

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Brane B. Lončarević

EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA MEHANIKE MIOKARDA
KOD BOLESNIKA SA DIJABETESOM TIPA DVA

doktorska disertacija

Beograd, 2017

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Brane B. Loncarevic

**ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF MYOCARDIAL
MECHANICS IN PATIENTS WITH DIABETES TYP TWO**

doctoral disertation

Belgrad, 2017

MENTOR: Prof. dr Bosiljka Vujisić-Tešić, kardiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Milan Petrović**, kardiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Srđan Popović**, endokrinolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Danica Matić**, kardiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u penziji

Zahvalnica

Ova studija je nastala kao rezultat višegodišnjeg rada u ehokardiografskom kabinetu poliklinike „Corona“ u Užicu i interesovanja za naprednije ultrazvučne tehnologije.

Profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu , doktor medicinskih nauka , **Bosiljka Vujisić Tešić** je nesebično od samog početka pružila kao Mentor dragocenu pomoć u osmišljavanju dizajna studije i sa svojim neprocenjivim i jedinstvenim iskustvom iz oblasti ehokardiografije davala smernice u svim fazama izrade disertacije.

Danijela Trifunovic Zamaklar, doktor medicinskih nauka, asistent Medicinskog fakulteta u Beogradu je sa izuzetnim trudom učestvovala u pripremi pristupnog rada za časopis i omogućila je da se iz obimnog materijala izvuče ono što je najbitnije za razumevanje cele studije .

Ivan Soldatović, doktor medicinskih nauka, asistent Medicinskog fakulteta u Beogradu je sa neverovatnom energijom vrlo inspirativno iskoristio svu moć moderne statistike da se iz zaista velike baze podataka dobiju pravi zaključci.

Primarijusu, doktoru medicinskih nauka , naučnom saradniku, **Đorđu Šunderiću**, specijalisti medicine rada i sestrama **Kati Milivojević** i **Ani Jolović** , zaposlenim u poliklinici „Corona“, dugujem veliku zahvalnost za svu pomoć oko prikupljanja i obrade pacijenata.

Posebnu zahvalnost dugujem mojoj porodici, prerano preminuloj supruzi **Ljiljani**, sinu **Milanu** i kćerki **Jeleni** koji su sa velikom ljubavlju pružali dragocenu podršku da istrajem na ovom putu i sa svojim praktičnim znanjima, bitno doprineli u kompjuterskoj i tekstualnoj obradi .

Brane Lončarević

Posvećeno majci Rosi i supruzi Ljiljani

EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA MEHANIKE MIOKARDA KOD BOLESNIKA SA DIJABETESOM TIPA DVA

Rezime

Uvod: Diabetes mellitus tip 2 (DM) ima značajan uticaj na morfologiju i funkciju leve komore nezavisno od drugih faktora rizika i komorbiditeta kao što su hipertenzija (HTA) i koronarna bolest (AP). Cilj rada je bio da se ispituju mogućnosti dopunskih i strain ehokardiografskih parametara u otkrivanju dijabetesne kardiomiopatije (DCM) u odnosu na klasične, da se proceni prediktivna vrednost pojedinih parametara na razvoj neželjenih događaja, i prediktivna vrednost strain i strain rate analiza kod asimptomatskih pacijenata sa DM i mikroalbuminurijom.

Metod: Ispitivano je 210 pacijenata sa DM i to: (grupa I:70 samo DM, grupa II:70 DM i AP i grupa III:70 DM i HTA), i 80 zdravih dobrovoljaca bez DM koji su služili kao kontrolna grupa. Svim pacijentima određivani su klasični faktori rizika, rađena laboratorijska ispitivanja, testovi na mikroalbuminuriju, pregled očnog dna, klinički pregled, ergo test, klasična ultrazvučna merenja, tkivni Doppler, longitudinalni, cirkumferencijalni strain i strain rate. Kontrolna ultrazvučna merenja rađena su nakon godinu dana.

Rezultati: u poređenju sa kontrolama pacijenti u grupi I imali su povećanu masu leve komore (LK), oštećenu relaksaciju LK, nižu ejectionu frakciju (EF), frakciono skraćenje (FS) i manju ekskurziju mitralnog anulusa (MAPSE). Prisustvo HTA dodatno oštećuje EF, FS i MAPSE i pogoršava dijastolnu disfunkciju. Maksimalni globalni longitudinalni strain (S_{long}) i rani dijastolni strain rate ($SR_{long E}$) sniženi su u grupi I u odnosu na kontrole, dok je cirkumferencijalni strain (S_{circ}) smanjen samo ako je DM udružen sa HTA ili AP.

Prediktivna vrednost u predviđanju neželjenih događaja postoji za: EF, indeks mitralnog protoka (E/A), indeks volumena leve pretkomore (LAV indeks; ml/m²), vreme deceleracije E talasa (EDT), brzinu propagacije mitralnog protoka (V_p), MAPSE, S_{long} , $SR_{long E}$, S_{circ} .

Zaključak: DM je nezavistan determinator morfologije i funkcije leve komore što se može dokazati primenom klasične i strain rate ehokardiografije. Ove promene ne pokazuju jasnu korelaciju sa trajanjem DM, metaboličkom kontrolom i mikrovaskularnim komplikacijama.

Ključne reči: Diabetes mellitus tip 2, hipertenzija, koronarna bolest, strain rate ehokardiografija, dijabetesna kardiomiopatija.

Naučna oblast: Medicina **Uža naučna oblast:** Kardiologija

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF MYOCARDIAL MECHANICS IN PATIENTS WITH DIABETES TYP TWO

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus type 2 (DM) has a significant impact on the morphology and left ventricular function independent of other risk factors and co-morbidities such as hypertension (HTA) and coronary heart disease (AP). The aim of this study was to examine the possibility of additional strain and echocardiographic parameters in the detection of diabetic cardiomyopathy (DCM) in relation to classical, to assess the predictive value of the parameters on the development of adverse events, and the predictive value of strain and strain rate analysis in asymptomatic patients with DM and microalbuminuria.

Method: 210 patients with DM divided in: (group I: 70 DM Group II: 70 DM and AP and Group III: 70 DM and HTA), and 80 healthy subjects without DM who served as a control group. All patients were determined by conventional risk factors, conducted laboratory tests, tests for microalbuminuria, fundus examination, clinical examination, ergo test, conventional ultrasonic measurements, tissue Doppler, longitudinal, circumferential strain and strain rate. Control ultrasound measurements were made after one year.

Results: Compared with control group, patients in group I had increased mass of the left ventricle (LK), damaged LK relaxation, lower ejection fraction (EF), fractional shortening (FS) and mitral annular plane excursion (MAPSE). The presence of HTA further damaged EF, FS and MAPSE and deteriorating diastolic dysfunction. Peak global longitudinal strain (S_{long}) and early diastolic longitudinal strain rate (SR_{long} E) decreased in group I compared to controls, while the circumferential strain (S_{circ}) reduced only if DM is associated with hypertension or AP.

The predictive value in predicting adverse events exist for: EF, the index of the mitral flow (E / A), left atrial volume index (LAV index), E wave deceleration time (EDT), the speed of propagation of mitral flow (V_p), MAPSE, S_{long} , SR_{long} E, S_{circ} .

Conclusion: DM is an independent determinant of morphology and function of the LK which can be proved by applying classical and strain rate echocardiography. These changes do not show a clear correlation with the duration of DM, metabolic control and microvascular complications. **Keywords:** Diabetes mellitus type 2, diabetic cardiomyopathy ,hypertension, coronary heart disease, strain rate echocardiography. **Scientific area:** Medicine

Specific scientific field: Cardiology

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Diabetes mellitus.....	1
1.1.1. pojam.....	1
1.1.2. istorijat.....	1
1.1.3. klasifikacija.....	2
1.1.4. epidemiologija.....	2
1.2. Diabetes i kardiovaskularne bolesti.....	3
1.3. Dijabetesna kardiomiopatija.....	4
1.3.1. pojam.....	4
1.4. Patofiziološki mehanizmi.....	5
1.4.1. hiperglikemija.....	5
1.4.2. hiperinsulinemija.....	6
1.4.3. lipotoksičnost.....	6
1.4.4. poremećaj homeostaze jona kalcijuma.....	7
1.4.5. disfunkcija mitohondrija.....	7
1.4.6. poremećaj metabolizma bakra.....	7
1.4.7. autonomna neuropatija.....	7
1.4.8. poremećaj mikrocirkulacije.....	8
1.5. Stadijumi DCM.....	8
1.5.1. rani stadijum.....	8
1.5.2. srednji stadijum.....	9
1.5.3. kasnij stadijum.....	9
1.6. Dijastolna disfunkcija leve komore u DCM.....	9
1.7. Sistolna disfunkcija leve komore u DCM.....	10

1.8. Udruženost DM i hipertenzije i/ili miokardne ishemije.....	11
1.9. Kliničke manifestacije DCM.....	11
1.10. Dijagnostika DCM.....	11
1.11. Ehokardiografija.....	12
1.11.1. klasične ehokardiografske metode.....	12
1.11.1.1 M mod.....	12
1.11.1.2 dvodimenzionalni (2D) mod.....	12
1.11.1.3.Doppler.....	13
1.11.2. Tkivni Doppler.....	14
1.11.3. Strain metoda.....	15
1.11.3.1. longitudinalni strain.....	16
1.11.3.2. radijalni strain.....	16
1.11.3.3. cirkumferencijalni strain.....	16
1.12. Dosadašnja istraživanja dijabetesne kardiomiopatije.....	17
2. CILJ RADA.....	22
3. METOD RADA.....	23
3.1. osnovni klinički parametri.....	23
3.2. standardni ehokardiografski parametri.....	24
3.3. dopunski parametri.....	24
3.4. strain parametri.....	27
3.4.1. longitudinalni strain.....	27
3.4.2. cirkumferencijalni strain.....	28
3.4.3. rani dijastolni strain rate.....	28

3.5. Statistička metodologija.....	29
4. REZULTATI.....	29
4.1. Osnovni klinički parametri.....	29
4.1.1. distribucija pacijenata po grupama.....	29
4.1.2. polna zastupljenost.....	30
4.1.3. starosna struktura po grupama.....	30
4.1.4. BMI po grupama.....	31
4.1.5. faktori rizika za kardiovaskularne bolest.....	31
4.1.6. specifične EKG promene.....	33
4.1.7. prosečno trajanje dijabetesa.....	33
4.1.8. vrednosti lipida po grupama.....	34
4.1.9. komplikacije dijabetesa.....	34
4.2. Klasične ehokardiografske analize.....	35
4.2.1. EDD.....	35
4.2.2. ESD.....	37
4.2.3. EF.....	38
4.2.4. FS.....	39
4.2.5. MLK.....	39
4.2.6. ST Thick.....	40
4.2.7. PW Thick.....	41
4.2.8. E/A.....	41
4.2.9. LAV.....	43
4.3. Dopunske ehokardiografske analize.....	44
4.3.1. EDT.....	44

4.3.2. IVRT.....	46
4.3.3. Vp.....	47
4.3.4. S/D.....	49
4.3.5. MAPSE.....	50
4.3.6. Em.....	51
4.3.7. E/Em.....	51
4.3.8. MPI.....	52
4.4. Strain i strain rate analize.....	53
4.4.1. S _{long}	53
4.4.2. S _{circ}	55
4.4.3. SR _{long} E.....	56
4.5. Neželjeni kardiovaskularni događaji.....	57
4.6. Prediktivna vrednost ehokardiografskih parametara.....	57
5. DISKUSIJA.....	66
6. ZAKLJUČCI.....	79
7. LITERATURA.....	82

1. U V O D

1.1. DIABETES MELLITUS

1.1.1. POJAM: Diabetes melitus (DM) je stanje hronične hiperglikemije uslovljeno apsolutnim ili relativnim nedostatkom insulina. Uzrokovano je delovanjem genetskih i brojnih čimilaca okoline i odlikuje se poremećajem metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina. Manifestuje se karakterističnom kliničkom slikom, a u toku bolesti progresivno se razvija mikroangiopatija (retinopatija, nefropatija i neuropatija). Dovodi do skraćenja očekivanog životnog veka i pored mikrovaskularnih, značajno povećava rizik i od makrovaskularnih komplikacija kao što su koronarna bolest (AP), moždani udar i bolest perifernih krvnih sudova, smanjujući tako kvalitet života (1).

1.1.2. ISTORIJAT: Prvi klinički opis dijabetesa dali su stari Egipćani pre 3000 godina. Termin "dijabetes", od grčke reči (*διαβήτης* - teče kroz) prvi je upotrebio Araetus iz Kapadokije (81 - 133 god PNE) što odgovara jednom od glavnih simptoma ove bolesti – neprestano uzimanje tečnosti i prekomerno izlučivanje mokraće. Kasnije je reč mellitus koja je izvedena iz latinskog i u prevodu znači "sladak", dodao Britanac Thomas Willis 1675 godine nakon otkrića slatkastog ukusa urina i krvi kod svojih pacijenata (stari indijanci). Britanac Metju Dobson 1776 godine prvi je dokazao da sladak ukus potiče od povišenog nivoa šećera u krvi i urinu. Značajan pomak u razumevanju ove bolesti učinio je francuski naučnik Claude Bernard, 1857 godine otkrivajući ulogu jetre u glikogenezi i postavljajući koncept da je dijabetes stanje ekscesivno povišene glikemije. Ulogu pankreasa u patogenezi dijabetesa prvi su protumačili austrijanci Mering i Minkowski 1889 godine. Kanađani Banting i Best prvi su 1921 godine izolovali i klinički primenili Insulin. Tolbutamid i Carbutamid oralni hipoglikemijski agensi prvi put su se pojavili 1955 godine (2).

1.1.3. KLASIFIKACIJA: Savremena klasifikacija dijabetesa je etiološka, i prema patogenetskim mehanizmima postoje 4 osnovna tipa (3,4):

- 1) tip 1 dijabetesa;
- 2) tip 2 dijabetesa;
- 3) drugi specifični oblici dijabetesa i
- 4) gestacijski dijabetes.

Tip 1 dijabetesa uzrokovan je destrukcijom beta ćelija koja vodi potpunom nedostatku insulinske sekrecije. Može biti posredovan imunološkim procesom ili idiopatski.

Tip 2 dijabetesa može se rangirati od dominantne insulinske rezistencije do dominantnog deficita sekrecije insulina koji je udružen sa insulinskom rezistencijom.

Tip 3 je povezan sa genetskim deficitima funkcije beta ćelija, genetskim defektima u dejstvu insulina, bolestima egzokrinog pankreasa, drugim endokrinim bolestima, dejstvom lekova, hemikalija i infekcija i retkim naslednim bolestima.

1.1.4. EPIDEMIOLOGIJA: Diabetes melitus je bolest od velikog socioepidemiološkog značaja i jedna od najčešćih hroničnih nezaraznih bolesti u skoro svim zemljama, sa pandemijskim razmerama. Prevalenca dijabetesa je veća kod muškaraca nego kod žena, ali je više žena među obolelima od muškaraca. Procenjuje se da će se u urbanoj populaciji u razvijenim zemljama broj obolelih udvostručiti između 2000. i 2030. godine. Najznačajnija demografska promena u prevalenciji dijabetesa širom sveta je povećanje broja obolelih među starijima od 65 godina. Pri tome treba istaći da najmanje polovina osoba sa tipom 2 dijabetesa, koji je najčešći u srednjoj i starijoj životnoj dobi, nema postavljenu dijagnozu i ne zna za svoju bolest. Kod starijih osoba tip 2 dijabetesa otkriva se relativno kasno, kada su već prisutne brojne kardiovaskularne komplikacije (5,6).

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i Međunarodne federacije za dijabetes (IDF) 2010. godine u svetu je od dijabetesa bolovalo 285 miliona ljudi (6,4%), sa tendencijom povećanja do 2030. godine na 439 miliona (7,7%) (5,6,7). Guariginata i saradnici nakon analize prevalencije dijabetesa u 219 zemalja u dobi od 20 do 79 godina iznose podatak da je u 2013 godini bilo 382 miliona obolelih od dijabetesa i da se očekuje da taj broj poraste na 592 miliona u 2035 godini (8) .

Institut za javno zdravlje Srbije u svom izveštaju od 2010. godine navodi da u našoj Republici od dijabetesa boluje približno 600.000 osoba ili 8,2% populacije (5). Broj registrovanih bolesnika sa tipom 2 dijabetesa koji pogađa uglavnom osobe srednje i starije životne dobi je mnogostruko veći (95%) u odnosu na one sa tipom 1 dijabetesa (5).

Saznanje da se u poslednje tri decenije broj obolelih od dijabetesa skoro udvostručio na globalnom nivou predstavlja jedan od najvažnijih izazova zdravstvene službe svih nacija. Tip 2 dijabetesa i predijabetes su sve zastupljeniji među decom , adolescentima i mlađim odraslim osobama. Uzrok epidemije DM tipa 2 treba tražiti u vrlo kompleksnoj grupi genetskih faktora, činioca okoline, socijalnog statusa, gojaznosti, uticaja stresa (9).

