	<0,001	<0,001

SDNN-standardna devijacija svih N-N intervala, SDANN-standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih N-N intervala, SDNN indeks-srednja vrednost svih standardnih devijacija N-N intervala računatih na segmentima u trajanju od 5 minuta, HgbA1c-glikozilirani hemoglobin

Vrednosti SDNN, SDANN i SDNN index su značajno povezani sa vrednostima jutarnje glikemije ($r=-0,389$, $p<0,001$; $r=-0,336$, $p<0,001$; $r=-0,437$, $p<0,001$, redom). Takođe, vrednosti parametara vremenskog domena statistički značajno negativno koreliraju i sa vrednostima HbA1c (tabela 18).

Mere varijabilnosti srčane frekvencije u frekventnom domenu, odnosno spektralne snage i njihova korelacija sa vrednostima jutarnje glikemije i glikoziliranog hemoglobina prikazana je u tabeli 19.

Tabela 19. Povezanost parametara frekventnog domena, jutarnje glikemije i HbA1c

		Glikemija (mmol/l)	HbA1c (%)
LF (ms²)	r	-0,442	-0,436
	p	<0,001	<0,001
HF (ms²)	r	-0,285	-0,247
	p	0,003	0,010
LF/HF	r	0,025	-0,041
	p	0,797	0,673
TP (ms²)	r	-0,458	-0,454
	p	<0,001	<0,001

LF- snaga spektra niske frekvencije (*low-frequency domain* od 0.04 do 0.15 Hz), HF- snaga spektra visoke frekvencije (*high-frequency domain* od 0.15 do 0.40 Hz), TP- ukupna snaga (*total power* od 0.01 do 0.40 Hz), HbA1c-glikozilirani hemoglobin

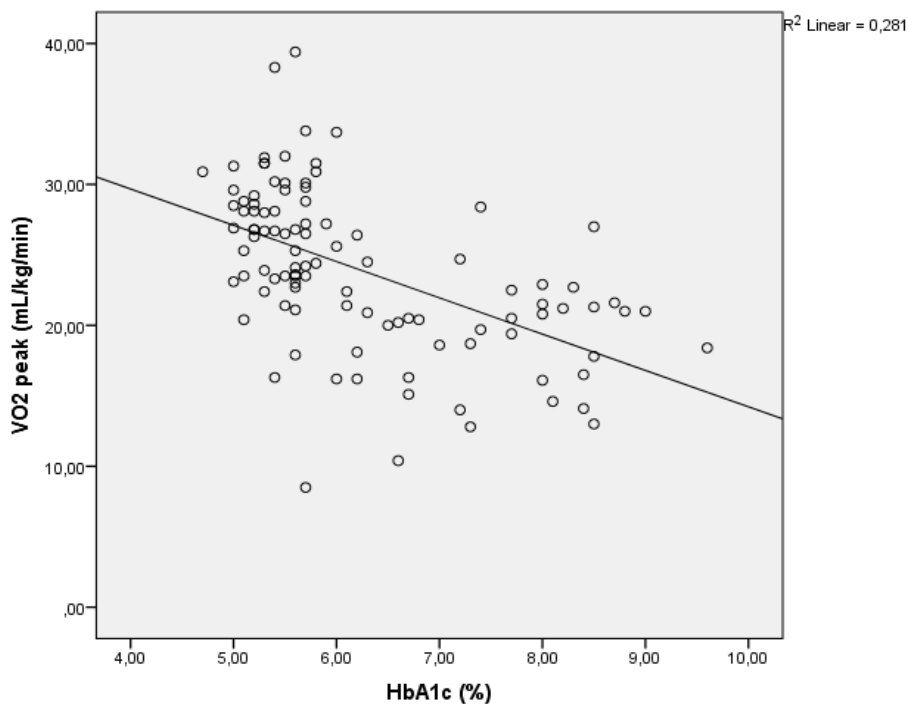
Parametri frekventnog domena LF, HF, TP statistički značajno negativno koreliraju sa vrednostima jutarnje glikemije ($r=-0,442$, $p<0,001$; $r=-0,285$, $p=0,003$; $r=-0,458$, $p<0,001$, redom). Takođe vrednosti LF, HF, TP statistički su značajno negativno povezane sa procentom glikoziliranog hemoglobina u posmatranoj populaciji ($r=-0,436$, $p<0,001$; $r=-0,247$, $p=0,010$; $r=-0,454$, $p<0,001$). Zanimljivo je da odnos spektralne snage niske i visoke frekvencije (LF/HF) nije u korelaciji sa jutarnjom glikemijom i HbA1c.

Analizom povezanosti podataka ergospirometrijskog testiranja sa vrednostima glikemije utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između VO₂ peak, HRR 1. minut sa glikemijom našte ($r=-0,502$, $p<0,001$; $r=-0,235$, $p=0,014$, redom). Vrednosti VO₂ peak i HRR 1. minut značajno su negativno povezani i sa procentom glikoziliranog hemoglobina ($r=-0,524$, $p<0,001$; $r=-0,282$, $p=0,008$, redom) (tabela 20 i grafikon 13).

Tabela 20. Povezanost VO₂ peak i HRR 1. minut sa jutarnjom glikemijom i HbA1c

		Glikemija (mmol/l)	HbA1c (%)
VO₂ peak (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	r	-0,502	-0,524
	p	<0,001	<0,001
HRR 1. minut (otkucaja/minut)	r	-0,235	-0,282
	p	0,014	0,003

VO₂ peak-vršna potrošnja kiseonika, HRR (heart rate recovery)-srčana frekvencija u oporavku.



Grafikon 13. Korelacija VO₂ peak i glikoziliranog hemoglobina

U tabeli 21 su prikazane korelacije između različitih parametara dijastolne funkcije leve komore i varijabilnosti srčane frekvence u vremenskom domenu. Parametri dijastolne funkcije (E/A, e' sept i e' lat) statistički su značajno povezani sa parametrima vremenskog domena SDNN, SDANN i SDNN index. Utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između E/e' prosečno sa prikazanim parametrima vremenskog domena ($r=-0,186$, $p=0,048$; $r=-0,209$, $p=0,030$; $r=-0,246$, $p=0,010$).

Tabela 21. Korelacija parametara dijastolne funkcije i vremenskog domena

		SDNN (ms)	SDANN (ms)	SDNN index
E/A	r	0,386	0,399	0,342
	p	<0,001	<0,001	<0,001
e' sept (cm/s)	r	0,275	0,310	0,281
	p	0,004	0,001	0,003
e' lat (cm/s)	r	0,205	0,224	0,177
	p	0,032	0,019	0,066
E/e' prosečno	r	-0,201	-0,209	-0,246
	p	0,048	0,030	0,010
IVLP (ml/m²)	r	-0,135	-0,138	-0,178
	p	0,162	0,153	0,065

E/A-odnos transmitralnog protoka u ranoj i kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), e'sept-brzina pokreta septalnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), e'lat –brzina pokreta lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), e' prosečno-srednja vrednost brzine pokreta septalnog i lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), IVLP- indeks volumena leve pretkomore, SDNN-standardna devijacija svih N-N intervala, SDANN-standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih N-N intervala, SDNN indeks-srednja vrednost svih standardnih devijacija N-N intervala računatih na segmentima u trajanju od 5 minuta

U tabeli 22 su prikazane korelacije između različitih parametara dijastolne funkcije i parametara varijabilnosti srčane frekvence u frekventnom domenu. Većina parametara dijastolne funkcije značajno je povezana sa LF, HF, TP. Odnos E/e' prosečno je značajno negativno povezano sa LF i TP ali nema značajne korelacije sa HF. Isto je sa indeksiranim volumenom leve pretkomore. Ono što je interesantno da odnos LF/HF ne korelira ni sa jednim prezentovanim parametrom dijastolne funkcije leve komore.

Tabela 22. Korelacija parametara dijastolne funkcije i frekventnog domena

		LF (ms)	HF (ms)	LF/HF	TP (ms)
E/A	r	0,363	0,352	-0,107	0,410
	p	<0,001	<0,001	0,270	<0,001
e' sept (cm/s)	r	0,346	0,323	-0,127	0,324
	p	<0,001	<0,001	0,188	<0,001
e' lat (cm/s)	r	0,231	0,277	-0,093	0,209
	p	0,016	0,004	0,338	0,029
E/e' prosečno	r	-0,274	-0,170	-0,140	-0,251
	p	0,004	0,077	0,147	0,008
IVLP (ml/m²)	r	-0,232	-0,085	-0,076	-0,208
	p	0,015	0,377	0,434	0,030

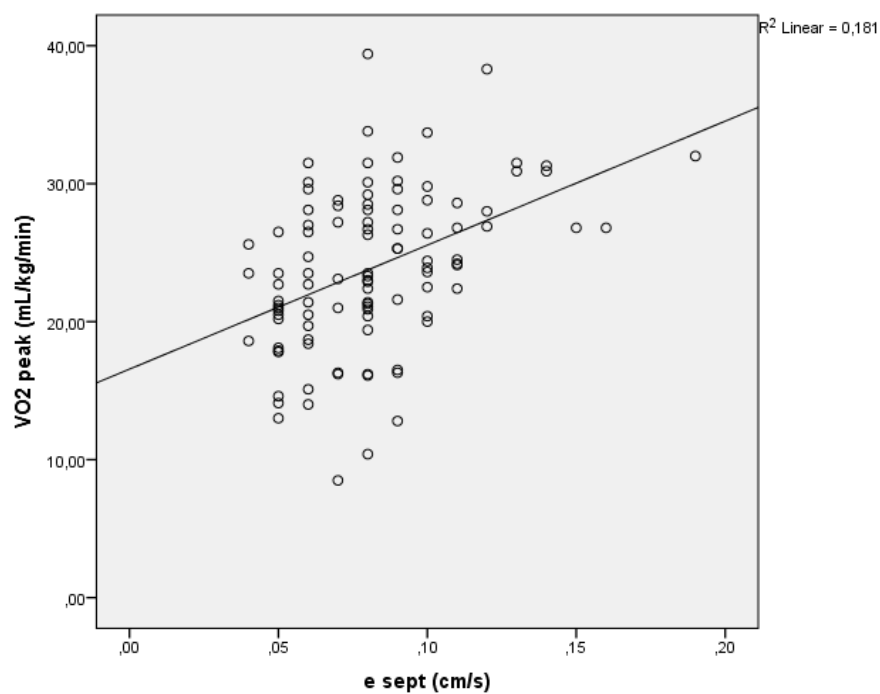
E/A-odnos transmitralnog protoka u ranoj i kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), e' sept-brzina pokreta septalnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), e' lat –brzina pokreta lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), e' prosečno-srednja vrednost brzine pokreta septalnog i lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), IVLP- indeks volumena leve pretkomore, LF- niskofrekventni domen (*low-frequency domain* od 0.04 do 0.15 Hz), HF- visokofrekventni domen (*high-frequency domain* od 0.15 do 0.40 Hz), TP- ukupna snaga (*total power* od 0.01 do 0.40 Hz), HbA1c-glikolizirani hemoglobin

Svi parametri dijastolne funkcije prikazani u tabeli 23. su značajno povezani sa najvišom dostignutom potrošnjom kiseonika VO₂ peak u ispitivanoj populaciji. Jedino odnos E/A ne korelira sa vršnom potrošnjom kiseonika VO₂ peak. Brzina pokreta septalnog e' sept i lateralnog e' lat segmenta mitralnog prstena su statistički značajno povezani sa VO₂ peak (r=0,388, p<0,001; r=0,283, p=0,003, redom). Odnos E/e' prosečno je značajno negativno povezan sa VO₂ peak (veći odnos manja potrošnja kiseonika). (tabela 23 i grafikoni 14 i 15).

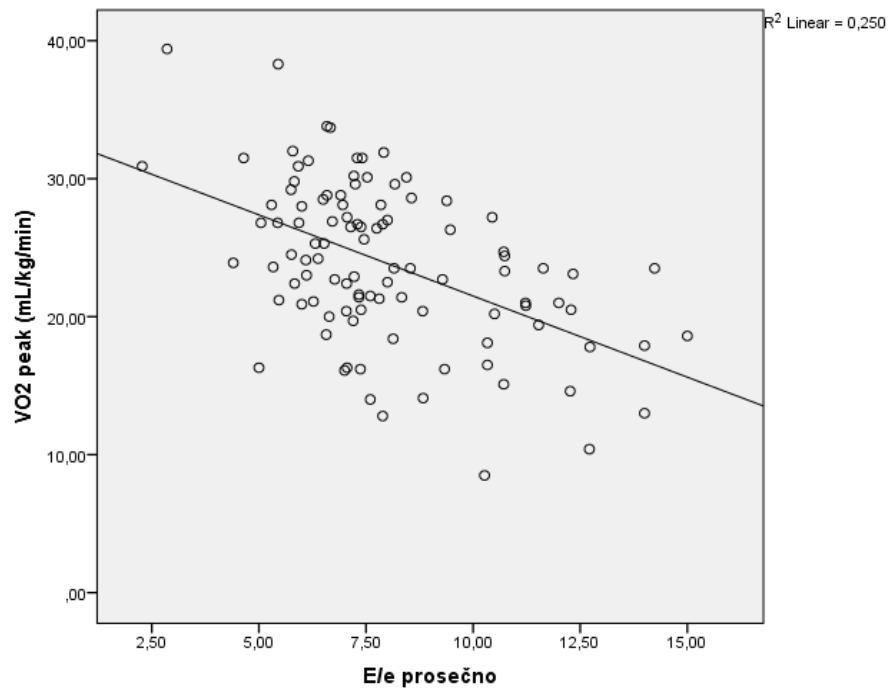
Tabela 23. Korelacija parametara dijastolne funkcije i vršne potrošnje kiseonika VO₂ peak

	VO ₂ peak (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	
	r	p
E/A	0,171	0,075
e' sept (cm/s)	0,388	<0,001
e' lat (cm/s)	0,283	0,003
E/e' prosečno	-0,469	<0,001
IVLP (mL/m ²)	-0,242	0,011

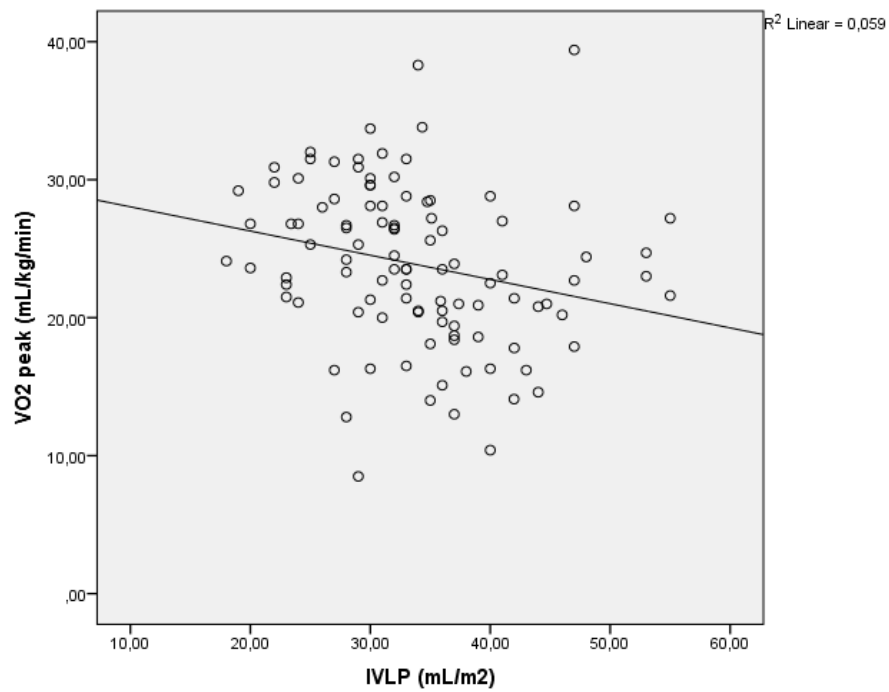
E/A-odnos transmitralnog protoka u ranoj i kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), e' sept-brzina pokreta septalnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), e' lat –brzina pokreta lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), e' prosečno-srednja vrednost brzine pokreta septalnog i lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), IVLP- indeks volumena leve pretkomore, VO₂ peak-vršna potrošnja kiseonika



Grafikon 14. Korelacija VO₂ peak i brzine pokreta septalnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli - e' sept



Grafikon 15. Korelacija između VO₂ peak i odnosa E/e' prosečno



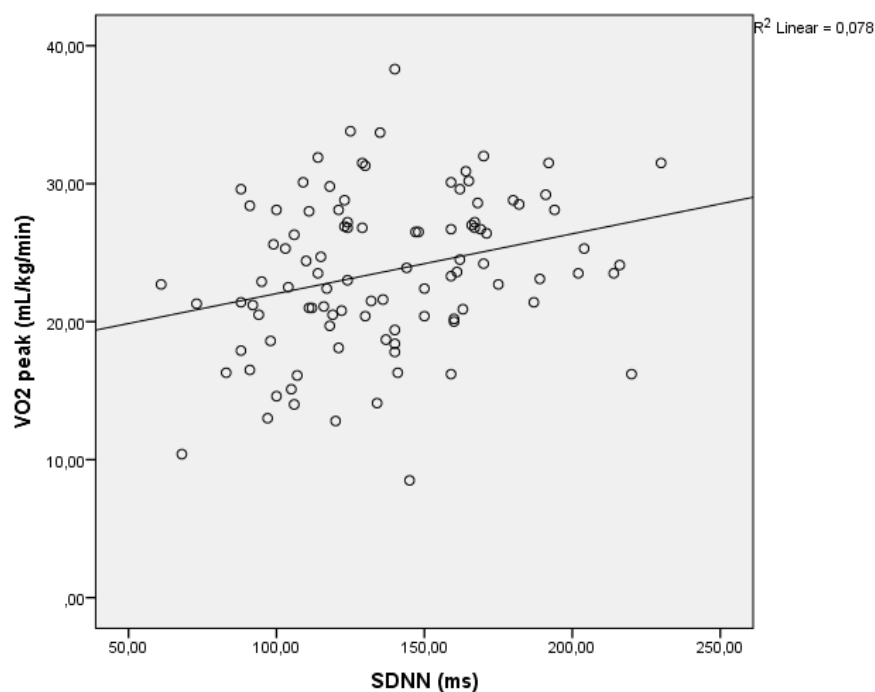
Grafikon 16. Korelacija između VO₂ peak i indeksiranog volumena leve pretkomore IVLP

Indeksiran volumen leve pretkomore (IVLP) je statistički značajno negativno povezan sa VO₂ peak, veći volumen leve pretkomore » manja potrošnja O₂ (r=-0,242, p=0,011) (grafikon 16). Svi parametri varijabilnosti srčane frekvence u vremenskom domenu (SDNN, SDANN i SDNN index) značajno su povezani sa VO₂ peak (r=0,275, p= 0,004; r=0,244, p= 0,011; r=0,440, p<0,001, redom) (tabela 24 i grafikon 16)

Tabela 24. Korelacija parametara vremenskog domena i vršne potrošnje kiseonika

	VO ₂ peak (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	
	r	p
SDNN	0,275	0.004
SDANN	0,244	0,011
SDNN index	0,440	<0,001