1.2.DIJABETES I KARDIOVASKULARNE BOLESTI:Udruženost dijabetesa i

kardiovaskularnih oboljenja prepoznata je još krajem 19 veka. Tako je 1881. godine Leyden prvi utvrdio da je dijabetesna kardiomiopatija komplikacija dijabetesa i da na to treba obraćati pažnju (10). Već 1883. godine preporučeno je da se pacijentima sa anginom pektoris testira urin na glukozu (11). Mayer 1888 godine izveštava da je dijabetes bolest metabolizma koja može dovesti do oboljenja srca (10). Kardiovaskularne bolesti (KVB) poprimile su epidemijske razmere u razvijenim industijalizovanim zemljama i pored hipertenzije, pušenja, hiperlipidemije i dijabetes je okrivljen kao značajan faktor rizika. Jaku povezanost DM i KVB može objasniti i činjenica da je ateroskleroza odgovorna za 70% do 80% smrtnih ishoda kod obolelih od DM za razliku od 30% u opštoj populaciji. KVB su najčešća komplikacija DM a koronarna bolest je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa DM, dok je ateroskleroza koronarnih arterija inicijalni patogenetski mehanizam (12).

Čuvena Framingamska studija na 5000 ispitanika dokazala je da oboleli od dijabetesa, bez obzira na tip imaju više nego dvostruku veću incidenciju kongestivne srčane insuficijencije kad je reč o muškarcima i pet puta veći rizik kad je reč o ženama, nezavisno do starosti, prisustva hipertenzije, gojaznosti, koronarne bolesti ili hiperlipidemije (13). Druge prospektivne studije takođe su dokazale da pacijenti sa DM imaju višestruko veći rizik od nastanka Q i non Q akutnog infarkta i da je kod njih značajno veći mortalitet u tom slučaju (14,15). Rizik od kardiovaskularnih oboljenja dijabetičara jednak je nedijabetičarima koji su preboleli infarkt miokarda (14).

Povećan procenat pacijenata sa DM i srčanom insuficijencijom u brojnim multicentričnim epidemiološkim studijama je u neskladu sa prevalencijom DM u opštoj populaciji (6-8%). Kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore taj procenat je znatno veći, tako da je kod pacijenata uključenih u SOLVD studiju 26% (16), dok je u ATLAS i V-HeFT II studiji 19-20%. (17,18).

Zaključno, izgleda da su KVB 2-3 puta češće kod pacijenata sa DM u odnosu na ostalu populaciju uporedivu po polu i po dobi, što se odnosi i na preživljavanje (12). Ipak, drugi autori nalaze značajno nižu prevalencu dijabetesne kardiomiopatije među asimptomatskim bolesnicima da dijabetesom tip 2 (19). U razumevanju povezanosti DM i KVB treba uzeti u razmatranje čitav niz pratećih komplikacija kao što su: autonomna neuropatija, endotelijalna disfunkcija, periferna insulinska rezistencija, hiperglikemija i abnormalni energetski metabolizam miokarda (15).

1.3. DIJABETESNA KARDIOMIOPATIJA

1.3.1. POJAM: Dijabetesna kardiomiopatija (DCM) se definiše kao bolest koja direktno remeti strukturu i funkciju miokarda, u odsustvu drugih doprinosećih faktora, kao što su koronarna bolest ili hipertenzija (21,22,23). Prvi klinički opis ovog pojma potiče od Rublera i saradnika koji su 1972. godine ispitali 4 bolesnika sa dijabetesom, mikroalbuminurijom i izraženom srčanom insuficijencijom uz odsustvo koronarne bolesti i arterijske hipertenzije (24,25).

Patološke, eksperimentalne i kliničke studije u poslednje četiri decenije dokazale su da dijabetes dovodi do strukturnih i funkcionalnih promena u miokardu, nezavisno od bilo koje druge bolesti srca i krvnih sudova što daje za pravo na egzistenciju pojmu dijabetesne kardiomiopatije (26,27,28).

Dijabetesno oboljenje miokarda bez sumnje ima više uzroka i svi patofiziološki mehanizmi još uvek nisu sasvim razjašnjeni (26,29). Među njima su svakako na prvom mestu metabolički poremećaji kao što su: hiperglikemija, hiperinsulinemija odnosno insulinska rezistencija, hiperlipidemija i lipotoksičnost, poremećaj homeostaze jona kalcijuma, poremećaj metabolizma bakra, promene u nivou kateholamina i simpatičkoji inervaciji, endotelna disfunkcija i autonomna neuropatija (27,29,30).

1.4. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

1.4.1. **Hiperglikemija** - nastaje kao posledica poremećenog transpota glukoze i povećane glukoneogeneze u jetri, i igra centralnu ulogu u patofiziologiji DCM zbog toga što dovodi do niza adaptivnih i maladaptivnih reakcija u miokardu (27,29,31). Povećana oksidacija glukoze i povećano stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala u mitohondrijama uzrokuju oksidativni stres koji oštećuje DNK i favorizuje apoptozu ćelija (29,31,32). Povećan nivo kiseoničnih radikala aktivira poli adenzindifosfat riboza polimerazu (PARP) kao reparatorni enzim. PARP dalje inhibira gliceraldehid fosfat dehidrogenazu (GADPH) koja skreće glukozu iz normalnog glikolitičkog puta u alternativni biohemijski put i time dovodi do oštećenja ćelija. PARP takodje oštećuje miokard tako što aktivira nukleinski faktor $\kappa\beta$, povećava ekspresiju vazokonstriktornog endotelina 1 i njegovih receptora (29,31,32).

Metabolički produkti glikacije proteina dovode do smanjenja elastičnosti arterija i miokarda, endotelne disfunkcije i ubrzavaju nastanak arterijskih plakova kod obolelih od dijabetesa. Kolagen i elastin takodje su osetljivi na delovanje ovih produkata tako da se menja njihova struktura i posledično povećava čvrstoća i otežava relaksacija miokarda (29,33).

Dodatni negativan efekat hiperglikemije je i aktivacija lokalnog renin angiotenzin aldosteron sistema (RAAS) koji je odgovoran za fibrozu i nekrozu miocita. Biopsijom miokarda nalaze se obe forme odumiranja ćelija kod pacijenata sa dijabetesom i apoptoza i nekroza, s tim što je apoptoza dominantnija u ovom slučaju za razliku od nekroze koja je svojstvena obolelim od hipertenzije (21,27,34).

1.4.2. **Hiperinsulinemija** - Nastojeći da održi nivo glukoze kompenzatorno se povećava nivo insulina, te zbog sličnosti između insulinskog receptora i insulinu sličnog faktora rasta (insuline-like growth factor – IGF-1) hiperinsulinemija indukuje celularnu hipertrofiju. Udruženo hiperglikemija i hiperinsulinemija stimulišu ekspresiju transformisanog faktora rasta 1 u fibroblastima, povećavajući sintezu matriksa i deponovanje vezivnog tkiva u miokardu (29,31).

Hronična hiperinsulinemija pored pomenute hipertrofije ima i druge toksične efekte na miokard preko aktivacije simpatičnog nervnog sistema i RAAS sistema. Stimulisani su i beta i angiotenzinski receptori tipa 1 (31). U normalnom srcu oko dve trećine energije za kontrakcije dobija se oksidacijom masnih kiselina a ostatak razgradnjom glukoze i laktata. Kod insulinske rezistencije značajno je smanjeno korišćenje glukoze, a povećana beta oksidacija masnih kiselina. To dovodi do smanjenja potrošnje kiseonika u miokardu i manje efikasnosti kontrakcije sa pratećim hemodinamskim posledicama (15,31).

1.4.3. **Lipotoksičnost** - Povećana akumulacija lipida u miokardu kod dijabetesa je takođe jedan od ključnih patogenetskih faktora koji povećava insulinsku rezistenciju, favorizuje nekrozu ćelija i kardijalnu disfunkciju (21,27,29). Regan i saradnici (20) su našli depozite lipofuscina, braon pigmentisnih granula koje sadrže lipide radeći biopsiju miokarda kod pacijenata sa dijabetesom. Biopsijom je takođe nađena povećana koncentracija triglicerida i holesterola u ćelijama miokarda (21,29). Povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina nastala lipolizom masnog tkiva inhibira oksidaciju glukoze, uzrokuje povećanu potrošnju kiseonika u toku beta oksidacije masti, enormno se akumuliraju potencijalno toksični metaboliti (lipotoksičnost) koji menjaju homeostazu kalcijumovih jona, pogoršavaju mehaničke performanse miokarda (27,29,35). Masne kiseline dodatno inhibiraju piruvat dehidrogenazu, povećavaju akumulaciju glikolitičkih metabolita i ceramida, što dalje favorizuje apoptozu (15,29).

1.4.4. Poremećaj homeostaze jona kalcijuma - Oksidativni stres uzrokovan povećanjem toksičnih metabolita u miokardu igra ključnu ulogu u poremećaju homeostaze jona kalcijuma (Ca^{2+}) kod pacijenata sa DCM (23). Precizna kontrola nivoa intracelularnog Ca^{2+} igra ključnu ulogu u regulaciji funkcije i rasta miocita (31). Promene u nivou regulatornih i kontraktilnih proteina, sarkoplazmatskog retikuluma, Ca^{2+} ATPaze i $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ mogu biti uzrokovane patološkim metabolizmom lipida i ugljenih hidrata kod pacijenata sa DM (27).

Ove promene najverovatnije su rezultat akumulacije toksičnih molekula kao što su dugolančani acilkarnitin, slobodni radikali i patološki sadržaj lipida u ćelijskim membranama (27,31). Kao posledica ovih promena dolazi do smanjene senzitivnosti za Ca^{2+} od strane regulatornih proteina koji su uključeni u aktomiozinski sistem. Poremećena homeostaza Ca^{2+} značajno se reflektuje na oštećenje funkcije leve komore (27,31).

1.4.5. Disfunkcija mitohondrija - Disfunkcija mitohondrija u DCM je još uvek nedovoljno razjašnjena pojava, mada se veruje da je povećanje slobodnih radikala do kojeg dovodi hiperglikemija značajan doprinoseći faktor (10,36,37). Oksidativni metabolizam u mitohondrijama je glavni izvor adenozin trifosfata (ATP) u srcu. Slobodni kiseonički radikali u mitohondrijama ili lipidni peroksidi kao što je hidroksinonenal mogu uzrokovati povećanje potrošnje kiseonika, koje nije praćeno povećanom proizvodnjom ATP, tako da vremenom zbog smanjenja energetskeg metabolizma dolazi do progresivne kontraktilne disfunkcije srca (36,38).

1.4.6. Poremećaj metabolizma bakra - Povišen nivo bakra u serumu nalazi se kod pacijenata obolelih od DM, a naročito kod onih sa izraženim mikrovaskularnim komplikacijama i sa hipertenzijom (29,39). Hiperglikemija menja svojstva ceruloplazmina i albumina glavnih proteina nosača bakra, što rezultira povišenim nivoom bakra u ekstracelularnom matriksu. Glikolizovani proteini sa svoje strane takođe povećavaju afinitet za bakar. Visok ekstracelularni nivo bakra aktivira oksido-reduktivni sistem, izazivajući tako dodatno stvaranje slobodnih radikala, posledični oksidativni stres i konačno fibrozu miokarda (29,39).

1.4.7. Autonomna neuropatija - Dijabetesna autonomna neuropatija takođe oštećuje funkciju miokarda. Hiperglikemija tokom vremena rezultira smanjenom simpatičkom inervacijom, te povećanjem ekspresije adrenergičkih receptora i nivoa kateholamina (39,40).

Ovi poremećaji stimulišu apoptozu miocita i miokardnu fibrozu, neminovno dovodeći do hipertrofije i disfunkcije leve komore (29,39,41). Patološki proces je intenzivniji kod starijih, kod većih vrednosti glikemije i kod dužeg trajanja bolesti. Dokazano je da autonomna neuropatija u kombinaciji sa vaskularnom endotelnom disfunkcijom, i inflamacijom pogoršava insulinsku rezistenciju, dovodeći tako do začaranog kruga pogoršanja hiperglikemije i njenih štetnih efekata na miokard (41).

1.4.8. Poremećaj mikrocirkulacije - Dijabetes se pored ostalog karakteriše i promenama u mikrovaskularnoj arhitekturi i na funkcionalnom i na strukturnom planu (39,40). Ove promene uključuju nenormalnu permeabilnost kapilara, formiranje mikroaneurizmi, depozite subendotelijalnog matriksa i periarteriolarnu fibrozu. Rezerva koronarnog protoka kod pacijenata sa DM je redukovana nezavisno od odsustva opstruktivnih lezija i hipertrofije leve komore (39,40). Hiperglikemija takođe izaziva povećanu sintezu vazokonstriktornih prostanoida u endotelu i aktivira protein kinazu C. Vazokonstrikcija dalje favorizuje miokardnu hipertrofiju i endoteijalnu disfunkciju. Protein kinaza C kao intracelularni signalni molekul smanjuje bioraspoloživost azotoksida (NO), kompromitujući tako endotel zavisnu vazodilataciju i usput povećava nivo slobodnih kiseoničnih radikala (27,39,41). Povećana adhezija leukocita, povećana permeabilnost za albumin, kompromitovana fibrinoliza značajno ubrzavaju mikrovaskularne komplikacije koje možemo videti kod dijabetesne neuropatije i nefropatije (39).

1.5. STADIJUMI DCM

Dijabetesna kardiomiopatija u svom toku ima dve glavne komponente, prvi kraći period u kome dolazi do fiziološke adaptacije na metaboličke poremećaje i drugi koji se karakteriše degenerativnim promenama kada je limitiran kapacitet miokarda za reparaciju. Rana primena preventivnih i terapijskih mera može u značajnoj meri usporiti i odložiti pojavu ozbiljnijih sekvela na miokardu (27,42,43). Načelno možemo govoriti o tri stadijuma DCM:

1.5.1. Rani stadijum – karakteriše se metaboličkim poremećajima kao što smanjenje glutationa 4, povećanje nivoa slobodnih masnih kiselina, deficit karnitina, promene u homeostazi Ca^{2+} i insulinska rezistencija.

U ovom stadijumu nema značajnih promena u strukturi koje se mogu otkriti ehokardiografski (normalne su dimenzije leve komore, masa, debljina zida). Disfunkcija miokarda može se detektovati jedino senzitivnim ehokardiografskim metodama kao što su strain, strain rate, Tissue Doppler. U ovom stadijumu javlja se endotelna disfunkcija (27,42,43).

1.5.2. Srednji stadijum – promene na intraćelijskom nivou kao što su poremećaj transporta Ca^{2+} i metabolizma masti dovode do nekroze i apoptoze miocita, fibroze i gubitka kvaliteta miokarda tako da se javlja poremećaj mitralnog protoka i moguće smanjenje ejekcione frakcije.

Glavne karakteristike ovog stadijuma su dakle hipertrofija miocita i miokardna fibroza. U ovom stadijumu promene morfologije leve komore (dimenzije, masa, debljina zida leve komore) su minimalne, a poremećaj dijastolne i sistolne funkcije je moguće detektovati konvencionalnom ehokardiografijom (27,42,43).

1.5.3. Kasni stadijum – Metaboličke promene i miokardna fibroza uzrokuju i oštećenje mikrocirkulacije. U ovom stadijumu pored funkcionalnih i strukturnih promena postoje mikrovaskularne promene, uključujući i povremene cirkulatorne spazme. Očigledne su promene i funkcije i strukture i u ovom stadijumu često je pridružena hipertenzija kao i prevremeno nastala ishemična bolest (27,42,43).

1.6. DIJASTOLNA DISFUNKCIJA LEVE KOMORE U DCM

Dijastolna disfunkcija (DD) se opisuje kao najranije uočljivi poremećaj funkcije leve komore u DCM. Ona prethodi nastanku sistolne disfunkcije (SD). Korišćenjem tehnike Tissue Dopplera (TD) utvrđeno je da postoji visoka prevalencija DD od 40-75% kod pacijenata sa DM a bez verifikovane koronarne bolesti (36,38,44). Pomoću nekoliko mehanizama nastoji se objasniti nastanak DD a to su: povećana akumulacija lipida, poremećena homeostaza Ca^{2+} , akumulacija kolagena, miokardna fibroza i oštećenje miocita (27,36,38).

Ehokardiografski znaci DD su: smanjenje ranog dijastolnog punjenja leve komore na račun atrijalne komponente (E/A inverzija), produženje izovolometrijskog relaksacionog vremena (IVRT), smanjenje rane dijastolne brzine mitralnog anulusa (Em) i povećanje E/Em indeksa (21,36,45). Relacije između metaboličkih promena, fibroze i dijastolne disfunkcije mogu se jasnije prikazati kroz tri stadijuma: 1. Stadijum – blaga DD, poremećena je relaksacija miokarda, i mitralni protok $E/A < 1$. Pošto je rana relaksacija aktivan proces u ovom stadijumu dominiraju metaboličke promene nad fibrozom, 2. Stadijum - umerena DD, mitralni $E/A > 1$ (pseudonormalizacija), fibroza je umerena i povišen je pritisak u levoj pretkomori, 3. Stadijum – teška DD, mitralni $E/A > 1,5$ (restriktivno punjenje), reč je o teškoj fibrozi i značajno povišenom intraatrijalnom pritisku (27).

1.7. SISTOLNA DISFUNKCIJA LEVE KOMORE U DCM: Sistolna disfunkcija nastaje nakon što se razvije manifestna DD i ona u značajnoj meri zavisi od stepena oštećenja i gubitka miocita a time i gubitka snage srčanog mišića i nesposobnosti da razvije silu, što se manifestuje kroz smanjenje kontraktilnosti, slabljenje pumpne funkcije i sniženje ejeckione frakcije (21,27). Početna SD se često ne može detektovati korišćenjem tehnika standardne dvodimenzionalne ehokardiografije. Tek sa primenom TD strain analiza i maksimalne sistolne brzine, poremećaji sistolne funkcije opisani su kod 24% slučajno odabranih pacijenata sa dijabetesom, bez prisutne koronarne bolesti i hipertrofije leve komore (36). Klasični manifestni znaci sistolne disfunkcije su sniženje ejeckione frakcije, frakcionog skraćanja i udarnog volumena (38).