SDNN-standardna devijacija svih N-N intervala, SDANN-standardna devijacija trajanja svih prosečnih 5-minutnih N-N intervala, SDNN indeks-srednja vrednost svih standardnih devijacija N-N intervala računatih na segmentima u trajanju od 5 minuta



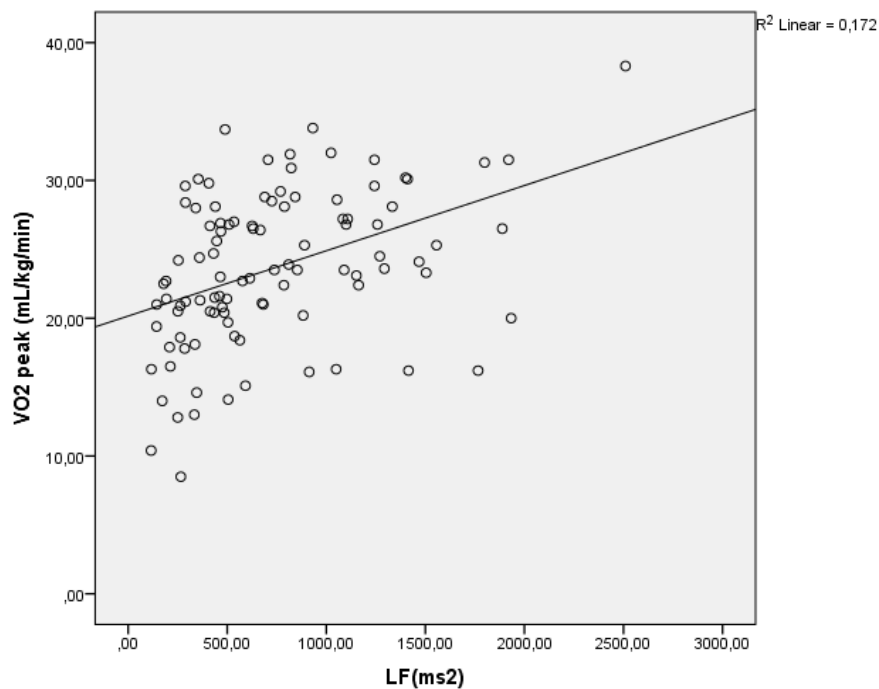
Grafikon 17. Korelacija između VO₂ peak i SDNN

Takođe i svi parametri frekventnog domena (LF, HF, TP), osim odnosa LF/HF statistički su značajno povezani sa potrošnjom kiseonika (tabela 25 i grafikoni 17 i 18)

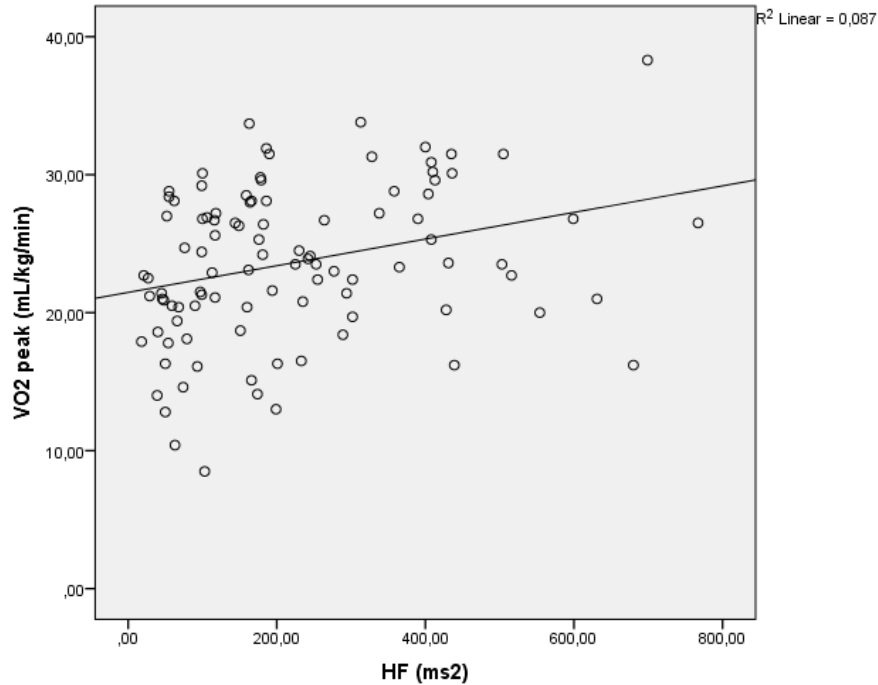
Tabela 25. Korelacija parametara frekventnog domena i VO₂ peak

	VO ₂ peak (ml/kg/min)	
	r	p
LF (ms ²)	0,416	<0,001
HF (ms ²)	0,290	0,002
LF/HF	0,036	0,712
TP (ms ²)	0,443	<0,001

LF- snaga spektra niske frekvencije, HF- snaga spektra visoke frekvencije, TP- ukupna snaga, VO₂ peak- vršna potrošnja kiseonika



Grafikon 18. Korelacija VO₂ peak i snage spektra niske frekvencije (LF)



Grafikon 19. Korelacija VO₂ peak i snage spektra visoke frekvence (HF)

Ehokardiografski parametri pomoću kojih smo procenili dijastolnu funkciju tkivnim doplerom e' sept i e' lat značajno koreliraju i sa srčanom frekvencijom u prvom minutu oporavka HRR 1. minut ($r=0,302$, $p=0,001$; $r=0,278$, $p=0,003$). Odnos E/e' prosečno je značajno negativno povezan sa HRR 1. minut.

Tabela 26. Korelacija parametara dijastolne funkcije i srčane frekvencije u oporavku

	HRR 1.minut	
	r	p
E/A	0,153	0,113
e' sept (cm/s)	0,302	0,001
e' lat (cm/s)	0,278	0,003
E/e' prosečno	-0,226	0,018
IVLP (ml/m²)	-0,133	0,166

E-transmitralni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), A-transmitralni protok u kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), e' brzina pokreta septalnog ili lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), IVLP-indeksiran volumen leve pretkomore, HRR 1. minut-srčana frekvenca u oporavku na kraju prvog minuta

5. DISKUSIJA

Dijabetes melitus tip 2 je često praćen kardiovaskularnom autonomnom neuropatijom [68]. Prevalenca kardiovaskularne autonomne neuropatije varira od 20 do 73% kod pacijenata sa šećernom bolešću [69]. Ovako velika raznolikost prevalencije srčane autonomne neuropatije se pripisuje različitim kriterijumima za postavljanje dijagnoze i značajnim razlikama u studijskim grupama u starosti ispitanika, trajanju dijabetesa i polu. I pored visoke prevalencije i značajne povezanosti sa kardiovaskularnim događajima, autonomna disfunkcija je zanemarena od strane kliničara i nedostaje specifičan tretman kako bi se sprečila ili usporila njena progresija. Ispoljavanje kardiovaskularne autonomne neuropatije nije ograničeno trajanjem ili vrstom dijabetesa, a smatra se da može nastati i pre manifestacije samog oboljenja [70]. Kardiovaskularna autonomna neuropatija može biti subklinička nekoliko godina sve dok oboleli od šećerne bolesti ne razvije tahikardiju u miru, intoleranciju napora, ortostatsku hipotenziju, srčanu disfunkciju i dijabetesnu kardiomiopatiju. Tokom subkliničke faze dijabetesa varijabilnost srčane frekvencije na koju utiče balans između parasimpatičkih i simpatičkih signala može pomoći u otkrivanju kardiovaskularne autonomne neuropatije pre nego što bolest postane simptomatska.

U našoj studiji autonomnu funkciju srca smo procenili praćenjem parametara varijabilnosti srčane frekvencije na 24 časovnom Holter EKG zapisu i srčane frekvencije u oporavku HRR (od engl. Heart Rate Recovery) na kraju prvog minuta odmora tokom izvođenja kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem. Istraživanje je pokazalo da ispitanici sa dijabetesom imaju značajno poremećen autonomni balans u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih i da kod obolelih od šećerne bolesti poremećaj autonomne funkcije prethodi razvoju kardiovaskularnih komplikacija.

Parametri varijabilnosti srčane frekvencije u vremenskom domenu: SDNN, SDANN, SDNN index, RMSSD kao i p50NN bili su značajno niži među ispitanicima sa dijabetesom. Ovi rezultati su u saglasnosti sa prethodno publikovanim studijama kod bolesnika sa šećernom bolešću tip 2 [71,72]. Redukcija u parametrima vremenskog domena varijabilnosti srčane frekvencije nosi ne samo negativnu prognostičku vrednost već je i prethodnik kliničkog ispoljavanja autonomne neuropatije [73]. U dijabetičara bez očigledne autonomne neuropatije smanjenje ukupne snage u niskofrekventnom (LF) i visokofrekventnom (HF) domenu tokom kontrolisanih uslova potvrđeno je i u ranijim studijama [74]. Naše istraživanje je pokazalo da su spektralne snage niske i visoke frekvencije (LF i HF) ali ne i njihov odnos (LF/HF) značajno niži kod osoba sa dijabetesom kao što su Kudat i sar. u svojim ispitivanjima dokazali [75]. U nekim studijama kad je posmatran odnos spektralne snage u nisko i visokofrekventnom domenu LF/HF ili kad je LF i HF analiziran u normalizovanim jedinicima, nije bilo razlike u poređenju sa grupom zdravih [11]. Spektar snage u oblasti visokih frekvencija (HF) prihvaćen je kao marker parasimpatičke aktivnosti, dok se LF/HF odnos koristi kao mera simpatovagalnog balansa. Prema tome, u ovoj grupi bolesnika je utvrđen dominantni poremećaj vagusne (parasimpatičke) komponente autonomnog nervnog sistema, što je takođe utvrđeno u prethodnim istraživanjima [44]. Sa daljim napredovanjem kardiovaskularne autonomne neuropatije sve komponente varijabilnosti srčane frekvencije su smanjene (kako za simpatikus tako i za paraimpatikus) a uporedo sa LF/HF odnosom [25]. U velikoj populacionoj Framingham studiji, urađenoj na 1919 bolesnika, varijabilnost srčane frekvencije, procenjena preko SDNN, LF, HF i LF/HF tokom dvočasovnog merenja, je takođe bila niža kod dijabetičara [76]. Freccero i sar. su zaključili da je ova izražena parasimpatička neuropatija kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 verovatno posledica oštećenja debelih mijelizovanih nervnih vlakana koja se odvija paralelno sa opsežnom degeneracijom malih nervnih vlakana autonomnog nervnog sistema [77]. Naši rezultati su takođe u skladu sa podatkom da autonomna neuropatija kod ovih bolesnika prvo zahvata parasimpatička a tek kasnije simpatička vlakna.