U ranom stadijumu DCM, kod asimptomatskih pacijenata sa normalnim ehokardiografskim parametrima, znaci smanjene kontraktilne funkcije mogu se detektovati testom opterećenja naporu i to čak kod 40% pacijenata sa DM (21,36). Novija saopštenja kod obolelih od DM1 i DM2 nalaze da je smanjena longitudinalna funkcionalna rezerva nakon opterećenja što se dokazuje smanjenjem maksimalnog udarnog indeksa leve komore, kardijalnog indeksa i ejeckione frakcije (21).

1.8. UDRUŽENOST DM I HIPERTENZIJE I/ILI MIOKARDNE ISHEMIJE:Ukoliko postoji nelečena hipertenzija i/ili miokardna ishemija DCM iz blage asimptomatske forme može ubrzano napredovati u manifestnu dijastolnu i sistolnu disfunkciju sa pratećom kliničkom simptomatologijom (27). Prema podacima iz literature prevalencija hipertenzije je dvostruko veća kod obolelih od DM ukoliko se uporede sa kontrolnom grupom bez DM. Isto tako zbog endotelne disfunkcije kod pacijenata sa DM se rano razvija ateroskleroza. Aterogenezi značajno doprinose i povišen angiotenzin II i poremećen metabolizam lipida. Insulinska rezistencija sa svoje strane znatno ubrzava ateroskrozu koronarnih arterija (27). Intenzitet aterogeneze direktno zavisi od trajanja bolesti i kvaliteta kontrole glikemije. Ubrzana ateroskleroza koronarnih arterija, miokardna ishemija, povišen oksidativni stres i vaskularna endotelna disfunkcija jako utiču na progresiju DCM (27).

1.9. KLINIČKE MANIFESTACIJE DCM: Kliničke manifestacije dijabetesne kardiomiopatije su dispnoa, aritmije, atipični bol u grudima ili malaksalost. U kasnijem stadijumu mogu se razviti i simptomi kongestivne srčane insuficijencije (10,46).

1.10. DIJAGNOSTIKA DCM : U ovom trenutku ne postoji jedinstvena metoda za dijagnostiku DCM. Standardna dvodimenzionalna ehokardiografija se preporučuje kao metoda izbora zbog široke dostupnosti, neinvazivnosti i prihvatljive cene (47). Napredniji pristup daje magnetna rezonanca (MRI) uz spektroskopiju i primenu kontrastnih agenasa. Ova strategija zajedno sa serumskim biomarkerima može ponuditi jasniju sliku promena u strukturi i funkciji kod DCM već u ranom stadijumu bolesti (47). Kardiološki MRI je zlatni standard za merenje dimenzija i volumena, naročito kod pacijenata koji po svom habitusu imaju loš ehokardiografski prozor. MRI meri parametre punjenja leve komore koji su uporedivi sa ehokardiografijom. Senzitivnije tehnike od klasičnog ultrazvuka su Tissue Doppler, strain i strain rate, koje takođe mogu detektovati prekliničke poremećaje kod DCM. Ultrasonični povratni signal (backscatter) je nova metoda za kvantifikaciju stepena fibroze miokarda na osnovu sadržaja kolagena (29).

Ne treba zaboraviti da i EKG snimljen u miru može sugerisati postojanje DCM kod obolelih od dijabetesa. Prema podacima iz literature slabija progresija R zupca (definiše se kao $R < 3$ mm u V1-3) kod dijabetičara ukazuje na postojanje DCM, pod uslovom da se isključe drugi razlozi koji mogu uticati na ovu progresiju (hipertrofija leve komore, ožiljne promene, poziciono, poremećaji provodjenja Hisovim snopom)(39).

1.11. EHOKARDIOGRAFIJA:

1.11.1. KLASIČNE EHOKARDIOGRAFSKE METODE: M mod, 2D i Doppler se koriste u rutinskom radu za procenu funkcije leve komore.

1.11.1.1. **M mode** (Time Motion): je prvobitno opisan ranih 1950-tih godina kao jedini klinički dostupan način za ultrazvučnu analizu srčanih struktura. Iako mnogi danas smatraju da je prevaziđena metoda i dalje je opstao kao deo savremene ehokardiografije (48,49). Ultrazvučni signal se odbija od različitih površina u srcu i na pokretnom papiru ili ekranu ispisuje linije koje daju informacije o lokaciji pojedinih struktura u jedinici vremena. Značajna prednost M u odnosu na 2D mod je superiornija temporalna rezolucija. M mod može u svakodnevnoj praksi da identifikuje tačnu poziciju struktura koje se brzo kreću u toku srčanog ciklusa, kao što su valvule. M mod može snimiti strukture sa frekvencom do 1000 frejmova u sekundi a 2D 15 do 100 zavisno od sektora posmatranja i srčane frekvencije (48). Rutinska M mod ehokardiografija uključuje snimanje 4 srčane valvule, levu pretkomoru, aortu i levu komoru, sa određivanjem dimenzija i ejeckione frakcije. Desna komora se takođe preseca ali deo preseka je nedovoljan za detaljniju analizu. Najviše podataka u M modu dobija se u uzdužnom parasternalnom preseku zbog toga što to uključuje 5 od 7 struktura od primarnog interesa: (aortna valvula, aorta, leva pretkomora, mitralna valvula, leva komora). Preostale strukture trikuspidne i pulmonalne valvule mogu se dobiti u uzdužnom preseku ulaznog trakta desne komore i plućne arterije. Optimalna pozicija sonde za M mod je perpendikularna pozicija prema strukturama od interesa (49).

1.11.1.2. **Dvodimenzionalni (2D) mod:** sonde za mehaničko sektorsko skeniranje srca razvijene su početkom 1970-tih godina sa željom da se optimalno snime anatomske i funkcionalne karakteristike pojedinačnih segmenata srca u nekoliko ravni preska u realnom vremenu.

Prvobitne sonde koristile su jedan rotirajući kristal a kasnije je razvijena “phased array” metoda sa multiplim malim kristalima koji se kontrolišu elektronski (50,51). Danas se ove druge više koriste zbog male veličine i mogućnosti da simultano snimaju 2D i M mod. 2D prikaz pored anatomskih detalja omogućuje uvid i u funkciju leve komore i procenu ejekcione frakcije. Ukratko indikacije za 2D ehokardiografiju su: analiza perikarda, verifikacija perikardnog izliva, analiza šupljina leve i desne komore , evaluacija ventrikularne hipertrofije, dilatacije, abnormalnosti segmentne kinetike, vizualizacija tromba, analiza zalistaka, stenoze mitralne i aortne valule, mitralnog prolapsa, analiza velikih krvnih sudova (disekcija aorte), pregled šupljina pretkomora i uvid u kontinuitet komorskog i pretkomorskog septuma, i na kraju verifikacija traumatskih lezija srca. Prilikom rutinskog pregleda uobičajeno se koriste uzdužni i poprečni parasternalni i apikalni presek a po potrebi se dopunjuju subkostalnim ili jugularnim pristupom (50,51).

1.11.1.3 **Doppler:**Doppler ehokardiografija je omogućila dobijanje informacija o protoku krvi u srčanim šupljinama i velikim krvnim sudovima u realnom vremenu neinvazivnim putem. Tehnički se razlikuje bitno od 2D prikaza jer se zasniva na odbijanju ultrazvučnog signala od eritrocita koji se kreću i radi na principu Dopplerovog efekta (52,53). Princip da ultrazvučni talas odbijen od objekta u pokretu menja frekvenciju prema brzini i smeru kretanja objekta (povećava se za dolazeće a smanjuje za odlazeće objekte) naziva se Dopplerom pomak (54) i iskorišćen je za izračunavanje brzine i smera kretanja krvi. Za merenje se koriste dva načina: kontinuirani (CW) Doppler, kod koga se u transdjuseru nalaze dva piezoelektrična kristala, gde je jedan emiter a drugi prijemnik, pri čemu se mogu simultano meriti sve brzine u pravcu prostiranja ultrazvučnog snopa i pulsni (PW) Doppler, gde transdjuser sa jednim kristalom naizmenično emituje i prima odbijene talase, pri čemu se moraju uskladiti vremenski razmak između impulsa i dubina prostiranja ultrazvučnih talasa. Na ovaj način meri se brzina protoka u tačno definisanom uzorku. Kontinuirani Doppler u principu je bolji za merenje većih brzina , pulsni za manje protoke, a najbolji rezultati postižu se kombinovanjem obe metode (53,54).

Rutinsko Dopler ispitivanje započinje se iz apikalnog preseka. Apikalni prozor generalno omogućuje odličan pristup jer je ultrazvučni snop paralelan većini glavnih protoka u srcu i velikim krvnim sudovima (52). Klinički značaj Doppler ispitivanja je pored analize brzine i smera protoka krvi u evaluaciji: valvularne stenozе, valvularne regurgitacije, intrakardijalnih pritisaka i intrakardijalnih šantova (53). Kodiranje protoka bojom daje daleko realističnije prikaze i poboljšava osetljivost Dopplera u detekciji urođenih i stečenih srčanih mana, intrakardijalnih šantova, i kvantifikaciju valvularnih regurgitacija. Konvencionalno protoci prema sondi označavaju se crvenom i žutom bojom a od sonde plavom i zelenom, dok turbulentni protoci mogu poprimiti razne kombinacije, zavisno od dizajna i kvaliteta aparata (54).

1.11.2. TKIVNI DOPPLER: Za otkriće tkivnog Dopplera (TD) smatra se zaslužnim Francuski naučnik Karl Isaaz koji je prvi ukazao na značaj kliničkih i dijagnostičkih potencijala TD prikaza (55). Klinička primena TD počela je 1989. godine, a za tehnički razvoj osnova je bio pulsni Doppler (56,57). Potreba za razvojem objektivnijih ehokardiografskih metoda za procenu regionalne miokardne funkcije nastala je iz činjenice da je za vizuelnu procenu potreban intenzivan trening i da se i pored toga ne može izbeći subjektivnost (57,58). Značaj TD prikaza je što omogućava dobijanje kvantitativnih informacija o kretanju miokarda, nezavisno od kvaliteta sive skale u 2D eho prikazu. Na ovaj način smanjuje se inter i intrapozmatračka varijabilnost u interpretaciji regionalne miokardne kinetike i povećava tačnost i reproducibilnost kod izvođenja stres ehokardiografije i procene miokardne vijabilnosti (59). Princip TD zasniva se na različitom filtriranju signala. Protok krvi se karakteriše većim brzinama (preko 50 cm/sec) i niskom amplitudom reflektovanog signala, dok tkiva imaju visok intenzitet signala i visoku amplitudu ali male brzine kretanja (tipično ispod 20 cm/sec). Zbog toga se za protoke krvi koriste filteri visoke propusne moći a za TD niske (56,60). Primena TD korisna je u kvantifikaciji longitudinalne funkcije pri čemu je teže izdvojiti pojedinačne segmente. Tkivna brzina baze leve komore je integral smanjenja brzine od baze do apeksa i na ovaj način se pre dobijaju informacije o globalnoj nego o regionalnoj funkciji (58). Brzine TD mogu se prikazati u pulsnom spektru ili u kolor prikazu 2D odnosno M moda (60).

Danas se TD koristi u evaluaciji miokardne funkcije, naročito u dijagnozi dijastolne disfunkcije i rane koronarne bolesti, u diferencijalnoj dijagnozi restriktivne kardiomiopatije, konstriktivnog perikarditisa i aberantnog provođenja impulsa (55,57,59).

1.11.3. STRAIN METODA: Nova savremena metoda za merenje deformacije miokarda razvijena je krajem prošlog i početkom ovog veka. Prvi opis dao je Heimdal sa saradnicima 1998. godine (61). Termin „strain“ prvi put su upotrebili Mirsky i Parmley 1973 godine (62). Strain u svakodnevnom govoru na Englskom jeziku označava „istezanje“ dok se u naučnom smislu definiše kao deformacija (62). Za ultrazvučnu procenu deformacije miokarda aktuelne su dve različite metode: Tissue Doppler strain i dvodimenzionalni strain u 2D modu (markiranje akustičnih uzoraka - speckle tracking) (63). Uzorci veličine 20-40 tačaka opisuju se kao „speckles“, markeri, otisci prsta i mogu se pratiti softverski u toku celog srčanog ciklusa (64,65). Miokardni strain uz pomoć TD prikaza superiorniji je u odnosu na sam TD ali je zavistan od ugla posmatranja i može pratiti pokrete u uzdužnoj ili poprečnoj osi prema sondi (63,66). Na ovaj način teško je proceniti segmentnu kinetiku jer postoji uticaj mešanja sa brzinama susednih segmenata (56,63). *Speckle tracking* ehokardiografija je nova ultrazvučna neinvazivna tehnika koja dozvoljava objektivnu evaluaciju globalne i regionalne miokardne funkcije nezavisno od ugla posmatranja (63,67). Strain i strain rate su parametri deformacije miokarda. Takozvani Lagrangian-ov strain (ϵ) se matematički definiše kao promena dužine miokardnih vlakana u toku stresa na kraju sistole u poređenju sa originalnom dužinom u relaksiranom položaju na kraju dijastole $\epsilon = (L - L_0) / L_0$. Strain se po pravilu izražava u procentima (%). Promena straina u jedinici vremena označava se kao strain rate (SR). Izražava se kao sekonda⁻¹ (67). Negativan strain podrazumeva skraćenje vlakana i istanjenje miokarda, dok pozitivan znači izduženje vlakana i debljanje miokarda (60).

U kliničkoj praksi merimo longitudinalni strain u uzdužnom preseku sa 2 i 4 srčane supljine i cirkumferencijalni strain u poprečnom preseku. Radijalni strain može se analizirati u oba akustična prozora (61).



Dijagram 1. Šematski prikaz radijalnog, cirkumpferencijalnog i longitudinalnog straina (preuzeto iz: Blessberger H at all. Heart 2010; 96:718)

1.11.3.1. **Longitudinalni strain** – predstavlja miokardnu deformaciju koja se registruje od baze do apeksa. U toku sistole miokardna vlakna se skraćuju, smanjuje se distanca baza-apeks, sa pojavom negativne strain krivulje. Analiza se vrši u apikalnom preseku sa 2 i 4 srčane šupljine u ukupno do 17 segmenata i globalno, što je praktično kvantitativni indeks globalne funkcije leve komore (61,67).

1.11.3.2. **Radijalni strain** – označava miokardnu deformaciju usmerenu prema centru šupljine leve komore i reprezentuje debljanje i tanjenje zida leve komore u toku srčanog ciklusa. U toku sistole dolazi do progresivne propulzije sa pozitivnom krivuljom. Tehnički merenje se može izvršiti i u apikalnom i u poprečnom preseku (61,67).

1.11.3.3. **Cirkumferencijalni strain** - reprezentuje skraćenje miokardnih vlakana duž poprečnog obima, posmatranog u poprečnom preseku. U toku sistole cirkumferencijalna distanca između tačaka se smanjuje a merenje pokazuje negativnu krivulju. Slično longitudinalnom i cirkumferencijalni strain može analizirati globalne parametre (67).

Klinička primena strain rate metode ispitana je u različitim patološkim stanjima kao što su: hipertenzija, dijabetes, oboljenja srčanih valvula, srčana insuficijencija (67), mehanička disinhronija, miokardna disfunkcija kod primene kardiotsičnih lekova (67,68).

Za procenu tačnosti strain analize klasično se koriste magnetna rezonanca i sonomikrometrija kao referentne metode i prema podacima iz literature postoji značajna korelacija koja opravdava primenu novih metoda. Zasluge za uvođenje u kliničku praksu Strain rate ehokardiografije imaju Reisner, Leitman, Friedman i Lysyansky (2004). Oni su vršili analizu digitalnih snimaka video zapisa sa pratećim EKG-om i praćenjem markiranih tačaka, na osnovu čega su programski mogli računati Lagrangian-ov strain (69).

Ove studije se pokazale da ehokardiografska metoda strain rate ima klinički značaj što je uslovalo dalji ubrzan razvoj na tehničkom i istraživačkom planu. Radi se na standardizaciji između različitih platformi aparata, određivanju normalnih vrednosti i optimizaciji strain algoritama. Poboljšava se metodologija detekcije endokardne i epikardne linije, a dodatni optimizam uliva i rad na razvoju trodimenzionalne (3D) speckle tracking tehnologije (69).

1.12. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA DIJABETESNE KARDIOMIOPATIJE

U ovom poglavlju biće prikazan hronološki pregled dosadašnjih studija, u poslednjih desetak godina, koje su se bavile ispitivanjem sistolne i dijastolne funkcije u DCM naročito u asimptomatskoj fazi, sa idejom da se ranom primenom preventivnih i terapijskih mera odloži i uspori razvoj kardiovaskularnih komplikacija dijabetesa.

2003 - Andersen i saradnici su upoređivali 32 normotenzivna pacijenta sa DM i normalnom ejectionom frakcijom sa 32 zdrave kontrole radeći longitudinalni strain i strain rate. Rezultati prosečnog longitudinalnog straina po segmentima bili su značajno niži kod dijabetičara u odnosu na kontrole kao i vrednosti za strain rate i umanjeње je bilo još značajnije kod ispitanika koji su imali i dijastolnu disfunkciju (70).

2003 - Zhi You Fang sa saradnicima je ispitivao strain metodologijom 186 pacijenata sa normalnom EF i odsustvom koronarne bolesti, od toga 48 samo sa DM, 45 sa hipertrofijom leve komore (HLK) , 45 sa DM i HLK i 48 kontrola .Svi ispitanici pokazali su niže vrednosti sistolnog straina i strain rate u odnosu na kontrole a najznačajnije smanjenje registrovano je u grupi sa DM i HLK (71).