Kardiovaskularna autonomna neuropatija je ozbiljna komplikacija tip 2 dijabetesa koja petostruko povećava rizik od mortaliteta u ovoj grupi bolesnika [78,79]. Obzirom da je smanjenje varijabilnosti srčane frekvencije povezano sa povećanjem ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta možemo da pretpostavimo i da bolesnici sa dijabetesom koji imaju nisku varijabilnost srčane frekvencije najverovatnije imaju povećan rizik [80,81]. Određivanje varijabilnosti srčane frekvencije je zahtevna ali neinvazivna metoda. Glavni praktičan problem njene eventualne šire primene u kliničkoj praksi je taj što još uvek nisu publikovane referentne vrednosti za ove parametre. Takođe je malo poznato da li je snižena varijabilnost srčane frekvencije kod dijabetičara faktor rizika na koji je moguće uticati i da li se promenom životnih navika i uvođenjem programa fizičke aktivnosti može menjati. Pored toga, još uvek nije poznato tačno vreme nastanka autonomne disfunkcije, kao ni koliko vremena od zahvatanja parasimpatičnog dela autonomnog nervnog sistema je potrebno da prođe da bi došlo do promena i na simpatičkom delu. Schonauer i sar. su pokazali da posle oko 5 godina latentnog perioda, dolazi i do ubrzanog oštećenja i simpatičkih nervnih vlakana što rezultuje sporom regresijom tahikardije [82]. U svakom slučaju, mišljenja smo da bi određivanje varijabilnosti srčane frekvence trebalo uvesti u redovni skrining bolesnika sa dijabetesom i obaviti ga što ranije ali i u određenom periodu tokom lečenja i praćenja ovih bolesnika.

Naša studija je takođe pokazala da većina parametara varijabilnosti srčane frekvencije u vremenskom domenu SDNN, SDANN i SDNN indeks, kao i dobijenih vrednosti u frekventnom domenu (uključujući i ukupnu snagu, TP) su u značajnoj negativnoj korelaciji sa nivoom glikemije i HbA1c. Ovi rezultati govore u prilog tome da je nepovoljna kontrola glikemije povezana sa izraženijom disfunkcijom autonomnog nervnog sistema. Ovo zapažanje je u skladu sa studijom Schonauer i sar. koji ukazuju da je optimalni metabolizam trenutno jedini efektivni metod lečenja za kardiovaskularnu autonomnu neuropatiju [82]. Hronična hiperglikemija se pokazala kao glavni pokazatelj rane autonomne disfunkcije kod mlađih bolesnika sa dijabetesom, a povećanje vrednosti glikoziliranog hemoglobina za 1% tokom šestogodišnjeg praćenja dovelo je do smanjenja vrednosti SDNN za 5%, nezavisno od ostalih tradicionalnih rizičnih faktora za kardiovaskularne bolesti [83]. Kod bolesnika sa

dijabetesom, snižena varijabilnost srčane frekvencije je bila u vezi i sa stepenom aterogeneze, odnosno zadebljanjem intima medija kompleksa [72]. Intezivna kontrola glikemije usporila je progresiju i modifikovala simptome kardiovaskularne autonomne neuropatije. Anselmino i sar. su potvrdili da oštećenje srčanih autonomnih nerava se smanjuje sa smanjenjem HbA1c sa 9,5% na 8,4% [84].

Srčana frekvenca u oporavku posle fizičkog opterećenja (HRR) se smatra novim indeksom autonomne disfunkcije povezane sa kardiovaskularnim bolestima. Poslednjih godina, srčana frekvencija na kraju prvog minuta opravka (HRR1.minut) se široko koristi za procenu kardiovaskularnog autonomnog balansa. To je novi indeks klinički značajan u proceni srčanog autonomnog sistema, naročito parasimpatičke funkcije. Snižena HRR se pokazala kao nezavisni prediktor iznenadne srčane smrti i ukupnog mortaliteta pacijenata sa srčanim oboljenjima (ishemijskom bolešću, disfunkcijom leve komore, srčanom insuficijencijom, nakon revaskularizacije miokarda) ali i kod zdravih osoba [65,66,85,86]. Na primer, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, HRR se pokazala kao bolji prediktor iznenadne srčane smrti i ukupnog mortaliteta nego maksimalna potrošnja kiseonika (VO_2 max), koja je dugo važila za zlatni standard u prognozi kod ove grupe pacijenata. Studije su pokazale da kinetika srčane frekvencije u oporavku opada sa godinama, da je niža kod žena, fizički neaktivnih osoba a niske vrednosti su udružene i sa hipertenzijom, depresijom, gojaznošću, hiperlipoproteinemijom, metaboličkim sindromom i dijabetesom [87,88].

U našoj studiji vrednost apsolutne razlike srčane frekvencije odmah po završetku opterećenja i frekvencije registrovane nakon prve minute (HRR1.minut) bila je značajno snižena kod dijabetičara. Takođe smo dokazali negativnu povezanost HRR1.minut i nivoa glikemije kao i glikoliziranog hemoglobina. Hillis i sar. su takođe potvrdili da je slabije sniženje srčane frekvencije u oporavku povezano sa povišenom glikemijom [89]. Panzer i sar. su dokazali da je abnormalni HRR (heart rate recovery) prisutan kod 42% pacijenata sa intolerancijom glukoze i 50% kod obolelih od dijabetesa [64]. Liu i sar. pokazali su snažnu povezanost između povišene vrednosti glukoze, srčane frekvence u miru, maksimalne srčane frekvencije i abnormalnog HRR kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 [90]. Abnormalni HRR se smatra snažnim prediktorom pogoršanja kardiovaskularne bolesti i ukupne smrtnosti,

nezavisno od drugih faktora rizika. Međutim i dalje su nejasni faktori rizika i strategije za poboljšanje kardiovaskularne autonomne neuropatije kod pacijenata sa dijabetesom. Nekoliko studija je potvrdilo da je nedovoljno smanjenje srčane frekvencije u oporavku povezano sa srčanom frekvencom u miru [63,89,90].

Dijabetes melitus je sistemsko oboljenje koje ne zahvata samo krvne sudove već i srčani mišić i može da dovede do dijabetesne kardiomiopatije [91]. Prema definiciji, dijabetesnu kardiomiopatiju karakteriše poremećaj dijastolne funkcije leve komore u odsustvu koronarne ishemijske bolesti, hipertenzije i drugih oboljenja srca. U patogenezi ovog oboljenja, hiperglikemija i insulinska rezistencija igraju ključnu ulogu, čiji je doprinos potvrđen i u eksperimentalnom modelu [92]. Dijabetesna kardiomiopatija se manifestuje promenama u srčanom mišiću i posledičnom dijastolnom disfunkcijom, povećanim preloadom i povećanim pritiscima punjenja leve komore. Dijastolna disfunkcija leve komore je udružena sa lošom prognozom i može da progredira u sistolnu disfunkciju [82,93]. U našoj studiji ehokardiografska analiza je pokazala da je sistolna funkcija leve komore (procenjena ejectionom frakcijom) iako očuvana u obe grupe, značajno niža kod bolesnika sa tip 2 dijabetesom. Iako je debljina septuma i relativna debljina zida značajno viša kod dijabetičara, u indeksu mase leve komore nije bilo razlike. Brojne studije su prijavile visoku prevalencu predkliničke dijastolne disfunkcije kod osoba sa šećernom bolešću [94]. Dijabetes je jedan od glavnih faktora rizika za dijastolnu srčanu insuficijenciju. Postoje dokazi da oštećenje miokarda kod dijabetičara zahvata prvo dijastolnu a potom sistolnu funkciju. Patogeneza ove disfunkcije leve komore kod pacijenta sa dijabetesom nije dovoljno shvaćena. Predloženo je da se dijabetesna kardiomiopatija prihvati kao nezavisna kardiovaskularna bolest, a mnogi osnovni mehanizmi koji uključuju mikrovaskularno oboljenje, autonomnu disfunkciju, metabolički poremećaj i intersticijsku fibrozu su označeni kao etiološki faktori [95].

Dijastolna disfunkcija leve komore predstavlja prvu fazu dijabetesne kardiomiopatije koja prethodi promenama sistolne funkcije čime se pojačava važnost rane procene ventrikularne funkcije kod osoba sa dijabetesom [96]. Dijastolne abnormalnosti su prisutne u dijabetičara čak i u odsustvu dijabetesnih komplikacija kardiovaskularnog sistema [97]. Obzirom na to da dijastolna disfunkcija kod pacijenata sa dijabetesom reflektuje najraniju

fazu u prirodnoj istoriji dijabetičke kardiomiopatije njeno blagovremeno prepoznavanje može pomoći da se izbegne ili odloži početak srčane slabosti [98]. Patil i sar. u svojoj studiji pokazali su da je procenat dijastolne disfunkcije kod asimptomatskih dijabetičara 54,33% [99]. Trajanje dijabetesa obolelih koji su uključeni u ovo ispitivanje bilo je duže od 5 godina. Patil i sar. su godinu dana kasnije dokazali prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore kod 64% obolelih od šećerne bolesti [97]. Odsustvo slučajeva sa sistolnom disfunkcijom pokazuje da je dijastolna disfunkcija leve komore najraniji marker dijabetesne kardiomiopatije. Holzman i sar. dokazali su u populaciji srednjih godina bez prethodno dijagnostikovane šećerne bolesti povezanost između koncentracije glukoze u plazmi, HbA1c i dijastolne disfunkcije [100]. Shresta i sar. iznose podatke da u 100 asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom tip 2, dijastolna disfunkcija leve komore je pronađena kod 71 bolesnika (60 obolelih su imali usporenu relaksaciju i 11 pseudonormalizaciju) [101]. Habek i sar. su u svom istraživanju dokazali dijastolnu disfunkciju leve komore kod 79% ispitanika sa dijabetesom tipa 2. Od ukupnog broja obolelih 52% je imalo usporenu relaksaciju, 26% pseudonormalizaciju i 1% restriktivni poremećaj [102]. Studije su pokazale da većina dijabetičara ima dijastolnu disfunkciju [7,92] što je potvrđeno i našim rezultatima. U našoj studiji 74 % dijabetičara (39/53) je imalo dijastolnu disfunkciju. Prosečno trajanje tip 2 dijabetesa iznosilo je 6 godina. U istraživanju Noh i sar. poređenjem dve grupe dijabetičara bez hipertenzije i koronarne bolesti sa prosečnim trajanjem 10 i 5 godina utvrdili su povezanost dijastolne disfunkcije leve komore i trajanja dijabetesa [103]. From i sar. su pronašli da je dijastolna disfunkcija u obolelih od tip 2 dijabetesa nezavisno povezana sa periodom od najmanje četiri godine trajanja dijabetesa [95]. Odnos E/A je bio značajno niži kod dijabetičara kao i parametri dijastolne funkcije procenjeni na osnovu brzine pokreta septalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa u ranoj dijastoli. Odnos brzine transmitralnog protoka u ranoj dijastoli i srednja vrednost brzine pokreta septalnog i lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli E/e' prosečno bio je značajno veći kod obolelih od šećerne bolesti. Sve ovo svedoči o poremećenoj dijastolnoj funkciji leve komore kod bolesnika sa dijabetesom. Slične rezultate dobili su Stahrenberg i sar. koji su gradirali težinu dijastolne disfunkcije kod pacijenata sa predijabetesom, dijabetesom tip 1 i tip 2 u odnosu na zdrave ispitanike [92]. Za procenu dijastolne disfunkcije bolje je da se

kombinuju klasična ehokardiografija i dopler parametri zajedno. Prema istraživanjima Masugata i sar. dijastolna disfunkcija bez sistolne disfunkcije najviše je povezana sa starenjem i trajanjem šećerne bolesti [104]. Capra i sar. su dokazali da oboleli od dijabetesa tip 2 i hipertenzijom pokazuju više promena na srcu procenjenih ehokardiografijom [105].

Danas je predloženo nekoliko mehanizama koji bi objasnili odnos dijastolne disfunkcije i metabolizma glukoze. Smatra se da do povećanja miokardne mase dolazi zbog uloge hiperinsulinemije da stimuliše rast kao i zbog razvoja insulinske rezistencije [106]. Pored toga, hiperinsulinemija dovodi do aktivacije simpatikusa koji štetno utiče na srčani mišić. Takođe, insulinska rezistencija se pokazala kao značajan nezavisni prediktor razvoja srčane slabosti, bez obzira na postojanje dijabetesa. Suptilne promene u miokardu i blaga dijastolna disfunkcija, utvrđene su već kod pacijenata sa predijabetesom [92] što takođe govori u prilog doprinosu smanjene senzitivnosti na insulin i hiperinsulinemiji koji prethode razvoju šećerne bolesti tip 2.

U našoj studiji, vrednosti jutarnje glikemije i HbA1c su korelirali sa svim parametrima dijastolne funkcije (E/A, e' sept, e' lat, E/e' prosečno). Smatra se da hiperglikemija dovodi do poremećaja u preuzimanju kalcijuma u miokardu kao i promenama u ekstracelularnom matriksu i posledičnog povećanja krutosti komora i smanjene relaksacije [7]. Stahrenberg i sar. su takođe utvrdili povezanost HbA1c i dijastolne funkcije leve komore [92]. Sugerisano je da bi vrednost glikoziliranog hemoglobina trebalo koristiti kao primarni parametar pri dijagnostikovanju i praćenju dijabetesa jer se pokazao kao stabilniji i precizniji indikator nivoa glikemije i dugoročne kontrole glikemije (International Expert Committee) [107]. Ranija istraživanja su pokazala da povećanje HbA1c za samo 1% povećavaju rizik od razvoja srčane slabosti za čak 8-32% [4,108,109]. Nivo glikemije je u prethodnim studijama bio značajan nezavisni prediktor hospitalizacije od kongestivne srčane slabosti kod pacijenata sa povišenim kardiovaskularnim rizikom [105].

Dijastolnu disfunkciju i kardiovaskularnu autonomnu neuropatiju treba shvatiti kao predkliničke manifestacije dijabetesne kardiomiopatije i uvek ih treba tražiti zajedno

[110,111]. Promene u varijabilnosti srčane frekvencije i dijastolnoj funkciji trebalo bi pratiti u ranim stadijumima šećerne bolesti, čak i kod asimptomatskih pacijenta sa trajanjem dijabetes melitusa dužim od 5 godina [75,82]. Sa druge strane, prirodni tok kardiovaskularne autonomne neuropatije je još predmet proučavanja, jer ona može biti detekovana već u vreme postavljanja dijagnoze dijabetesa u mnogim slučajevima. Zbog ove činjenice imamo razlog više da koristimo 24h Holter EKG monitoring za osnovne pretrage kao i ehokardiografski pregled kod svih pacijenata sa dijabetesom.

Dinh i sar. u svojoj studiji su došli do zaključka da oboleli od dijabetesa tip 2 koji su razvili kardiovaskularnu autonomnu neuropatiju imaju signifikantno redukovanu brzinu pokreta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (e') u poređenju sa dijabetičarima bez autonomne disfunkcije srca [112]. Značajna povezanost je opisana i između odnosa E/A i autonomne neuropatije. Poanta i sar. su u svojoj studiji pronašli da su LF i HF signifikantno niži kod dijabetičara sa oštećenom relaksacijom leve komore ali je značajna povezanost nađena samo između HF i E/A odnosa i to je bilo u skladu sa drugim studijama koje su pokazale pozitivnu korelaciju između smanjenja vagalne aktivnosti i dijastolne disfunkcije [110]. Povezanost kardiovaskularne autonomne neuropatije sa dijastolnom disfunkcijom leve komore je dobro dokumentovano [102,113,114]. Habek i sar., dokumentuju da u dijabetičara sa dijastolnom disfunkcijom leve komore drugog stepena sniženje varijabilnosti srčane frekvence je prisutno kod 83% a samo 7% kod obolelih sa dijastolnom disfunkcijom prvog stepena i zaključuju da je progresija dijastolne disfunkcije povezana sa signifikantnim povećanjem prevalencije sniženja varijabilnosti srčane frekvence [102]. Sacre i sar. otkrivaju da markeri autonomne disfunkcije srca imaju nezavisnu povezanost sa restrikcijom brzine pokreta mitralnog prstena merenog tkivnim doplerom, a dijastolna oštećenja koja su centralna za autonomnu kardiomiopatiju se povezuju sa srčanom simpatičkom denervacijom [111].

Dijabetes melitus tip 2 udružen je sa smanjenim aerobnim kapacitetom što je potvrđeno i u ranijim studijama [115-120]. Treba napomenuti da u većini studija koje su dokazale redukciju vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak) kod pacijenata sa dijabetesom, različite varijable su doprinosile smanjenju pika VO_2 , kao što je loša kontrola glikemije (Vanninen i sar., 1992; Demir i sar., 2001; Fang i sar., 2005) [116,121,122], prisustvo dijastolne