2004 – Carissa i saradnici ispitivali su trodimenzionalne parametre sistolne i dijastolne funkcije kod 28 pacijenata sa DM i 31 zdrave kontrole. Analizom rezultata zaključeno je da su svi strain parametri uključujući i 3D strain značajno sniženi kod grupe sa DM kao i dijastolni strain rate (72).

2004 – Fang je ispitivao efekte subkličke disfunkcije leve komore na radijalnu funkciju kod 53 pacijenta sa dijabetesom koji nisu imali HLK niti ishemiju. Rađena je dobutamin stres ehokardiografija i poređeni su sa normalnim kontrolama. Prosečni radijalni strain i strain rate bili su kompenzatorno povećani na račun smanjenja longitudinalnih parametara kod pacijenata sa DM (73).

2005 – Di Bonito i saradnici ispitivali su uz pomoć TDI i klasične ehokardiografije dijastolnu funkciju kod 40 pacijenata sa DM u poređenju sa 20 kontrola i našli značajno smanjenje Em kod ispitanika, povećanje kasne dijastolne brzine mitralnog anulusa (Am) i smanjenje Em/Am indeksa, dok kod standardnih eho parametara nije bilo značajne razlike. Tom prilikom dokazano je da je DD povezana sa stepenom insulinske rezistencije (74).

2005 – Fang je ispitivao 101 pacijenta sa DM koji nisu imali simptome niti poznatu KVB uz pomoć ergo testa, klasične ehokardiografije i merenjem atrijsalnog natriuretskog peptida. Nakon isključenja hipertrofije leve komore i koronarne bolesti subklička DCM verifikovana je kod 24 od 66 pacijenata (36,4%) dok natriuretski peptid nije pokazivao značajniju korelaciju sa pojavom DCM (75).

2006 – Moir sa saradnicima , analizirao je uz pomoć kvantitativne kontrastne ehokardiografije i strain rate metode uticaj mikrovaskularne bolesti na DCM. Studija je rađena na 22 pacijenta sa DM koji nisu imali koronarnu bolest i 26 kontrola. Nađeno je da su vrednosti indeksa miokardnog protoka i strain parametara značajno niži u grupi sa DM u odnosu na kontrole (76).

2007 – Galderisi i saradnici ispitivali su 24 pacijenta sa DM i 16 kontrola uz pomoć klasičnog, Tissue Doplera, strain metoda i dobutaminskog stres testa, pri čemu je u miru značajno bila niža Em vrednost kod ispitanika a u toku dobutaminskog testa i vrednosti straina i strain rate su pokazale značajno smanjenje što je bio dokaz smanjenja longitudinalne mehanike kod ispitanika sa DM (77).

2008 – Piazza je sa saradnicima ispitivao vrednosti miokardnog indeksa performansi (MPI) kod 45 muškaraca sa DM (23 hipertenzivna i 22 normotenzivna) i 22 kontrole. Zaključio je da MPI značajno veći kod pacijenata sa DM u odnosu na kontrole nezavisno od prisustva hipertenzije. MPI je u obe grupe imao pozitivno korelaciju sa vrednostima glikolizovnog hemoglobina. Ovo govori u prilog činjenice da se MPI može koristiti za prekliničku procenu DCM u odsustvu simptoma i indirektno za procenu kvaliteta metaboličke kontrole (78).

2008 - Ernande je postavila sebi za cilj da proveri da li *speckle tracking imaging* (STI) može da detektuje subkliničku miokardnu disfunkciju u populaciji asimptomatskih pacijenata sa DM koji nisu imali istoriju KVB i čiji je klasični ehokardiogram bio normalan. U studiji je učestvovalo 114 pacijenata sa DM i 88 zdravih kontrola uparenih po godinama. Ispitivanje je vršeno klasičnom ehokardiografijom i rađen je longitudinalni i radijalni strain. Nakon dobijenih rezultata uni i multivarijantnom regresionom analizom dokazano je da su kod grupe sa DM snižene vrednosti strain parametara i da longitudinalni strain pokazuje korelaciju sa muškim polom, indeksom telesne mase, krvnim pritiskom, dok radijalni ima veze sa sistolnim dijametrom leve komore i polom. Zaključak je bio da je STI metoda sposobna detektovati subkliničku miokardnu disfunkciju u populaciji sa tipom 2 DM. Snižene vrednosti longitudinalnog i radijalnog straina mogu poslužiti kao preklinički markeri DCM (79).

2008 – Ma, Xie, Wang sa saradnicima ispitivali su vrednosti strain metoda u proceni sistolne funkcije u uzdužnom i poprečnom preseku kod obolelih od DM. Od 100 ispitanika sa normalnom ejakcionom frakcijom, 41 pacijent je imao samo DM, 22 DM i HLK, a 37 su bile zdrave kontrole. Sistolna funkcija u uzdužnoj osovini merena je longitudinalnim strainom a u poprečnoj radijalnim strainom.

Kod longitudinalnog straina zabeleženo je značajno smanjenje vrednosti kod DM grupe u odnosu na kontrole a ono je bilo još izraženije kod pacijenata koji su imali i HLK. Vrednosti radijalnog straina nisu pokazivale značajne razlike. Zaključeno je da se strain može koristiti za otkrivanje ranih abnormalnosti kod pacijenata sa DM tipa 2 koji imaju normalnu sistolnu funkciju leve komore (80).

2009 – Ng AC, Delgado, Bertini i saradnici ispitivali su multidirekcionim strainom i strain rate analizom 47 asimptomatskih muških dijabetičara na sistolnu i dijastolnu funkciju, kao i 53 zdrave kontrole i zaključili da kod ispitanika postoji značajna promena E/A indeksa, indeksa sistolne (S) i dijastolne (D) brzine plućnog protoka (S/D), ranog dijastolnog strain rate i vrednosti longitudinalnog straina što govori u prilog poremećene sistolne i dijastolne funkcije kod obolelih od DM uz naglasak da je ovde kompromitovana samo longitudinalna a očuvana i radijalna i cirkumferencijalna funkcija (81).

2009 – Muranaka je ispitivao 55 pacijenata sa normalnom EF i bez koronarne bolesti 17 sa DM, 22 sa DM i HTA i 16 kontrola. Rađeni su strain i strain rate za levu komoru i levu pretkomoru. Rezultati su pokazali da postoje poremećaji dimenzija i provođenja u levoj pretkomori kao i sistolna i dijastolna disfunkcija leve komore kod pacijenata sa DM nezavisno od pristustva dilatacije pretkomore ili hipertrofije leve komore. Prisustvo hipertenzije dovodi do pogoršanja dijastolne funkcije LK i funkcije provođenja leve pretkomore (82).

2009 – Nakai, Takeuchi, Nishikage i saradnici su koristili strain metode kod 60 asimptomatskih pacijenata sa DM i normalnom ejakcionom frakcijom i poredili ih sa 25 zdravih kontrola uparenih po godinama. Svim ispitanicima rađeni su longitudinalni, radijalni i cirkumferencijalni strain. Rezultati su pokazali da je longitudinalni strain značajno snižen po svim segmentima kod dijabetičara dok je radijalni strain bio niži u bazalnim a cirkumferencijalni u apikalnim segmentima (83).

2010 - Cesare Russo sa saradnicima je ispitivao 708 pacijenata u CABL studiji (Cardiac Abnormalities And Brain) uz pomoć klasičnog i Tissue Doplera. Ukupno je bilo 4 grupe i to, bez hipertenzije i dijabetesa, samo sa hipertenzijom, samo sa DM i poslednja sa HTA i DM. Tom prilikom dokazano je da su i HTA i DM nezavisno pojedinačno odgovorni za slabiju dijastolnu

funkciju leve komore a da zajedno pokazuju negativan sinergizam za dijastolnu mehaniku i povećanje pritisaka u levoj pretkomori (84).

2010 – Poanta sa saradnicima ispitao je grupu od 62 pacijenta sa dobro kontrolisanim DM klasičnom ehokardiografijom i pulsним Dopplerom na sistolnu i dijastolnu funkciju. Nađena je značajna razlika između dijabetičara i kontrola u vrednosti A talasa i E/A indeksa, što je znak kompromitovanog punjenja leve komore, kao i smanjene dijastolne funkcije i kod asimptomatskih pacijenata (85).

2011 –Seferović-Mitrović, Lalić, Vujisić-Tešić sa saradnicima ispitivali su 104 asimptomatska pacijenta sa DM uz pomoć klasične ehokardiografije, Tissue Dopplera i stres testa i tom prilikom su našli zastupljenost dijastolne disfunkcije leve komore kod 12(11,5%) i neme ishemije kod 6 (5,8%) i to ukupno iznosi 18 (17,3%) kardiovaskularnih komplikacija, što je nešto niži procenat u odnosu na prethodna istraživanja (86).

2011 – Ernande, Bergerot, Rietzschel i saradnici ispitivali su 114 pacijenata sa DM bez KVB i poredili ih sa 88 zdravih kontrola uz pomoć konvencionalne ehokardiografije i speckle tracking parametara. Tom prilikom je nađeno da pacijenti sa DM imaju smanjen E/A indeks, produžen EDT i IVRT i povećan E/Em indeks. Dijastolna disfunkcija registrovana je kod 47% pacijenata sa DM a sistolna kod 32% . Zanimljivo je da je tom prilikom sistolna disfunkcija registrovana kod 28% pacijenata sa normalnom i 35% sa poremećenom dijastolnom funkcijom (87).

2012 – Patil je kod 50 asimptomatskih pacijenata sa DM uz pomoć merenja veličine leve pretkomore i Doppler parametara dokazao da postoji DD kod 32(64%) ispitanika i da postoji povezanost između poremećene dijastolne funkcije , nivoa glikemije, dužine trajanja bolesti i vrste tretmana (88).

2014 – Gaber je ispitivao 20 pacijenata sa DM i poredio ih sa 20 zdravih kontrola koristeći standardnu ehokardiografiju TD , strain i strain rate. Razlika je bila značajna kod TDI i strain parametara u smislu poremećene sistolne i dijastolne funkcije kod dijabetičara dok su klasični parametri bili slični u obe grupe (89).

2014 - Arezoo Zoroufian je ispitivao 37 pacijenata sa DM a bez koronarne bolesti i hipertenzije klasičnom ehokardiografijom, Tissue Dopplerom i strain metodom i poredio ih sa 39 zdravih

kontrola. Kod pacijenata sa DM nađena je značajna redukcija globalnog i segmentnog straina u odnosu na kontralnu grupu, što govori u prilog sistolne disfunkcije, dok su merenja Tissue Dopplerom dokazala i ispade u dijastolnoj funkciji (90).

2014 – Guo, Wang, Song i saradnici su ispitivali 62 pacijenta, od kojih su u prvoj grupi imali samo hipertenziju, u drugoj hipertenziju i dijabetes a u trećoj hipertenziju, dijabetes i mikroalbuminuriju. Rađen je longitudinalni, radijalni, cirkumferencijalni strain, torzija i EF leve komore. Rezultati su pokazali da je između prve i treće grupe bila značajna razlika u vrednosti E,A talasa E/A indeksa, Em, E/Em i da je longitudinalni strain bio zantno niži što govori u prilog pozitivne korelacije između mikroalbuminurije i oštećenja sistolne i dijastolne funkcije leve komore (91).

2. CILJ RADA

2.1. Analiza pacijenata sa dijabetesom (a. bez kardiološkog oboljenja, b. sa hipertenzijom, c. sa anginom pectoris) klasičnim ehokardiografskim metodama na prisustvo strukturnih i funkcionalnih poremećaja srca poznatih pod pojmom dijabetesna kardiomiopatija i uporediti rezultate sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika.

2.2. Analizirati vrednost nekonvencionalnih ehokardiografskih parametara (EDT, IVRT, Vp, MAPSE, Em, E/Em, MPI, S/D) u odnosu na klasične (dijastolna dimenzija leve komore - EDD, sistolna dimenzija - ESD, EF, FS, masa leve komore – MLK, debljina septuma u dijastoli - ST Thick, debljina zadnjeg zida – PW Thick, LAV, E/A indeks) u detektovanju razlika među podgrupama pojedinačno i u odnosu na kontrolnu grupu.

2.3. Ispitati osetljivost i pouzdanost ehokardiografskog merenja deformacije miokarda (speckle tracking : longitudinalni strain – S_{long} , cirkumferencijalni strain – S_{circ} i strain rate u ranoj dijastoli - SR_{long} E, kod sve tri podgrupe ispitanika u detekciji dijabetesne kardiomiopatije i uporediti rezultate sa podacima iz literature.

2.4. Prospektivnim praćenjem svih ispitanika u jednogodišnjem periodu proceniti prediktivnu vrednost ispitivanih ehokardiografskih parametara u razvoju neželjenih događaja (broj hospitalizacija, angina pektorisa, nema ishemija, aritmije, akutni infarkt miokarda, manifestna srčana insuficijencija, smrtni ishod).

2.5. Proceniti opravdanost primene novih ehokardiografskih metoda u svakodnevnom radu kod rizične grupe pacijenata kao što su asimptomatski dijabetičari sa mikroalbuminurijom.

3. METOD RADA

Istraživanje je dizajnirano kao analitička, prospektivna studija i sprovedeno je u opštoj Bolnici, Domu zdravlja i kardiološkoj ambulanti poliklinike „Corona“ u Užicu u periodu od početka januara 2012. do kraja maja 2014 godine. Osnovna laboratorijska i klinička ispitivanja sprovedena su u prve dve ustanove a napredna ultrazvučna dijagnostika u poliklinici, potpuno besplatno po zakazanim terminima i uz pismenu saglasnost. U studiju je uključeno 210 pacijenata oba pola, starosti od 41 do 73 godine koji boluju od dijabetesa tipa 2, i oni su podeljeni u tri podgrupe po 70 pacijenata svaka:

a) ispitanici bez kardiološkog oboljenja DM, b) ispitanici sa anginom pektorisa DM i AP, c) ispitanici sa hipertenzijom DM i HTA.

Za kontrolnu grupu uzeti su zdravi dobrovoljci koji su unapred upoznati sa protokolom istraživanja, ukupno 80 upareni po polu i životnoj dobi, bez multiplih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti.

U studiju nisu uključivani pacijenti koji su imali: urođenu ili stečenu srčanu manu, hipertrofičnu ili dilatativnu miokardiopatiju, veštačke srčane valvule, blok leve grane Hisovog snopa, atrijalnu fibrilaciju, tešku formu komorske aritmije (Lown IV i V), anemiju, malignu bolest tešku opstruktivnu bolest pluća i deformitete grudnog koša koji tehnički ograničavaju primenu ultrazvuka.

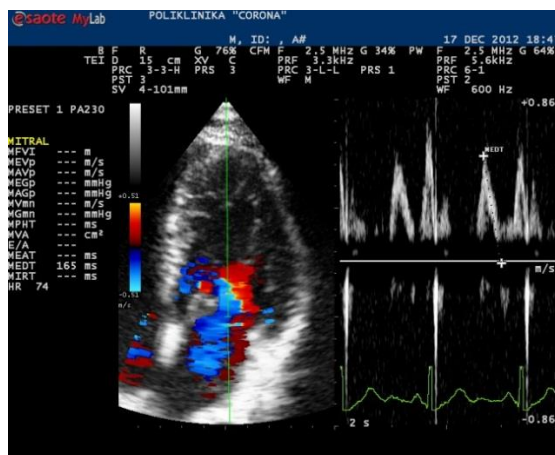
3.1. **Osnovni klinički parametri:** Svim ispitanicima, prilikom uključivanja u studiju, određivani su: telesna težina, telesna visina, prisustvo klasičnih faktora rizika: stres, pušenje, hiperlipidemija, gojaznost. Izračunavan je indeks telesne mase (kg/m²) - BMI i rađena je kompletna laboratorijska obrada: glikemija, lipidogram, Hgb A1C, testovi na mikroalbuminuriju, pregled očnog dna.

Klinički kardiološki pregled rađen je na standardan način sa snimanjem EKG u miru, merenjem krvnog pritiska živinim sfigmomanometrom na obe ruke, a potom je izvođena ergometrija na bicikl ergometru po Bruce-ovom protokolu.