disfunkcije leve komore (Poirier i sar., 2000; Poanta i sar., 2011) [8,123], smanjena varijabilnost srčane frekvence (Erdogan i sar., 2011, Poanta i sar., 2011) [123,124], oslabljeni kapacitet difuzije pluća (Kitahara i sar., 2010) [125], prisustvo komorbiditeta povezanih sa dijabetesom tipa 2 (Estacio et al., 1998) [126]. Rezultati naše studije pokazali su značajno smanjenje aerobne sposobnosti procenjene preko vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak). Kardiorespiratorna sposobnost je snižena čak i kod pacijenata sa kraćim trajanjem bolesti koji nisu imali očigledne dijabetičke komplikacije ili evidentno kardiovaskularno oboljenje. Aerobna sposobnost procenjena preko VO_2 peak smanjena je za 12-15% u poređenju sa zdravim ispitanicima sličnog uzrasta [127]. Od posebnog značaja za dijabetes je dosledno zapažanje da pacijenti i sa tipom 1 dijabetesa i sa tipom 2 imaju smanjen funkcionalni kapacitet meren sa pikom VO_2 u poređenju sa sličnim gojaznim i sedentarnim subjektima [128,129]. Fang i sar. su zapazili korelaciju aerobnih sposobnosti povezanih sa lošom glikemijskom kontrolom, subkliničkom disfunkcijom leve komore i poremećajem varijabilnosti srčane frekvencije [116]. Smanjen funkcionalni kapacitet kod gojaznih i gojaznih dijabetičara povezan je sa starijim uzrastom, povećanim obimom struka i indeksom telesne mase (BMI), dužim trajanjem dijabetesa, povećanjem HbA1c, istorijom kardiovaskularne bolesti, metaboličkim sindromom [130]. Predloženi su mnogi mogući mehanizmi za srčanu disfunkciju kod nekomplikovane šećerne bolesti, uključujući poremećeni transport kalcijuma i jona, izmenjen metabolizam glukoze i lipida, mitohondrijalnu disfunkciju, smanjenu perfuziju i aktivaciju renin-angiotenzin-sistema. Nije jasno koja od ovih abnormalnosti je reverzibilna i koliki je njihov doprinos ograničenjima u funkcionalnim kapacitetima. Brassard i sar., su pokazali poboljšanje dijastolne disfunkcije nakon tri meseca programiranog vežbanja [131]. Skeletni mišić je kvantitativno najvažnije tkivo uključeno u održavanje homeostaze glukoze i predstavlja glavno mesto insulinske rezistencije u pacijenata sa dijabetesom tip 2 [64]. Karakterizacija fizioloških parametara koji predviđaju smanjenje aerobne sposobnosti kod dijabetesa otkrili su značajnu korelaciju sa insulinskom rezistencijom, endotelnom disfunkcijom, smanjenom perfuzijom srčanog mišića, dijastolnom disfunkcijom, usporenom oksigenacijom mišića. Endotelna disfunkcija, posredovana azot monoksidom dosledno korelira sa defektom u aerobnom kapacitetu. Tačni patofiziološki mehanizmi su i dalje nejasni. U većini studija koje su dokazale smanjeni

aerobni kapacitet nekoliko važnih parametara dovelo je smanjena VO_2 max kao što je loša kontrola glikemije [116,122], prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore [8,123], redukovana varijabilnost srčane frekvence [124], početni znaci oštećenja sistolne funkcije srca [132]. Takođe je predloženo da kardijalna autonomna neuropatija koja se smatra jednim od patofizioloških mehanizama za dijabetesnu kardiomiopatiju, procenjena smanjenom varijabilnosti srčane frekvencije ili abnormalnom srčanom frekvencijom u oporavku (HRR) može da bude povezana sa smanjenim aerobnim kapacitetom [133]. Još jedan kandidat je abnormalna kriva potrošnje kiseonika kao odgovor na rastuće opterećenje. Ova kinetika odražava sposobnost transporta kiseonika u radne mišiće i korišćenje isporučenog kiseonika za oksidativni metabolizam [134]. Oštećeni transport kiseonika u radne mišiće nastupa uglavnom zbog nedostatka mišićne hiperemije tokom vežbanja zbog poremećene funkcije endotela i vaskularne kondukcije, osobine koja se najčešće viđa kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 [135]. Mitohondrijalna deplecija i disfunkcija u ćelijama skeletnih mišića takođe može smanjiti lokalnu upotrebu kiseonika [127]. Nekoliko studija je pokazalo da insulinska rezistencija negativno korelira sa funkcionalnim kapacitetom [136]. Insulinska rezistencija ne igra samo važnu ulogu u hiperglikemiji kod dijabetesa tip 2 već je i povezana sa dijastolnom disfunkcijom, endotelnom disfunkcijom i mitohondrijalnom deplecijom u skeletnim mišićima [137,138]. Prethodna istraživanja su sugerisala povezanost loše glikemijske kontrole i redukovanog funkcionalnog kapaciteta. Takođe, poboljšanje funkcionalnog kapaciteta je nastupilo nakon regulacije glikemije insulinskom terapijom [70].

Šećerna bolest tip 2 je obično povezana sa izmenjenom dijastolnom funkcijom leve komore i shodno ovome rezultati ranijih studija ne isključuju da ona negativno utiče na funkcionalni kapacitet kod pacijenata sa dijabetesom [139-141]. U najvećem broju slučajeva dijastolna disfunkcija leve komore je najranija manifestacija dijabetesne kardiomiopatije. Negativan uticaj dijastolne disfunkcije leve komore na funkcionalni kapacitet je i u ranijim ispitivanjima prezentovan [8]. Ono što je još uvek dvosmisleno kod dijabetičara sa dijastolnom disfunkcijom leve komore jeste da li se razvoj poklapa sa početkom dijabetesa ili se javlja ranije obzirom da nekoliko faktora poput starenja, sedanternog načina života, hiperinsulinemije i oštećenje sistolne funkcije mogu modulirati razvoj dijastolne disfunkcije

[142,143]. Postoji važna dijagnostička, prognostička i terapijska vrednost ranog otkrivanja dijastolne disfunkcije leve komore. Pacijenti sa dijabetesom su više skloni srčanoj insuficijenciji čak i sa normalnom sistolnom funkcijom leve komore. Dijastolna disfunkcija može predstavljati potencijalni marker dijabetesne kardiomiopatije kod obolelih od šećerne bolesti tip 2. Baldi i sar., su dokazali da pored očekivane povezanosti sa starenjem, ženskim polom i gojaznošću, smanjeni aerobni kapacitet kod dijabetesa tipa 2 je povezan sa slabom kontrolom dijabetesa, dijastolnom disfunkcijom leve komore i nedovoljnim sniženjem srčane frekvencije u oporavku [140]. Smanjenje enddijastolnog volumena leve komore ograničava kardijalni output tokom vežbanja. Pored toga dijastolna disfunkcija leve komore povećava pritisak plućne arterije praćenu relativnom plućnom kongestijom ograničavajući maksimalnu potrošnju kiseonika VO_2 max [8]. Takođe je sugerisano da kardijalna autonomna neuropatija, koja se smatra jednim od patofizioloških mehanizama za dijabetesnu kardiomiopatiju je predstavljena smanjenom varijabilnošću srčane frekvence (HRV) ili oštećenom HRR [116,133]. Dalja istraživanja su potrebna kako bi se izolovao uticaj dijastolne disfunkcije leve komore na VO_2 max u ovih pacijenata.

Povezanost loše kontrole glikemije sa smanjenim aerobnim sposobnostima kod asimptomatskih dijabetičara potvrđen je u prethodnim istraživanjima [122]. Druge studije su pokazale da glikolizirani hemoglobin ima inverznu korelaciju sa maksimalnom potrošnjom kiseonika i funkcionalnim kapacitetom [144]. Dugotrajno dobra regulacija glikemije je povezana sa očuvanjem kardiopulmonalnog kapaciteta a prema ranijim istraživanjima može se poboljšati do 24% nakon regulisanja hiperglikemije [145]. Mehanizam povezanosti između kontrole dijabetesa tipa 2 i aerobne sposobnosti je nejasan. Slaba kontrola glikemije povezana je i sa smanjenom komplijansom velikih krvnih sudova. Smatra se da je komplijansa aorte od primarne važnosti za modulaciju krvotoka koronarne arterije, koja ima značajne posledice za funkciju srčanog mišića a samim tim i za aerobni kapacitet. Međutim, smanjen kapacitet vežbanja može se dokazati i u blagim, čak i u predijabetičnim stanjima gde insulinska rezistencija može imati važan doprinos. Glikozilacija može uticati na funkciju određenog broja proteina, a vaskularna ili endotelna disfunkcija može biti verovatna veza između smanjene funkcionalne sposobnosti i metaboličkih poremećaja povezanih sa slabom

kontrolom dijabetesa, uključujući abnormalnost u transportu i korišćenju glukoze, povećanja slobodnih masnih kiselina, nedostatka karnitina i promene u homeostazi kalcijuma.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu sprovedenog istraživanja i dobijenih rezultata, a u skladu sa postavljenim ciljevima zaključci ove studije su sledeći:

1. Ispitanici sa šećernom bolešću tipa 2, u poređenju sa zdravim ispitanicima, imaju značajan poremećaj u autonomnoj funkciji srca. Oboleli od dijabetes melitusa tip 2, u poređenju sa zdravim ispitanicima imaju značajno niže vrednosti parametara vremenskog (SDNN, SDANN, SDNN index, RMSSD i p50NN) i frekventnog domena (LF, HF i TP tokom dana i noći, kao i za 24h) što svedoči o autonomnom disbalansu. Dokaz autonomne disfunkcije srca u dijabetesu jeste i viša srčana frekvencija u miru (HR rest) kao i sporiji oporavak srčane frekvencije nakon kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem (HRR 1. minut).

2. Ispitanici sa šećernom bolešću tip 2, u poređenju sa zdravim ispitanicima, imaju značajno oštećenu dijastolnu funkciju leve komore. U poređenju sa zdravima, oboleli od šećerne bolesti tip 2 imaju značajno niži odnos transmitalnog protoka u ranoj i kasnoj dijastoli (E/A), smanjenu brzinu pokreta septalnog (e'sept) i lateralnog (e'lat) segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli što sve govori u prilog dijastolne disfunkcije. Dijabetičari imaju više vrednosti E/e' prosečno, veći indeksiran volumen leve pretkomore (IVLP), što dokazuje povišeni pritisak punjenja leve komore kao posledicu poremećene dijastolne funkcije. Prevalenca dijastolne disfunkcije je značajno viša kod obolelih od šećerne bolesti tip 2 (74%) u poređenju sa zdravim ispitanicima (30%), a prema stepenu dijastolne disfunkcije u odnosu 58,5% prema 28,6% za DD I stepena i 15,1% prema 1,8% za DD II stepena.