Ehokardiografski pregled srca izvođen je na komercijalno dostupnom aparatu ESAOTE My LAB 30 CV, sa softverskim paketom X-Strain, multifrekventnom sondom od 3 MHz uz korišćenje harmonic imaging tehnologije. Analiza ehokardiografskih parametara činjena je bez uvida u kliničke podatke o pacijentima. Izvršena su sledeća ispitivanja za procenu funkcije leve komore:

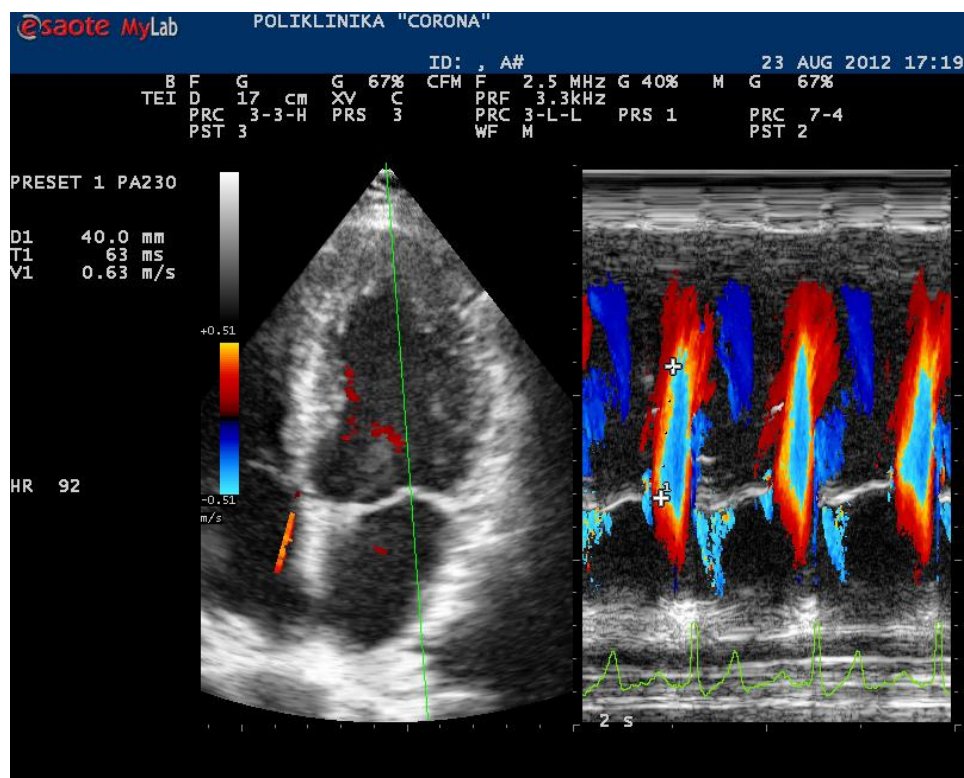
3.2. **Standardni ehokardiografski parametri** u skladu sa ASE (American Society of Echocardiography) preporukama (92) : enddiastolni dijametar leve komore - EDD, endsistolni dijametar leve komore - ESD, ejekciona frakcija - EF po Simpsonu (LK EF;%), frakciono skracenje - FS, indeks mase leve komore - MLK indeks (g/m² telesne površine), debljina septuma u dijastoli - ST Thick, debljina zadnjeg zida u dijastoli - PW Thick, LAV indeks (određivan planimetrijski) , indeks mitralnog protoka - E/A indeks. Procena dijastolne funkcije vršena je u skladu sa prihvaćenim preporukama (93). Mitralni protok meren je pulsним Dopplerom u preseku 4 srčane šupljine sa postavljanjem uzorka veličine 1-2 mm paralelno sa mlazom u nivou mitralnih listića u dijastoli i njegovim daljim praćenjem.

3.3. **Dopunski parametri:** EDT(vreme deceleracije E talasa - PW Dopler), (slika 1).



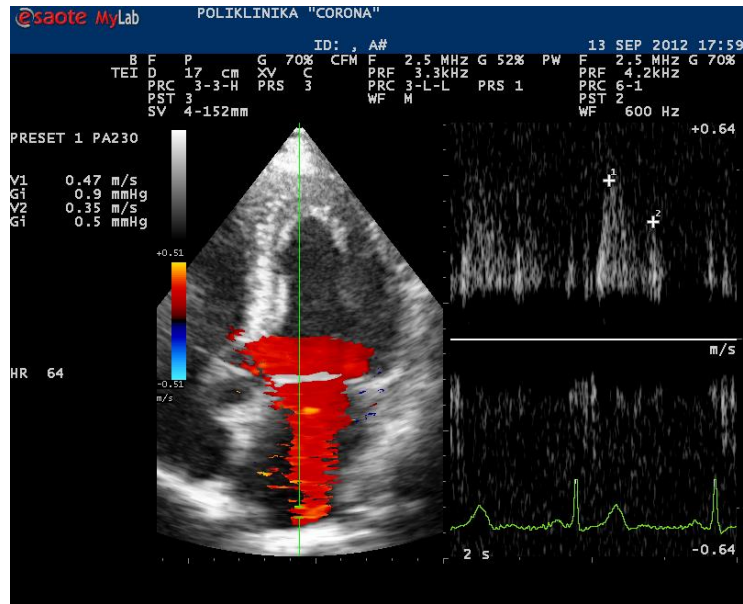
Slika 1: Vreme deceleracije E talasa mitralnog protoka

IVRT (vreme od završetka aortnog protoka do početka E talasa - CW Dopler sa simultanim prikazom oba protoka), Vp (brzina propagacije mitralnog protoka) meri se u apikalnom preseku 4 srčane šupljine, koristeći kolor M mod, sa postavljanjem linije kurzora u centar mlaza koji je obojen plavo. Prva merna tačka je u nivou mitralnih zalistaka (faza rane dijastole) a druga 4 cm dalje u dubini komore (slika 2).



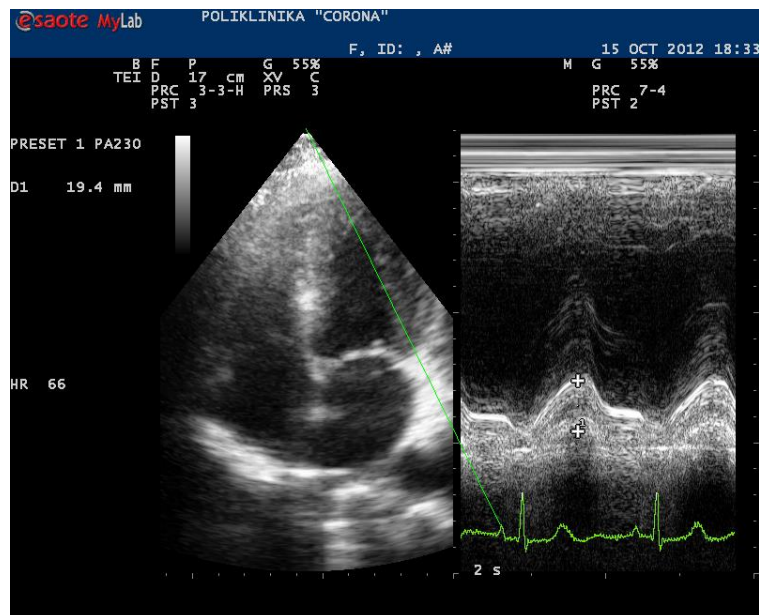
Slika 2. Brzina propagacije mitralnog protoka

Plućni venski protok meri se pulsним Doplerom u apikalnom preseku 4 srčane šupljine (82b). Volumenski uzorak 2-3 mm postavlja se u mesto ulivanja plućnih vena pri čemu se meri sistolna brzina (S) dijastolna brzina (D) i njihov indeks S/D (slika 3).



Slika 3. Sistolni (S) i dijasolni (D) talas plućnog protoka

M mod prikazom, uz postavljanje linije kurzora na septalnu, lateralnu, anteriornu i posteriornu ivicu mitralnog prstena, u apikalnom četvoro i dvošupljinskom preseku i računanjem proseka dobija se vrednost sistolne ekscurzije anulusa (MAPSE), (slika 4).

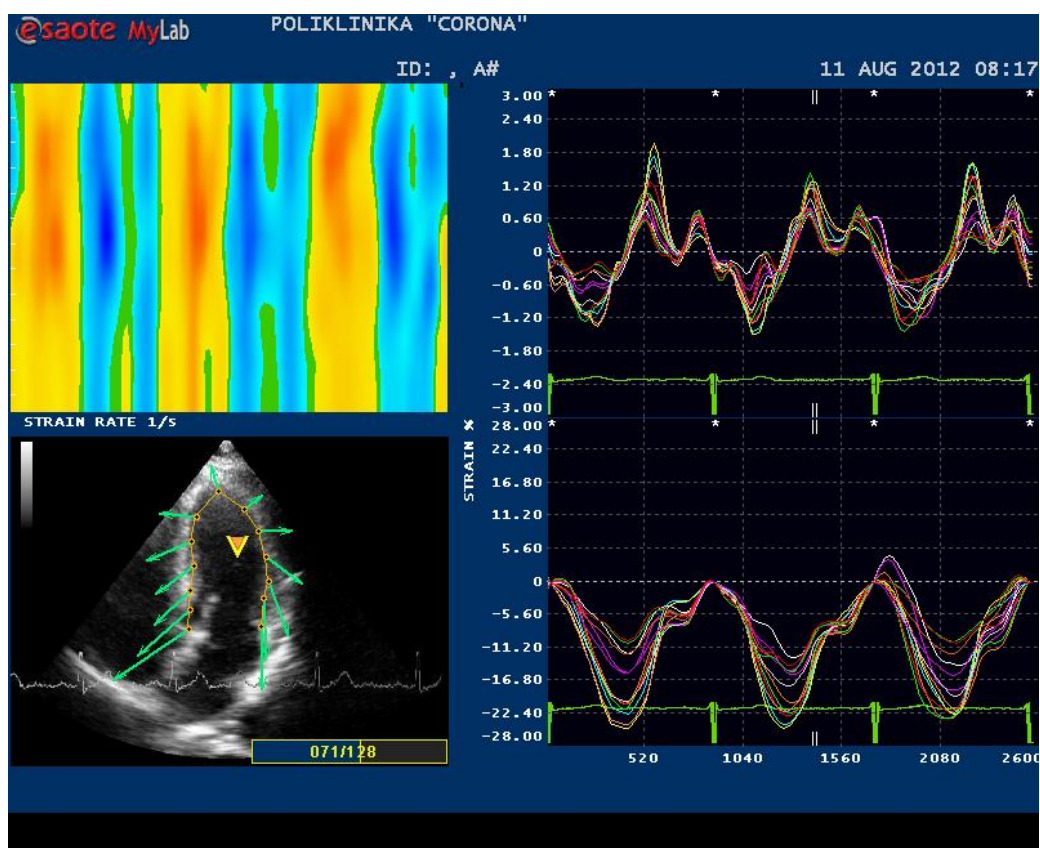


Slika 4. Sistolne ekscurzije mitralnog prstena (spoljnji zid)

Em (prosek brzine kretanja mitralnog anulusa septuma i lateralnog zida meren tkivnim Doplerom u ranoj diastoli) , E/Em, MPI (MPI=ICT+IVRT/ET). ICT (izovolumetrijsko kontrakcionno vreme) meri se od početka QRS kompleksa do početka aortnog talasa – CW Dopler, ET (ejekcionno vreme) meri se trajanje aortnog talasa – CW Dopler.

3.4. **Strain parametri** : akvizicija je rađena u maksimalnom ekspirijumu u tri srčana ciklusa, sa markiranjem R zubaca i frekvencijom osvežavanja 40-90 frejmova u sekundi. Podaci su arhivirani u DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatu za dalju strain i strain rate analizu.

3.4.1 Longitudinalni pik sistolni strain u 3 preseka: uzdužni parasternalni u 4 segmenta, i dva apikalna preseka sa po 6 segmenata ukupno 16 segmenata, (slika 5).

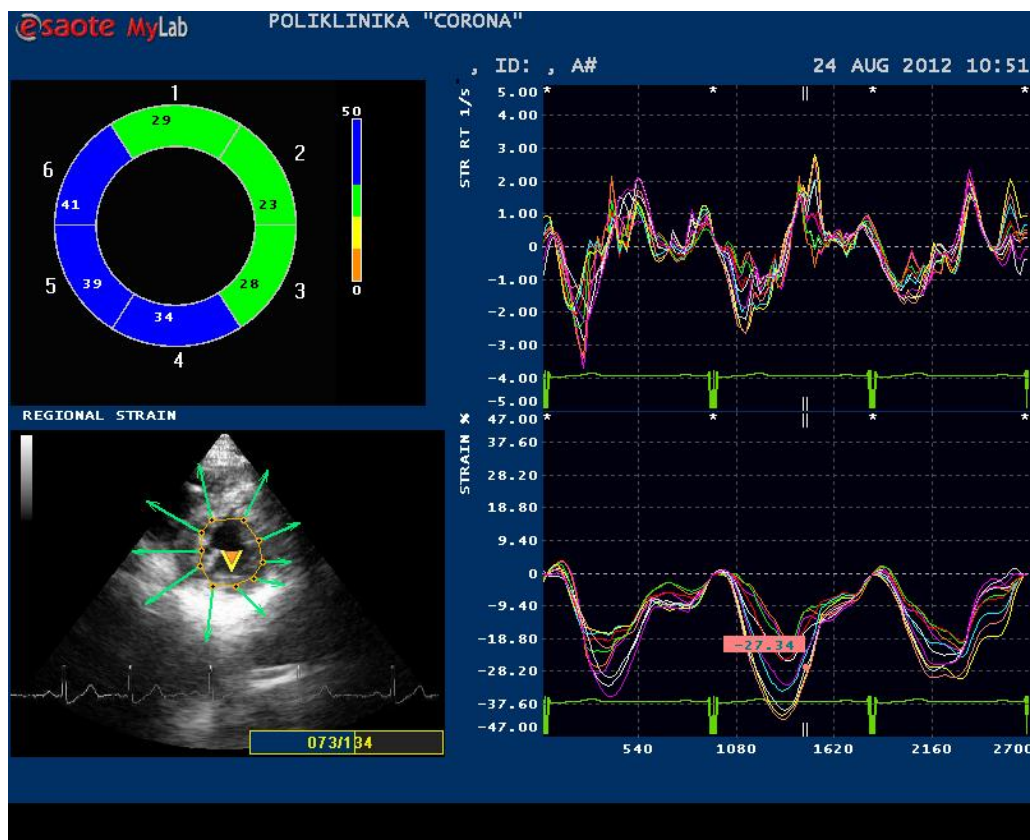


Slika 5. Longitudinalni strain u apikalnom presku 4 srčane šupljine

3.4.2. Cirkumferencijalni pik sistolni strain u poprečnom preseku na papilarnom nivou ukupno 6 segmenata, (slika 6).

3.4.3. Rani dijastolni strain rate, u dva apikalna preseka po 6 segmenata ukupno 12 segmenata.

Kontrolni ehokardiografski pregledi obavljani su u okviru jednogodišnjeg perioda praćenja pod istim uslovima, na osnovu telefonskog ugovaranja termina sa pacijentima a arhiviranje i provera merenja odvijale su se po istim principima kao i prva analiza.



Slika 6. Cirkumferencijalni strain na poprečnom papilarnom preseku

3.5. Statistička metodologija

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (n,%),
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana),
- mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije).

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike, parametarski i neparametarski.

Parametarski testovi korišćeni u ovoj studiji su analiza varijanse i analiza varijanse ponovljenih merenja. Od neparametarskih testova korišćen je Hi-kvadrat test i Kruskal-Wallis test. Za naknadna poređenja korišćena je Bonferroni korekcija.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

4. REZULTATI

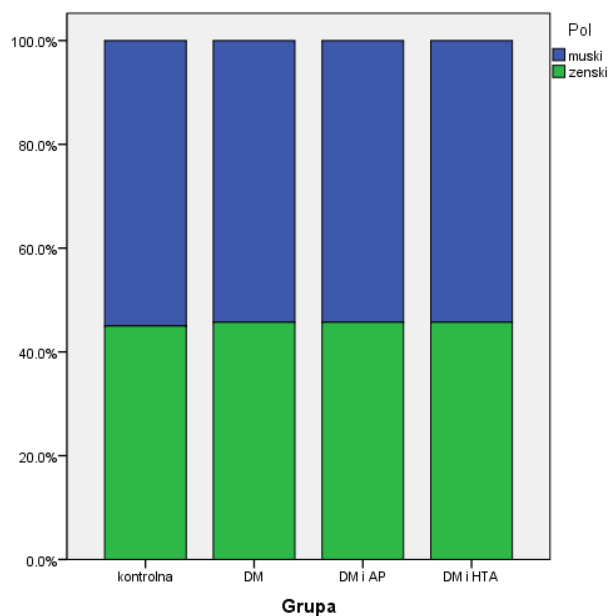
4.1. Osnovni klinički parametri

Studija je obuhvatila 210 pacijenata sa dijabetesom i 80 ispitanika kontrolne grupe. Podgrupe pacijenata sa dijabetesom su identične veličine i vrlo slične sa pacijentima kontrolne grupe. Kontrolnu grupu činilo je 80 zdravih dobrovoljaca uparenih po polu i životnoj dobi, bez multiplih faktora rizika za KVB (Tabela 1).

Tabela 1. Distribucija pacijenata po grupama

Grupa	N	%
kontrolna	80	27.6
DM	70	24.1
DM i AP	70	24.1
DM i HTA	70	24.1
Ukupno	290	100.0

Polna zastupljenost kod kontrolne grupe je 44 (55,0%) muških prema 36 (45,0%) ženskih, kod grupe sa DM 38 (54,3%) muških prema 32 (45,7%) ženskih, što je identično i kod ostale dve podgrupe (Dijagram 1). Metodom X^2 testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike i da su grupe po polu homogene ($X^2=0,012$; $p=1,000$).



Dijagram 1: Struktura pacijenata po polu

Dalja analiza obuhvatila je starost pacijenata po grupama. Deskriptivna statistika starosti po grupama prikazana je u tabeli 2.

Tabela 2. Starosna struktura po grupama

Grupa	A.S ± SD	Raspon
kontrolna	54.8±4.9	46-67
DM	54.8±7.7	41-68
DM i AP	55.3±5.4	44-66
DM i HTA	54.6±5.8	44-73
Ukupno	54.9±6.0	41-73

Iz tabele se vidi da se radi o gotovo identičnim prosečnim vrednostima starosti, odnosno grupno mečovanje, što znači da nema statistički značajne razlike između grupa po starosti ($F=0,159$; $p=0,924$).

Analiza prosečnih vrednosti indeksa telesne mase (BMI) data je u Tabeli 3.