3. Ispitanici sa šećernom bolešću tip 2, u poređenju sa zdravim ispitanicima, imaju značajno niži aerobni kapacitet procenjen na osnovu dostignute vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak) na ergospirometrijskom testu opterećenja.

4. Vrednost glikemije našte i kontrola šećerne bolesti (vrednost glikoziliranog hemoglobina, HbA1c) značajno su povezani sa parametrima dijastolne funkcije. Više vrednosti jutarnje glikemije i glikoziliranog hemoglobina značajno koreliraju sa poremećajem dijastolne funkcije leve komore.

5. Varijabilnost srčane frekvencije u vremenskom (SDNN, SDANN i SDNN index) i frekventnom domenu (LF, HF i TP) značajno je negativno povezana sa vrednostima jutarnje glikemije i glikoziliranog hemoglobina. Takođe, vrednosti glikemije našte i HbA1c negativno koreliraju sa padom srčane frekvencije u oporavku posle kardiopulmonalnog testa opterećenja (HRR 1 .minut).

6. Vrednosti jutarnje glikemije i HbA1c su u značajnom negativnom odnosu sa vršnom potrošnjom kiseonika (VO_2 peak).

7. Snižena varijabilnost srčane frekvencije je značajno povezana sa parametrima dijastolne disfunkcije.

8. Utvrđena je značajna povezanost između autonomne disfunkcije procenjene na osnovu srčane frekvencije u prvom minutu oporavka (HRR 1. minut) sa parametrima koji ukazuju na dijastolnu disfunkciju leve komore.

9. Poremećena dijastolna funkcija je značajno povezana sa smanjenom potrošnjom kiseonika (VO_2 peak), što je jedno od objašnjenja za limitiranu aerobnu sposobnost obolelih od šećerne bolesti tipa 2.

10. Viša aerobna sposobnost je u korelaciji sa povoljnijim autonomnim balansom. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije u vremenskom domenu (SDNN, SDANN i SDNN index) i frekventnom domenu (LF, HF, TP) značajno su pozitivno povezani sa vršnom potrošnjom kiseonika (VO₂ peak).

7. LITERATURA

1. Shi Y, Hu FB. The global implications of diabetes and cancer. *Lancet* 2014;383:1947-1948
2. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, et al. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:611-617
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34
4. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103:2668-2673
5. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005;96:1530-1536
6. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy: *Diabetes Care* 2003;26:2949-2951.
7. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama* 2003;289:194-202
8. Poirier P, Garneau C, Bogaty P, et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000;85:473-477

9. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-866
10. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscione T, Bonser RS, Camici PG. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999;42:246-253
11. Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:151-160
12. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998;98:961-968
13. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-2276
14. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-193
15. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277-314
16. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7:447-453
17. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993;10:820-824
18. Ewing D, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:182-185

19. Harati Y. Frequently asked questions about diabetic peripheral neuropathies. *Neurol Clin* 1992;10:783-807
20. Momose M, Tyndale-Hines L, Bengel FM, Schwaiger M. How heterogeneous is the cardiac autonomic innervation? *Basic Res Cardiol* 2001;96:539-546
21. Casadei B. Vagal control of myocardial contractility in humans. *Exp Physiol* 2001;86:817-823
22. Paintal AS. Some recent advances in studies on J receptors. *Adv Exp Med Biol* 1995;381:15-25
23. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism* 2003;52:815-820
24. Airaksinen KE, Koistinen MJ. Association between silent coronary artery disease, diabetes, and autonomic neuropathy. Fact of fallacy?: *Diabetes Care* 1992;15:288-92.
25. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-1065
26. Carrasco S, Gonzalez R, Gaitan MJ, Yanez O. Reproducibility of heart rate variability from short-term recordings during five manoeuvres in normal subjects. *J Med Eng Technol* 2003;27:241-248
27. Sandercock GR, Brodie DA. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:892-904

28. Schein MH, Gavish B, Baevsky T, et al. Treating hypertension in type II diabetic patients with device-guided breathing: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens* 2009;23:325-331
29. Stein PK, Reddy A. Non-linear heart rate variability and risk stratification in cardiovascular disease. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005;5:210-220
30. Guzik P, Piskorski J, Barthel P, et al. Heart rate deceleration runs for postinfarction risk prediction. *J Electrocardiol* 2012;45:70-76
31. Patel VN, Pierce BR, Bodapati RK, et al. Association of Holter-Derived Heart Rate Variability Parameters With the Development of Congestive Heart Failure in the Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail* 2017;5:423-431
32. Quintana DS, Heathers JA. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Front Psychol* 2014;5:805
33. Sanchez-Gonzalez MA, Guzik P, May RW, et al. Trait anxiety mimics age-related cardiovascular autonomic modulation in young adults. *J Hum Hypertens* 2015;29:274-280
34. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339-383
35. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990;39:1177-1181
36. McCraty R, Atkinson M, Tiller WA, Rein G, Watkins AD. The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1995;76:1089-1093
37. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;54:961-966

38. Tulppo M, Huikuri HV. Origin and significance of heart rate variability: *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12):2278-80.
39. Sandercock GR, Bromley P, Brodie DA. Reliability of three commercially available heart rate variability instruments using short-term (5-min) recordings. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004;24:359-367
40. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002;84:1-14
41. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:H151-153
42. Weinstein AA, Deuster PA, Kop WJ. Heart rate variability as a predictor of negative mood symptoms induced by exercise withdrawal. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:735-741
43. Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R927-931
44. Kotel'nikov SA, Nozdrachev AD, Odinak MM, et al. [Variability in heart rhythm: approaches to mechanisms]. *Fiziol Cheloveka* 2002;28:130-143
45. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, et al. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *Jama* 2002;288:1994-2000
46. Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol* 1999;276:H1273-1280

47. Mustonen J, Uusitupa M, Lansimies E, et al. Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evident cardiovascular disease. *J Intern Med* 1992;232:65-72
48. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001;24:5-10
49. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1603-1611
50. Herlitz J, Bang A, Ekstrom L, et al. A comparison between patients suffering in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest in terms of treatment and outcome. *J Intern Med* 2000;248:53-60
51. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-1892
52. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1422-1445
53. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Cardiopulmonary exercise testing: how do we differentiate the cause of dyspnea? *Circulation* 2004;110

54. Defoor J, Martens K, Zielinska D, et al. The CAREGENE study: polymorphisms of the beta1-adrenoceptor gene and aerobic power in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:808-816
55. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873-934
56. Kavanagh T, Mertens D, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106:666-671
57. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012;126:2261-2274
58. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1333-1356
59. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:249-267
60. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1980-1987
61. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007;115:2410-2417

62. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529-1535
63. Valensi P, Extramiana F, Lange C, et al. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. *Diabet Med* 2011;28:440-449
64. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002;51:803-807
65. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:848-852
66. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *Jama* 2000;284:1392-1398
67. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1036-1043
68. Ko SH, Song KH, Park SA, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Diabet Med* 2008;25:1171-1177
69. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2942-2947
70. Carnethon MR, Jacobs DR, Jr., Sidney S, Liu K. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care* 2003;26:3035-3041

71. Sucharita S, Bantwal G, Idiculla J, Ayyar V, Vaz M. Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:198-203
72. Fakhrzadeh H, Yamini-Sharif A, Sharifi F, et al. Cardiac autonomic neuropathy measured by heart rate variability and markers of subclinical atherosclerosis in early type 2 diabetes. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:168264
73. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function. *Arch Neurol* 1991;48:185-190
74. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992;86:1443-1452
75. Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res* 2006;34:291-296
76. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86:309-312
77. Freccero C, Svensson H, Bornmyr S, Wollmer P, Sundkvist G. Sympathetic and parasympathetic neuropathy are frequent in both type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27:2936-2941
78. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002;19:900-909

79. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:747-787
80. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999;50:249-261
81. Routledge HC, Chowdhary S, Townend JN. Heart rate variability--a therapeutic target? *J Clin Pharm Ther* 2002;27:85-92
82. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med* 2011;171:1082-1087
83. Jaiswal M, Fingerlin TE, Urbina EM, et al. Impact of glycemic control on heart rate variability in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:977-983
84. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2010;31:3040-3045
85. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-1357
86. Watanabe J, Thamilarsan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation* 2001;104:1911-1916

87. Kizilbash MA, Carnethon MR, Chan C, et al. The temporal relationship between heart rate recovery immediately after exercise and the metabolic syndrome: the CARDIA study. *Eur Heart J* 2006;27:1592-1596
88. Carnethon MR, Sternfeld B, Liu K, et al. Correlates of heart rate recovery over 20 years in a healthy population sample. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:273-279
89. Hillis GS, Woodward M, Rodgers A, et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2012;55:1283-1290
90. Liu Y, Liu SX, Zheng F, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016;7:615-621
91. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602
92. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010;53:1331-1340
93. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543-567
94. Kazik A, Wilczek K, Polonski L. Management of diastolic heart failure. *Cardiol J* 2010;17:558-565
95. From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol* 2009;103:1463-1466
96. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab* 2003;29:455-466

97. Patil MB, Burji NP. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2012;60:23-6
98. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci* 2003;105:591-599
99. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res* 2011;2:213-222
100. Holzmann M, Olsson A, Johansson J, Jensen-Urstad M. Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. *J Intern Med* 2002;251:415-420
101. Shrestha NR, Sharma SK, Karki P, Shrestha NK, Acharya P. Echocardiographic evaluation of diastolic function in asymptomatic type 2 diabetes. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2009;48:20-23
102. Habek JC, Lakusic N, Kruzliak P, et al. Left ventricular diastolic function in diabetes mellitus type 2 patients: correlation with heart rate and its variability. *Acta Diabetol* 2014;51(6):999-1005
103. Noh JH, Doh JH, Lee SY, et al. Risk Factors Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients without Hypertension. *Korean Diabetes J* 2010;34(1):40-6
104. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in normotensive diabetic patients in various age strata. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:91-96
105. Capra A, Galderisi M, Giannattasio C, et al. Early alterations in left ventricular diastolic function in normotensive diabetic patients. *Blood Press* 2012;21:110-115