Tabela 3. BMI po grupama

Grupa	A.S ± SD	Minimum	Maksimum
kontrolna	25.7±3,7	17.9	37.2
DM	27.5±3,4	20.0	38.7
DM i AP	28.2±3,6	22.2	42.8
DM i HTA	28.4±4,6	19.8	40.6
Ukupno	27.4±4,0	17.9	42.8

Vrednosti BMI značajno su veće kod grupa sa dijabetesom u odnosu na kontrole ($F=7,400$; $p<0,001$). (kontrolna vs DM $p=0,039$; kontrolna vs DM i AP $p=0,001$; kontrolna vs DM i HTA $p<0,001$). Ostale razlike nisu statistički značajne.

Distribucija faktora rizika za kardiovaskularne bolesti među grupama data je u Tabeli 4.

Tabela 4. Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB)

		Grupa								Rezultat testiranja
		kontrolna		DM		DM i AP		DM i HTA		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Gojaznost	ne	67	83.8%	47	67.1%	47	67.1%	48	68.6%	$X^2=7,536$ $p=0,057$
	da	13	16.2%	23	32.9%	23	32.9%	22	31.4%	
HLP	ne	65	81.2%	35	50.0%	34	48.6%	36	51.4%	$X^2=23,440$ $p<0,001$
	da	15	18.8%	35	50.0%	36	51.4%	34	48.6%	
Nasleđe	ne	70	87.5%	52	74.3%	53	75.7%	50	71.4%	$X^2=6,627$ $p=0,085$
	da	10	12.5%	18	25.7%	17	24.3%	20	28.6%	
Pušenje	ne	65	81.2%	48	68.6%	46	65.7%	43	61.4%	$X^2=7,883$ $p=0,048$
	da	15	18.8%	22	31.4%	24	34.3%	27	38.6%	
Stres	ne	67	83.8%	46	65.7%	40	57.1%	42	60.0%	$X^2=14,879$ $p=0,002$
	da	13	16.2%	24	34.3%	30	42.9%	28	40.0%	

U grupa sa dijabetesom značajno više su zastupljeni HLP, pušenje i stres, u odnosu na kontrole, gojaznost je na samoj granici konvencionalnog nivoa značajnosti, što se odnosi i na nasleđe.

Međutim, kada se iz analize isključi kontrolna grupa, gubi se značajna razlika između grupa pacijenata po gojaznosti, nasleđu, pušenju i stresu. Praktično razlika je u prethodnoj analizi značajna zbog kontrolne grupe, ali se tri grupe pacijenata između sebe ne razlikuju što se vidi iz Tabele 5.

Tabela 5. Faktori rizika za KVB ispitanika sa dijabetesom

		Grupa						Rezultat testiranja
		DM		DM i AP		DM i HTA		
		N	%	N	%	N	%	
Gojaznost	ne	47	67.1%	47	67.1%	48	68.6%	$X^2=7,043$ p=0,978
	da	23	32.9%	23	32.9%	22	31.4%	
HLP	ne	35	50.0%	34	48.6%	36	51.4%	$X^2=0,114$ P=0,944
	da	35	50.0%	36	51.4%	34	48.6%	
Nasledje	ne	52	74.3%	53	75.7%	50	71.4%	$X^2=0,345$ p=0,842
	da	18	25.7%	17	24.3%	20	28.6%	
Pusenje	ne	48	68.6%	46	65.7%	43	61.4%	$X^2=0,798$ p=0,671
	da	22	31.4%	24	34.3%	27	38.6%	
Stres	ne	46	65.7%	40	57.1%	42	60.0%	$X^2=1,120$ p=0,571
	da	24	34.3%	30	42.9%	28	40.0%	

Dalja analiza odnosila se na specifične EKG promene kod ispitanika i kontrolne grupe što je prikazano u Tabeli 6.

Tabela 6. Specifične EKG promene po grupama

		Grupa						Rezultati testiranja
		DM		DM i AP		DM i HTA		
		N	%	N	%	N	%	
EKG red R	ne	63	90.0%	56	80.0%	57	81.4%	$X^2=3,018$ p=0,221
	da	7	10.0%	14	20.0%	13	18.6%	
VES	ne	66	94.3%	62	88.6%	61	87.1%	$X^2=2,222$ p=0,329
	da	4	5.7%	8	11.4%	9	12.9%	
ST deniv.	ne	57	81.4%	45	64.3%	41	58.6%	$X^2=9,118$ p=0,010
	da	13	18.6%	25	35.7%	29	41.4%	

Od EKG promena među ispitanicima jedino je ST denivelacija značajno učestalija kod pacijenata sa DM i AP i DM i HTA u odnosu na one sa DM, dok je redukcija R zupca i ekstrasistolna aritmija jednako učestala u svim grupama.

Prosečno trajanje dijabetesa u godinama takođe je analizirano kao i vrednosti glikemije i glikolizovanog hemoglobina (HbA1C), što je prikazano u Tabeli 7.

Tabela 7. Trajanje DM u godinama, glikemija, HbA1C

Grupa	Trajanje DM	Glikemija	HbA1c
DM	7.7±4,9	7,5±1,5	6,95±0,85
DM i AP	9.2±5,2	8,0±1,5	7,34±1,07
DM i HTA	9.9±5,3	7,7±1,5	7,08±0,98
Ukupno	8.9±5,2	7,7±1,5	7,13±0,98
Rezultat testa	$X^2=8,484$ p=0,014	F=2,234 p=0,110	F=3,281 p=0,040

Prosečno trajanje dijabetesa značajno je duže kod grupe DM i HTA u odnosu na DM. Vrednost HbA1C je značajno veća u grupi DM i AP u odnosu na DM, dok između ostalih grupa razlika nema. Po glikemiji nema statistički značajne razlike između grupa.

Dalje su analizirane vrednosti lipida po grupama i rezultati su prikazani u Tabeli 8.

Tabela 8. Holesterol i trigliceridi po grupama

Grupa	Holesterol	Tg
kontrolna	5,01±0,89	1,77±0,57 (2,0)
DM	5,78±1,22	2,46±1,36 (2,0)
DM i AP	5,78±1,02	2,49±0,99 (2,2)
DM i HTA	5,67±1,13	2,42±1,14 (2,1)
Ukupno	5,54±1,11	2,27±1,08 (2,0)
Rezultat testa	F=11,376 p<0,001	F=19,424 p<0,001

Razlika između grupa je značajna po holesterolu i po trigliceridima. Sve tri grupe pacijenata sa DM imaju značajno više vrednosti holesterola u odnosu na kontrolnu grupu (p<0,001; p<0,001; p=0,001), dok se grupe dijabetičara između sebe ne razlikuju. Ista je situacija kada se radi o Tg, oni su viši kod pacijenata sa DM u odnosu na kontrole (p<0,001; p<0,001; p<0,001).

Od hroničnih komplikacija dijabetesa praćena je zastupljenost retinopatije i albuminurije što je prikazano u Tabeli 9.

Tabela 9. Komplikacije dijabetesa po grupama

	Grupa						Rezultati testiranja	
	DM		DM i AP		DM i HTA			
	N	%	N	%	N	%		
Retinopat.	ne	55	78.6%	50	71.4%	44	62.9%	X ² =4,205 p=0,122
	da	15	21.4%	20	28.6%	26	37.1%	
Albuminur.	ne	57	81.4%	51	72.9%	43	61,4%	X ² =6,977 p=0,031
	da	13	18.6%	19	27,1%	27	38,6%	

Retinopatija je bila najmanje zastupljena u grupi sa DM, nešto više u grupi DM i AP i najviše u grupi DM i HTA ali bez statističke značajnosti. Kod albuminurije se nalazi statistički značajna razlika između sve tri grupe. Najmanja je zastupljenost u grupi sa DM, srednja u grupi sa DM i AP a najviša u grupi DM i HTA.

Dalje analize odnose se na EHO parametre. Prvo su urađene analize klasičnih EHO parametara, potom dopunske analize uz pomoć PW, CW i Tissue Doppler-a i na kraju *strain* i *strain rate* parametri.

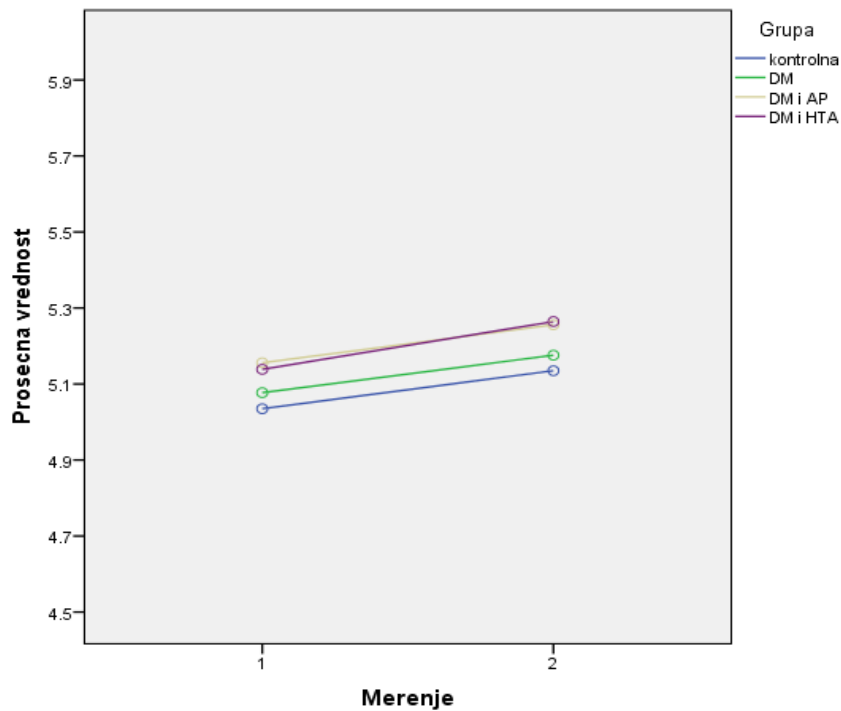
4.2. Klasične ehokardiografske analize

Svim pacijentima određivani su klasični eho parametri: EDD, ESD, EF, FS, MLK, St thick, PW thick, E/A, LAV index. Deskriptivna statistika ispitivanih parametra u prvom i drugom vremenu kod svih pacijenata zajedno kao i po grupama, uključujući i analitičku statistiku prikazana je u tabelama koje slede.

Tabela 10. Enddiastolni dijametar leve komore

Grupa	EDD cm		Analiza ponovljenih merenja
	Pre	Posle	
Kontrolna	5.03±0.42	5.13±0.40	<0.001
DM	5.07±0.44	5.17±0.46	<0.001
DM i AP	5.15±0.56	5.25±0.59	<0.001
DM i HTA	5.14±0.47	5.26±0.44	<0.001
Ukupno	5.09±0.47	5.20±0.47	F=196; p<0.001; Eta ² =0.408
Međugrupno testiranje	F=1.016; p=0.386	F=1.437; p=0.234	

4.2.1. **EDD** - Iz tabele 10. se vidi da su razlike u prosečnim vrednostima EDD pre po grupama, kao i EDD posle po grupama vrlo male, gotovo zanemarljive. Analizirajući ove podatke statističkim testom, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po EDD kao ni po EDD2. Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, ali nema značajnog uticaja grupe na ovu promenu. U tabeli i grafikonu se jasno vidi da su sve promene EDD značajne i da se sve prosečne vrednosti povećavaju u vremenu, ali kao što se vidi iz grafikona, sve linije su paralelne, odnosno sve promene (pre-posle) su gotovo identične, pa je jasno da nema uticaja grupe na ovu promenu. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 1).



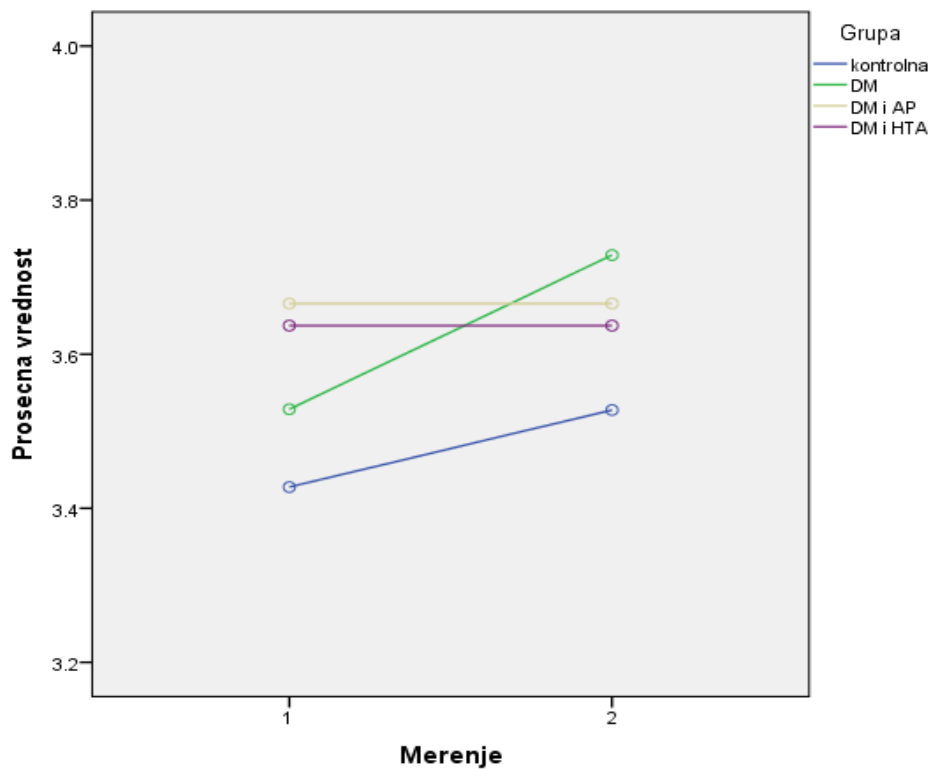
Grafikon 1. EDD po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 11. Endsistolni dijametar leve komore

Grupa	ESD cm		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	3.43±0.31	3.53±0.31	<0.001	
DM	3.53±0.43	3.73±0.39	<0.001	F=76.705
DM i AP	3.67±0.48	3.67±0.48	1.000	p<0.001
DM i HTA	3.64±0.43	3.64±0.43	1.000	p=0.446
Ukupno	3.56±0.42	3.64±0.40	F=194; p<0.001; Eta ² =0.404	
Međugrupno testiranje	F=6.251; p<0.001	F=4.504; p=0.005		

4.2.2. **ESD** - Postoji statistički značajna razlika između grupa po ESD i po ESD 2 (Tabela 11.).

U prvom merenju vrednosti su veće kod grupa DM i AP i DM i HTA u odnosu na kontrole (kontrola vs DM i AP $p=0,003$), (kontrola vs DM i HTA $p=0,005$). U drugom merenju značajno je veća vrednost DM grupe u odnosu na kontrolnu grupu (kontrola vs DM $p=0,004$). Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, ali postoji i statistički značajan uticaj grupe na ovu promenu. Razlike pre-posle značajne su kod kontrolne grupe ($p<0,001$) i DM ($p<0,001$), dok kod ostale dve nisu što se vidi na grafikonu 2.

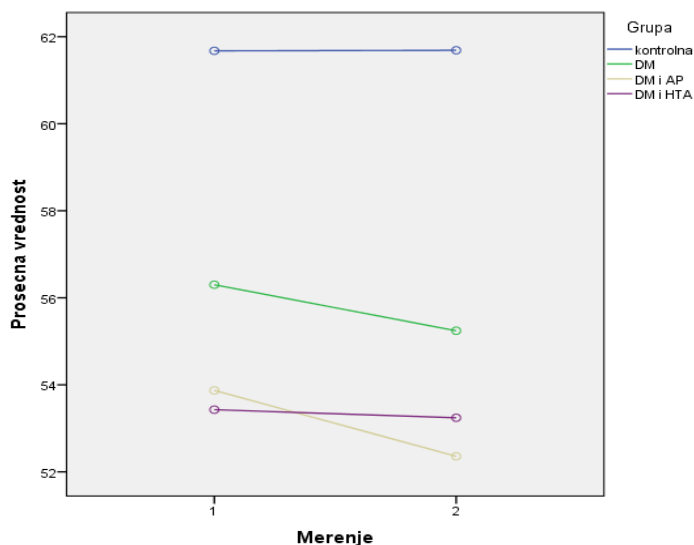


Grafikon 2. ESD po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 12. Ejekciona frakcija po Simpsonu %

Grupa	EF		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	61.68±5.49	61.69±5.22	0,918	
DM	56.30±5.64	55.24±5.14	<0,001	F=32,090
DM i AP	53.87±7.11	52.36±6.24	<0,001	p=<0,001
DM i HTA	53.43±5.73	53.24±5.74	0,155	p=0.252
Ukupno	56.50±6.87	55.84±6.71	F= 114,863; p<0,001; Eta ² =0,287	
Međugrupno testiranje	F=32,947; p<0,001	F=43,541; p<0,001		

4.2.3. **EF** – Analizom prosečnih vrednosti utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa po EF i po EF 2 što pokazuje Tabela 12. EF je značajno manja kod sve tri podgrupe sa dijabetesom u odnosu na kontrole u oba merenja ($p<0,001$ u svim slučajevima), manja je kod DM i HTA u odnosu na DM u prvom merenju ($p=0,020$), i kod DM i AP u odnosu na DM u drugom merenju ($p=0,015$). Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu, u ovom slučaju to su grupe DM i DM i AP što pokazuje Grafikon 3.



Grafikon 3. EF po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 13. Frakciono skraćenje

Grupa	FS %		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	32.53±3.75	32.51±3.52	0,916	
DM	29.61±3.37	28.53±2.89	<0,001	F=29,813
DM i AP	27.71±4.05	26.37±3.25	<0,001	p=<0,001
DM i HTA	27.40±3.21	27.31±3.28	0,501	p=0.238
Ukupno	29.42±4.16	28.81±4.03	F= 101,893; p<0,001; Eta ² =0,263	
Međugrupno testiranje	F=52,689; p<0,001	F=31,401; p<0,001		

4.2.4. **FS** – Podaci za FS ponašaju se slično kao za EF (Tabela 13). Postoji statistički značajna razlika između grupa po FS i po FS 2. FS je značajno manje kod svih podgrupa sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja (p<0,001 u svim slučajevima), kod grupe DM i AP i DM i HTA u odnosu na DM (p=0,018; p=0,001) u prvom merenju, kao i kod DM i AP u odnosu na DM (p=0,001) u drugom merenju. Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu. Kao i kod EF to su grupe DM i DM i AP.

Tabela 14. Masa leve komore

Grupa	MLK g/m ²		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	101.76±11.41	102.36±11.39	<0.001	
DM	119.23±20.01	117.43±16.74	<0.001	F=93,317
DM i AP	119.50±20.01	118.90±19.87	<0.001	p<0.001
DM i HTA	122.80±20.18	122.87±20.05	0.515	p=0.495
Ukupno	115.34±19.22	114.94±18.89	F=64; p<0.001; Eta ² =0.183	
Međugrupno testiranje	F=34,902; p<0,001	F=30,373; p<0,001		

4.2.5. **MLK** - Iz tabelarnog prikaza prosečnih vrednosti MLK po grupama (Tabela 14) vidi se da postoji značajna razlika po MLK i po MLK 2. U oba slučaja korišćen je test sa korekcijom za nehomogene varijanse.

I u prvom i u drugom merenju vrednosti su značajno veće kod grupa : DM, DM i AP i DM i HTA u odnosu na kontrolnu grupu, u svim slučajevima je $p < 0,001$. Analizom ponovljenih merenja nađena je značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, ali postoji i statistički značajan uticaj grupe na ovu promenu. Izostaje značajna promena samo u grupi DM i HTA ($p=0,515$).

Tabela 15. Debljina septuma

Grupa	ST Thick cm		Analiza ponovljenih merenja
	Pre	Posle	
Kontrolna	0.98±0.08	0.98±0.06	1.000
DM	1.05±0.12	1.05±0.10	1.000
D i AP	1.08±0.11	1.08±0.11	1.000
DM i HTA	1.06±0.08	1.06±0.07	1.000
Ukupno	1.04±0.10	1.04±0.10	F=0,000; p=1.000;
Međugrupno testiranje	F=16,245; p<0,001	F=22,372; p<0,001	

4.2.6. **ST thick** – Praćenjem debljine septuma (Tabela 15) utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa po ST thick i po ST thick 2. Debljina septuma značajno je veća kod sve tri grupe sa dijabetesom u odnosu na kontrole i u prvom i u drugom merenju ($p < 0,001$). Nema statistički značajne razlike u ST thick pre i posle kod svih zajedno, kao ni uticaja grupe na tu promenu.

Tabela 16. Debljina zadnjeg zida

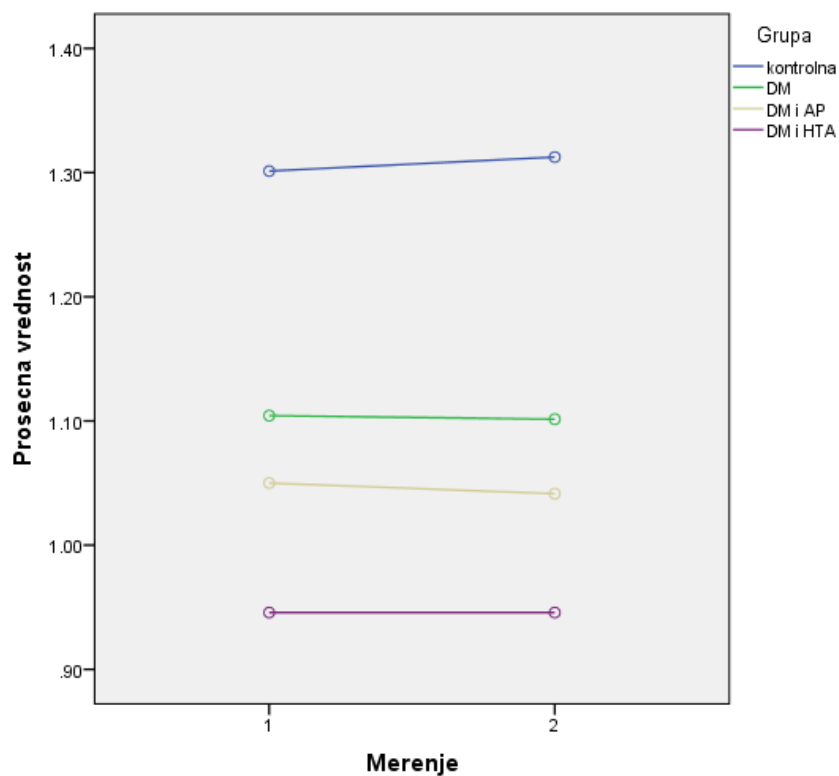
Grupa	PW Thick cm		Analiza ponovljenih merenja
	Pre	Posle	
Kontrolna	1.00±0.07	1.00±0.05	1.000
DM	1.09±0.12	1.09±0.11	1.000
M i AP	1.10±0.11	1.10±0.11	1.000
DM i HTA	1.07±0.09	1.07±0.08	1.000
Ukupno	1.06±0.10	1.06±0.10	F=0,013; p=0.910; Eta ² =0,001
Međugrupno testiranje	F=19,855; p<0,001	F=27,698; p<0,001	

4.2.7. **PW Thick** – Prema očekivanjima zadnji zid se ponaša slično septumu (Tabela 16). Postoji statistički značajna razlika između grupa po PW thick i PW thick 2. Debljina zadnjeg zida značajno je veća kod sve tri grupe pojedinačno sa dijabetesom u odnosu na kontrole i u prvom i u drugom merenju ($p < 0,001$). Nema statistički značajne promene pre-posle kod svih zajedno, kao ni uticaja grupe na promenu.

Tabela 17. E/A indeks

Grupa	E/A indeks		Analiza ponovljenih merenja
	Pre	Posle	
Kontrolna	1.30±0.25	1.31±0.25	0.004
DM	1.10±0.32	1.10±0.33	,485
DM i AP	1.05±0.31	1.04±0.31	0,037
DM i HTA	0.95±0.25	0.95±0.26	1,000
Ukupno	1.11±0.31	1.11±0.32	F=0,001; p=0,982; Eta ² =0,001
Međugrupno testiranje	F=26,356; p<0,001	F=26,954; p<0,001	

4.2.8. **E/A** – Indeks mitralnog protoka je važan za procenu dijastolne funkcije leve komore. Njegovom analizom se vidi da postoji statistički značajna razlika između grupa po E/A i po E/A 2 (Tabela 17). E/A indeks je značajno manji kod svih ispitanika sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja sve sa $p < 0,001$. Indeks je manji i kod grupe DM i HTA u odnosu na DM ($p=0,010$; $p=0,013$). Nema statistički značajne razlike pre-posle kod svih pacijenata zajedno, što se vidi na Grafikonu 4.

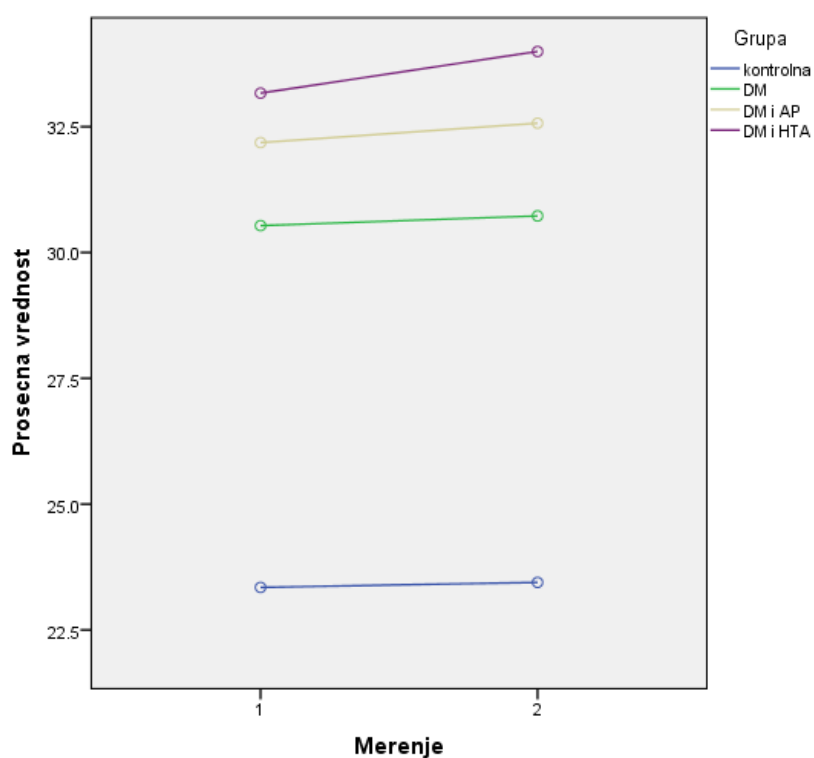


Grafikon 4. E/A indeks po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 18. Volumen leve pretkomore

Grupa	LAV ml/m ²		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	23.34±3.75	23.44±3.74	0,176	
DM	30.53±5.86	30.73±5.92	0,015	F=17,493
DM i AP	32.18±10.45	32.57±10.67	<0,001	p=<0,001
DM i HTA	33.17±7.15	34.00±7.89	<0,001	p=0.155
Ukupno	29.58±8.13	29.95±8.47	F= 94,599; p<0,001; Eta ² =0,249	
Međugrupno testiranje	F=56,311; p<0,001	F=57,422; p<0,001		

4.2.9. **LAV** – Slično E/A indeksu volumen leve pretkomore koristi za procenu dijastolne funkcije kao marker pritiska punjenja leve komore (Tabela 18). Postoji statistički značajna razlika između grupa po LAV i po LAV 2 ($F=57,422$; $p<0,001$). Volumen leve pretkomore značajno je veći kod svih podgrupa sa dijabetesom u oba merenja u odnosu na kontrolnu grupu ($p<0,001$ u svim slučajevima), a veći je značajno i kod grupe DM i HTA u odnosu na DM u drugom merenju ($p=0,038$). Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu. U ovom slučaju to su sve grupe sa dijabetesom što je prikazano na Grafikonu 5.



Grafikon 5. LAV po grupama na početku i nakon 12 meseci

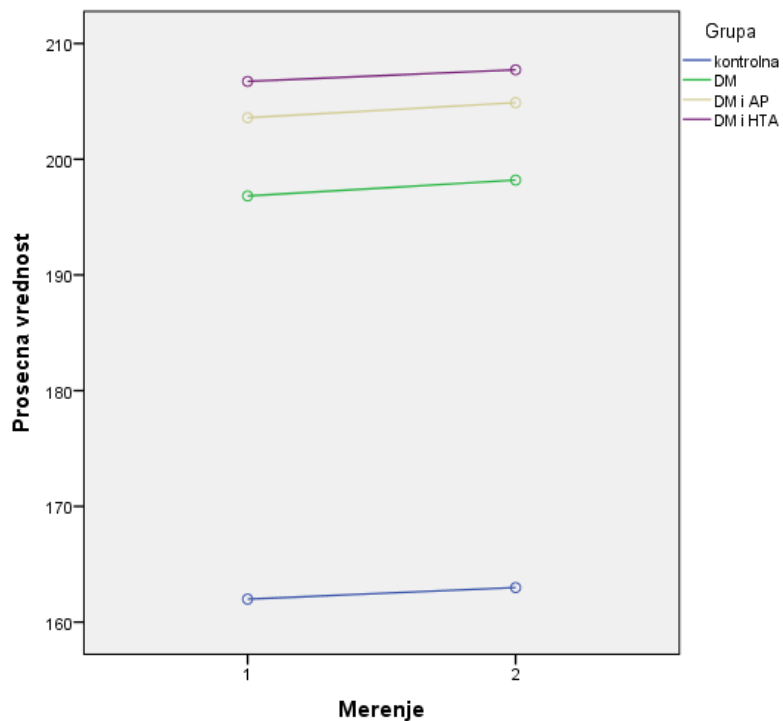
4.3. Dopunske ehokardiografske analize

Ove analize mogu se koristiti u svakodnevnom radu u eho kabinetu iako nisu deo standardne procedure. Za njihovo izvođenje nisu potrebni dodatni tehnički uslovi izuzev kad je reč o Em za koji je potreban Tissue Doppler. Od dopunskih parametara analizirani su: EDT, IVRT, Vp, S/D, MAPSE, Em, E/Em, MPI. Deskriptivna statistika ispitivanih parametara u prvom i drugom vremenu kod svih pacijenata zajedno kao i po grupama, uključujući i analitičku statistiku prikazane su u pojedinačnim tabelama u nastavku.

Tabela 19. Vreme deceleracije E talasa

Grupa	EDT msec		Analiza ponovljenih merenja
	Pre	Posle	
Kontrolna	161.99±21.80	162.99±21.85	0,019
DM	196.83±38.93	198.20±38.52	0,003
DM i AP	203.59±34.64	204.89±35.44	0,004
DM i HT	206.73±38.86	207.73±39.19	0,028
Ukupno	191.24±38.45	192.40±38.65	F= 27,345; p<0,001; Eta ² =0,087
Međugrupno testiranje	F= 43,891; p<0,001	F=43,709; p<0,001	

4.3.1. **EDT** – Parametar dijastolne funkcije leve komore. Iz Tabele 19. se vidi da postoji statistički značajna razlika između grupa po EDT i po EDT 2. Vrednost EDT je u oba merenja značajno veća kod dijabetičara u odnosu na kontrole i progresivno raste od kontrolne grupe do grupe sa DM, potom DM i AP i na kraju DM i HTA. Postoji statistički značajna razlika preposle kod svih pacijenata zajedno, ali nema statistički značajnog uticaja grupa na ovu promenu, što pokazuje Grafikon 6.

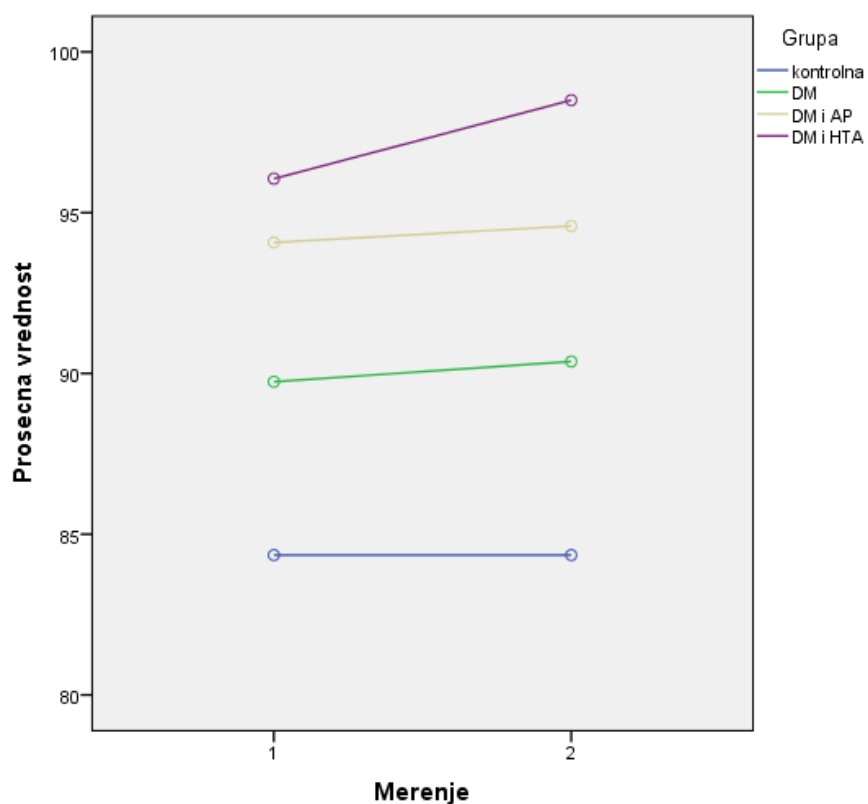


Grafikon 6. EDT po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 20. Vreme izovolumetrijske relaksacije

Grupa	IVRT msec		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	84.35±29.25	84.35±9.19	1,000	
DM	89.74±12.90	90.37±12.62	0,209	F=4,723
DM i AP	94.07±13.04	94.59±12.86	0,303	p=0,003
DM i HTA	96.06±9.67	98.50±7.44	0,000	p=0,047
Ukupno	90.82±12.13	91.69±11.93	F= 13,341; p<0,001; Eta ² =0,045	
Međugrupno testiranje	F= 21,123; p<0,001	F=37,097; p<0,001		

4.3.2. **IVRT**– Kao i EDT koristi se za procenu dijastolne funkcije LK. Analizom prosečnih vrednosti IVRT vidi se da postoji statistički značajna razlika između grupa po IVRT i po IVRT 2 (Tabela 20). Vrednosti u grupa sa DM značajno su veće u odnosu na kontrolnu grupu, DM ($p=0,26;p=0,08$), DM i AP ($p<0,001;p<0,001$), DM i HTA ($p<0,001;p<0,001$) u oba merenja, kao i kod grupe DM I HTA u odnosu na DM ($p=0,008;p<0,001$). Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu, a to se vidi na Grafikonu 7. DM i HTA grupa se najviše menja.