106. 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;26:973-978
107. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334
108. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, et al. HbA 1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2008;51:2197-2204
109. 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;27:1879-1884
110. Poirier P, Bogaty P, Philippon F, et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003;52:1056-61
111. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1207-1215
112. Dinh W, Futh R, Lankisch M, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. *Diabet Med* 2011;28:311-318
113. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:447-454

114. Imam MH, Karmakar CK, Jelinek HF, Palaniswami M, Khandoker AH. Analyzing Systolic-Diastolic Interval Interaction Characteristics in Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy Progression. *IEEE J Transl Eng Health Med* 2015;3:1900510
115. Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JE, et al. Cardiac dysfunction during exercise in uncomplicated type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:977-984
116. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1643-1648
117. Gusso S, Hofman P, Lalande S, et al. Impaired stroke volume and aerobic capacity in female adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008;51:1317-1320
118. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA, et al. Insulin resistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3687-3695
119. Wilkerson DP, Poole DC, Jones AM, et al. Older type 2 diabetic males do not exhibit abnormal pulmonary oxygen uptake and muscle oxygen utilization dynamics during submaximal cycling exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R685-92
120. O'Connor E, Kiely C, O'Shea D, Green S, Egana M. Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;303:R70-6
121. Vanninen E, Uusitupa M, Remes J, et al. Relationship between hyperglycaemia and aerobic power in men with newly diagnosed type 2 (non insulin-dependent) diabetes. *Clin Physiol* 1992;12:667-677

122. Demir I, Ermis C, Altunbas H, Balci MK. Serum HbA1c levels and exercise capacity in diabetic patients. *Jpn Heart J* 2001;42:607-616
123. Poanta L, Porojan M, Dumitrascu DL. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2011;48:191-96
124. Erdogan D, Akcay S, Ersoy IH, et al. Cardiac determinants of impaired exercise performance in patients with type 2 diabetes mellitus: *Int J Cardiol* 2011; 152:14346
125. Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, et al. The influence of lung function on exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Hiroshima J Med Sci* 2010;59:7-13
126. Estacio RO, Regensteiner JG, Wolfel EE, et al. The association between diabetic complications and exercise capacity in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998;21:291-295
127. Green S, Egana M, Baldi JC, Lamberts R, Regensteiner JG. Cardiovascular control during exercise in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2015;2015:654204
128. Bauer TA, Reusch JE, Levi M, Regensteiner JG. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2880-2885
129. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:513-521
130. Ribisl PM, Lang W, Jaramillo SA, et al. Exercise capacity and cardiovascular/metabolic characteristics of overweight and obese individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD clinical trial. *Diabetes Care* 2007;30:2679-2684
131. Brassard P, Legault S, Garneau C, et al. Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1896-1901

132. Saltin B. Hemodynamic adaptations to exercise. *Am J Cardiol* 1985;55:42D-47D
133. Cardoso CR, Moraes RA, Leite NC, Salles GF. Relationships between reduced heart rate variability and pre-clinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:110-117
134. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Follath F, et al. Oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure: relation to neurohormones, peak oxygen consumption, and clinical findings. *Heart* 1999;81:121-127
135. Kiely C, O'Connor E, O'Shea D, Green S, Egana M. Hemodynamic responses during graded and constant-load plantar flexion exercise in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 1985;117:755-764
136. Byrkjeland R, Edvardsen E, Njerve IU, et al. Insulin levels and HOMA index are associated with exercise capacity in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:36
137. Manucha W, Ritchie B, Ferder L. Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:504
138. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:667-676
139. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:870-875
140. Baldi JC, Wilson GA, Wilson LC, Wilkins GT, Lamberts RR. The Type 2 Diabetic Heart: Its Role in Exercise Intolerance and the Challenge to Find Effective Exercise Interventions. *Sports Med* 2016;46:1605-1617

141. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, et al. Relation of hemoglobin A1c to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *Am J Cardiol* 2003;91:1514-1517
142. Prasad A, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, et al. The effects of aging and physical activity on Doppler measures of diastolic function. *Am J Cardiol* 2007;99:1629-36
143. Borlaug BA, Kass DA. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2006;16:273-279
144. Vanninen E, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen J, Lansimies E. Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of 1-year diet and exercise intervention. *Diabetologia* 1992;35:340-346
145. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1997;103:504-513

SKRAĆENICE

ADH	antidiuretski hormon
ADP	adenozin difosfat
AGEs	uznapredovala glikacija krajnjih proizvoda
ANS	autonomni nervni sistem
AT	anaerobni prag
BR	rezerva disanja
BMI	indeks telesne mase
BSA	površina tela
CNS	centralni nervni sistem
CPET	engl.- <i>cardiopulmonary exercise testing</i> -kardiopulmonalni test opterećenja
CRP	c-reaktivni protein
DAN	dijabetesna autonomna neuropatija
DF	dijastolna funkcija
DT	deceleracijsko vreme
EF	ejekciona frakcija
EqCO₂	disajni ekvivalent za ugljen-dioksid
EqO₂	disajni ekvivalent za kiseonik
FS	frakcija skraćanja
FEV1	forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi
FVC	forsirani vitalni kapacitet
HF	snaga spektra visoke frekvencije
HR	srčana frekvencija

HR max	maksimalna srčana frekvencija
HRR	srčana frekvencija u oporavku
HRR1.minut	razlika vrednosti srčane frekvencije na kraju opterećenja i frekvencije registrovane nakon prvog minuta oporavka
HRV	varijabilnost srčane frekvencije
IVLP	indeks volumena leve pretkomore
IVSd	debljina međukomorske pregrade
IGF-1	insulinu sličan faktor rasta-1
KAN	kardiovaskularna autonomna neuropatija
LF	snaga spektra niske frekvencije
LK	leva komora
LKEDD	end-dijastolna dimenzija leve komore
LKESD	end-sistolna dimenzija leve komore
LP	leva pretkomora
MET	metabolička jedinica potrošnje kiseonika
MiRNA	mikro ribonukleinska kiselina
MVV	maksimalna voljna ventilacija
NADH	nikotin amid dinukleotid fosfat
NIDDM	insulin nezavisan diabetes mellitus
NO	azot monoksid
O2 pulse	kiseonični puls
PET CO₂	pritisak ugljen-dioksida na kraju disajnog volumena
PET O₂	pritisak kiseonika na kraju disajnog volumena
PSD	snaga spektralne gustine

pNN50	procentualni udeo broja uzastopnih NN intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju NN intervala
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sistem
RDZ	relativna debljina zida leve komore
RER	engl.- <i>respiratory exchange ratio</i> -odnos disajne razmene
RMSSD	kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih NN intervala
ROS	reaktivna kiseonična vrsta
RQ	respiratorni koeficijent
SA	sinoatrijalni čvor
SDANN	standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih NN intervala
SDNN	standardna devijacija svih NN intervala
TGF-1	tumorski faktor rasta
TP	ukupna snaga spektra
TR	trikuspidna regurgitacija
ULF	snaga spektra jako niske frekvencije
VAT	potrošnja kiseonika na ventilatornom pragu
VCO₂	produkcija ugljen-dioksida
VE	minutna ventilacija
VLf	snaga spektra vrlo niske frekvencije
VO₂	potrošnja kiseonika
VO₂ max	maksimalna potrošnja kiseonika
VO₂ peak	vršna potrošnja kiseonika
ZZd	debljina zadnjeg zida leve komore

BIOGRAFIJA

Dr Vladan Vukomanović, rođen je 26.02.1969. godine u Trsteniku. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1988. godine. Nakon odsluženja vojnog roka započeo je studije i diplomirao 1996. godine sa odličnim uspehom. Specijalistički staž iz interne medicine obavio na Vojnomedicinskoj akademiji i specijalistički ispit položio 2003. godine.

Od 2004. godine zaposlen u KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“ na Klinici za internu medicinu. Subspecijalistički ispit iz kardiologije položio 2010. godine sa završnim radom pod nazivom „Korelacija elektrokardiografskih parametara i ergospirometrijskih karakteristika kod vrhunskih košarkaša“.

Usmeni magistarski ispit iz endokrinologije položio 2013. godine a magistarsku tezu pod nazivom „Uticaj šećerne bolesti tipa 2 na funkciju autonomnog nervnog sistema srca i dijastolnu funkciju leve komore“ odbranio 2014.godine.

Autor je i koautor u 15 stručnih radova i publikacija.

Oženjen, otac dvoje dece.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Vladan Vukomanović _____

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Odnos aerobnog kapaciteta, dijasolne funkcije leve komore i autonomnog balansa srca kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

- 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 autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.04.2018.

Vladan Vukomanović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Vladan Vukomanović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **Odnos aerobnog kapaciteta, dijasolne funkcije leve komore i autonomnog balansa srca kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2**

Mentor Prof. dr Vera Čelić

Potpisani Vladan Vukomanović

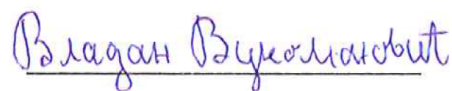
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.04.2018.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Odnos aerobnog kapaciteta, dijasolne funkcije leve komore i autonomog balansa srca kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.04.2018.

Brigita Byresarobut