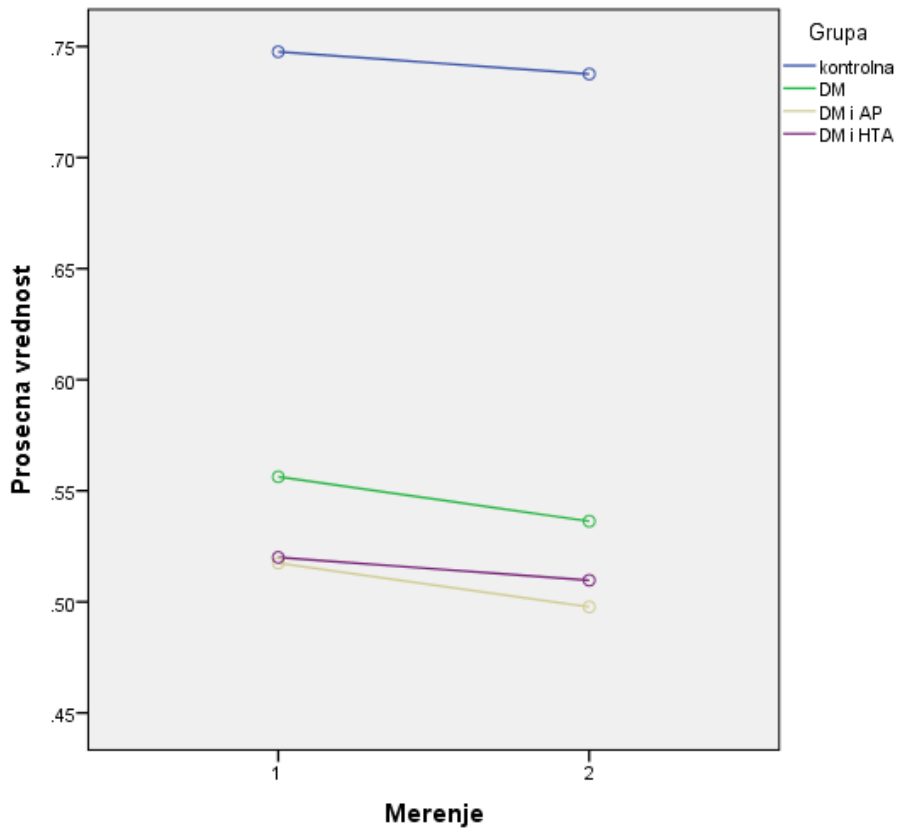


Grafikon 7. IVRT po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 21. Brzina propagacije mitralnog protoka

Grupa	Vp m/sec		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	0.75±0.16	0.74±0.16	<0,001	
DM	0.56±0.13	0.54±0.12	<0,001	F=6,406
DM i AP	0.52±0.13	0.50±0.11	<0,001	p=0,003
DM i HTA	0.52±0.09	0.51±0.08	<0,001	p=0.063
Ukupno	0.59±0.16	0.58±0.16	F= 182,366; p<0,001; Eta ² =0,389	
Međugrupno testiranje	F=45,203; p<0,001	F=46,827; p<0,001		

4.3.3. **Vp**– Takođe služi kao mera dijastolne funkcije. Tabelarni podaci pokazuju da postoji statistički značajna razlika između grupa po Vp i po Vp 2 (Tabela 21). Vp vrednost značajno je manja kod svih podgrupa sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja (p<0,001 u svim slučajevima), dok drugih međugrupnih razlika nema. Postoji statistički značajna razlika pre-
posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu. Ipak, iako značajan, uticaj grupe je zanemarljiv u odnosu na promenu vrednosti u celini, kao što se vidi na Grafkonu 8.

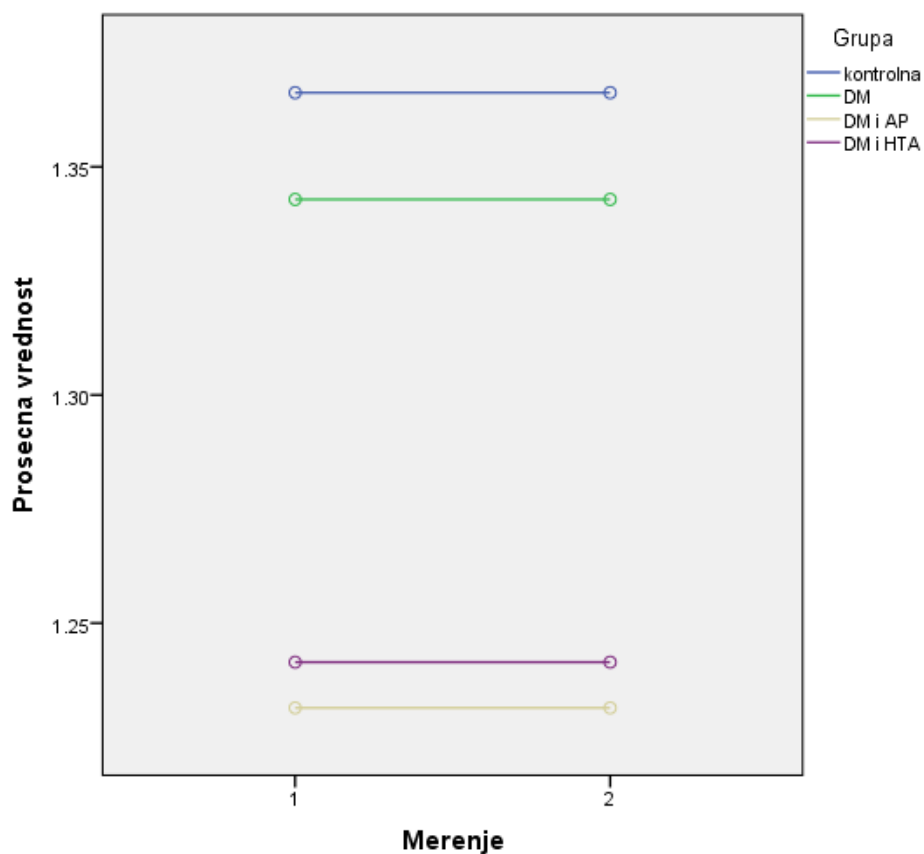


Grafikon 8. Vp po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 22.S/D indeks

Grupa	S/D indeks		Analiza ponovljenih merenja
	Pre	Posle	
Kontrolna	1.37±0.16	1.37±0.15	1.000
DM	1.34±0.21	1.34±0.20	1.000
DM i AP	1.23±0.27	1.23±0.27	1.000
DM i HTA	1.24±0.29	1.24±0.29	1.000
Ukupno	1.30±0.24	1.30±0.24	F=0,000; p=1.000;
Medugrupno testiranje	F=6,748; p<0,001	F=6,777; p<0,001	

4.3.4. **S/D** –Uvidom u vrednosti indeksa plućnog protoka, koji uz prethode parametre daje podatke o dijastolnoj funkciji leve komore (Tabela 22), zaključujemo da postoji statistički značajna razlika između grupa po SD i po SD 2. Indeks S/D značajno je manji kod grupe DM i AP ($p=0,002;p=0,002$) i grupe DM i HTA ($p=0,009;p=0,011$) u odnosu na kontrole, manji je kod grupe DM i AP u odnosu na DM ($p=0,043;p=0,038$) i u prvom i u drugom merenju. Nema statistički značajne razlike pre-posle kod svih zajedno, kao ni uticaja grupe na promenu. Ove relacije uočljive su na Grafikonu 9.



Grafikon 9. S/D po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 23. Ekskurzije mitralnog prstena u sistoli

Grupa	MAPSE mm		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	16.43±1.56	16.33±1.56	0,004	
DM	14.93±2.20	14.73±2.09	<0,001	F=6,553
DM i AP	13.82±1.65	13.54±1.59	<0,001	p=<0,001
DM i HTA	13.83±1.60	13.53±1.53	<0,001	p=0.064
Ukupno	14.81±2.07	14.59±2.06	F= 146,217; p<0,001; Eta ² =0,338	
Međugrupno testiranje	F=45,320; p<0,001	F=54,114; p<0,001		

4.3.5. MAPSE– Parametar sistolne funkcije LK i to njene longitudinalne komponente.

Analizirajući prosečne MAPSE vrednosti (Tabela 23) nalazimo da postoji statistički značajna razlika između grupa po MAPSE i po MAPSE 2. MAPSE je značajno manji kod svih podgrupa sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja ($p<0,001$ u svim slučajevima), i kod grupe DM i AP ($p=0,006$; $p=0,001$) i DM i HTA ($p=0,006$; $p=0,001$) u odnosu na grupu DM takođe u oba merenja. Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu. Ipak, iako značajan, uticaj grupe je kvantitativno zanemarljiv.

Tabela 24. Brzina kretanja mitralnog prstena

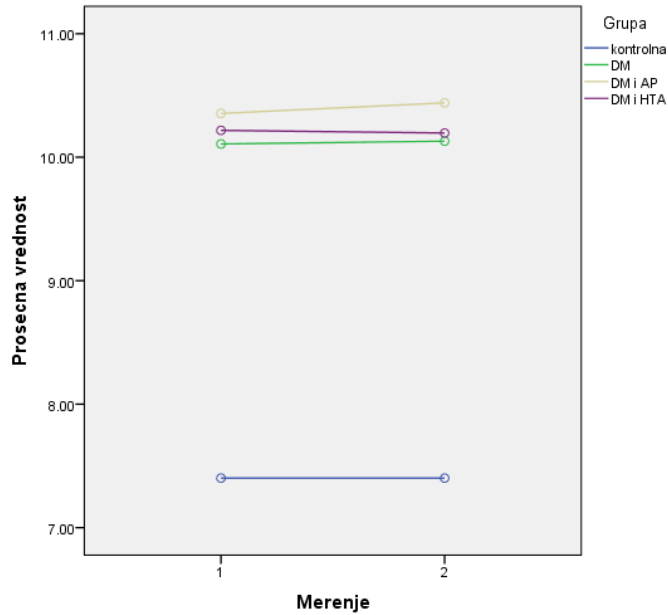
Grup	Em cm/sec		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	10.15±3.35	10.15±3.35	1,000	
DM	7.94±2.90	7.91±2.90	0,423	F=1,066
DM i AP	7.11±3.56	7.03±3.52	0,017	p=0,364
DM i HTA	7.01±2.73	6.99±2.72	0,423	p=0.011
Ukupno	8.13±3.40	8.09±3.40	F= 4,156; p=0,042; Eta ² =0,014	
Međugrupno testiranje	F=16,263; p<0,001	F=16,977; p<0,001		

4.3.6. **Em**– Pokazatelj dijastolne funkcije LK. Tabelaarne prosečne vrednosti po grupama prikazane su u cm/sec (Tabela 24) zbog malih vrednosti i lakšeg zapažanja razlika. Naravno kod računanja E/Em indeksa Em vrednosti su konvertovane u m/sec. Upadljivo je da postoji statistički značajna razlika između grupa po Em i po Em 2. Em brzina je značajno manja kod grupa sa DM, DM i AP i DM i HTA u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja sve sa $p < 0,001$, dok drugih međugrupnih razlika nema. Nema značajne razlike pre-posle kod svih pacijenata zajedno, kao ni uticaja grupe na ovu promenu.

Tabela 25. E/Em indeks

Grupa	E/Em indeks		Analiza ponovljenih merenja
	Pre	Posle	
Kontrolna	7.40±1.42	7.40±1.42	1,000
DM	10.11±3.27	10.13±3.24	1,000
DM i AP	10.36±2.98	10.44±2.91	1,000
DM i HTA	10.22±3.18	10.20±3.35	1,000
Ukupno	9.45±3.04	9.47±3.07	F= 0,522; p=0,471; Eta ² =0,002
Međugrupno testiranje	F= 19,364; p<0,001	F=19,513; p<0,001	

4.3.7. **E/Em**– Služi takođe u proceni dijastolne funkcije. Postoji statistički značajna razlika između grupa po E/Em i po E/Em 2 (Tabela 25). E/Em indeks je značajno veći kod grupa sa DM, DM i AP i DM i HTA u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja sve sa $p < 0,001$, dok drugih međugrupnih razlika nema. Na osnovu analize ponovljenih merenja utvrđeno je da nema značajne razlike pre-posle kod svih pacijenata zajedno, kao ni uticaja grupe na ovu promenu. Razlike su jasno prikazane u Grafikonu 10.



Grafikon 10. E/Em po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 26. Indeks miokardnih performansi

Grupa	MPI indeks		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	0.40±0.05	0.40±0.04	1,000	X ² =35,786 p<0,001
DM	0.47±0.07	0.49±0.09	<0,001	
DM i AP	0.50±0.08	0.51±0. 9	<0,001	
DM i HTA	0.51±0.08	0.53±0.09	<0,001	
Ukupno	0.47±0.08	0.48±0.10	Z=-8,352; p<0,001	
Međugrupno testiranje	X ² =102,678; p<0,001	X ² =110,668; p<0,001		

4.3.8. **MPI**– Poslednji i ređe korišćeni među dopunskim parametrima. Za razliku od prethodnih parametara meri i sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore. Vrednosti su prikazane u Tabeli 26. Postoji statistički značajna razlika između grupa po MPI i po MPI 2. MPI je značajno veći kod grupa sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja (p<0,001) i veći je kod DM i AP grupe u odnosu na DM u oba merenja (p=0,038;p=0,030). Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, i postoji statistički značajan uticaj grupa na promenu MPI, jer se ona očituje kod svih ispitanika sa dijabetesom a kod kontrola ne.

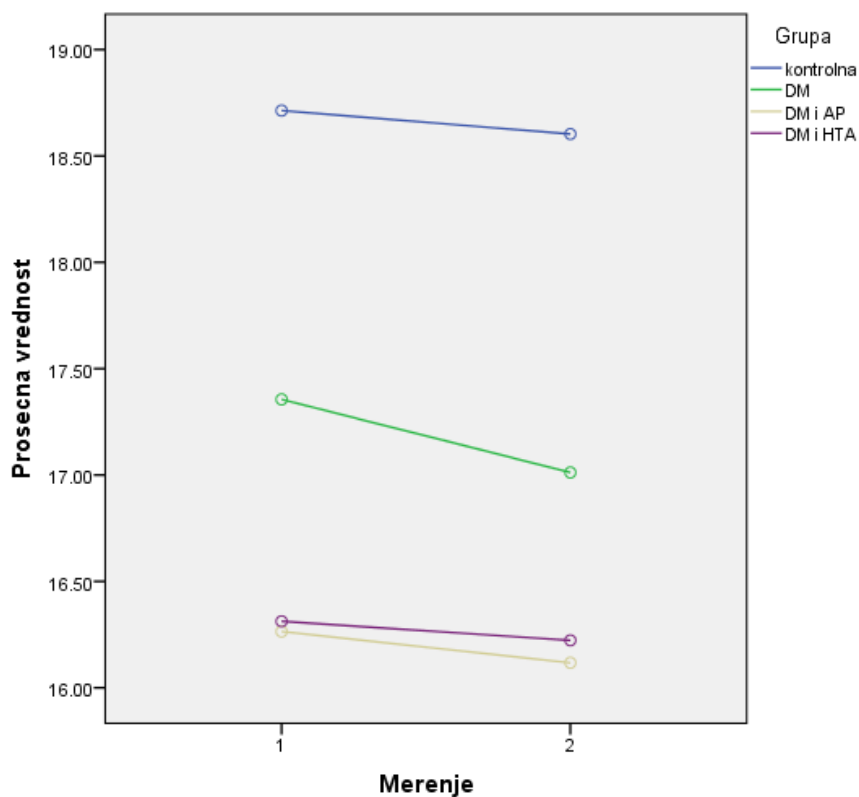
4.4. Strain i strain rate analize

Ove analize su još uvek u razvoju, zahtevaju posebnu programsku i tehničku podršku i dodatnu obuku. Za sada se više koriste u eksperimentalnom nego u kliničkom radu. Ovde su prikazani rezultati za S_{long} , S_{circ} i SR_{long} E. Deskriptivna i analitička statistika ispitivanih parametra u prvom i drugom vremenu kod svih pacijenata zajedno kao i po grupama, prikazana je narednim tabelama.

Tabela 27. Longitudinalni strain

Grupa	S_{long} %		Analiza ponovljenih merenja
	Pre	Posle	
Kontrolna	18.71±1.86	18.60±1.88	0,001
DM	17.36±1.80	17.01±1.76	<0,001
DM i AP	16.26±2.84	16.12±2.78	<0,001
DM i HTA	16.31±2.79	16.22±2.74	0,014
Ukupno	17.21±2.56	17.04±2.53	F= 93,151; p<0,001; Eta ² =0,246
Međugrupno testiranje	F=19,873; p<0,001	F=21,064; p<0,001	

4.4.1. S_{long} – Mera longitudinalne komponente sistolne funkcije LK. Analizom podataka iz Tabele 27. uočljivo je da postoje međugrupne razlike to jest postoji statistički značajna razlika između grupa po S_{long} i po $S_{long 2}$. Longitudinalni strain je značajno manji kod svih podgrupa sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja (p<0,001 u svim slučajevima), i kod grupe DM i AP u odnosu na DM u prvom merenju (p=0,045). Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno), a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu. Ipak, iako značajan, uticaj grupe je kvantitativno mali. Grafikon 11 prikazuje međusobne razlike.

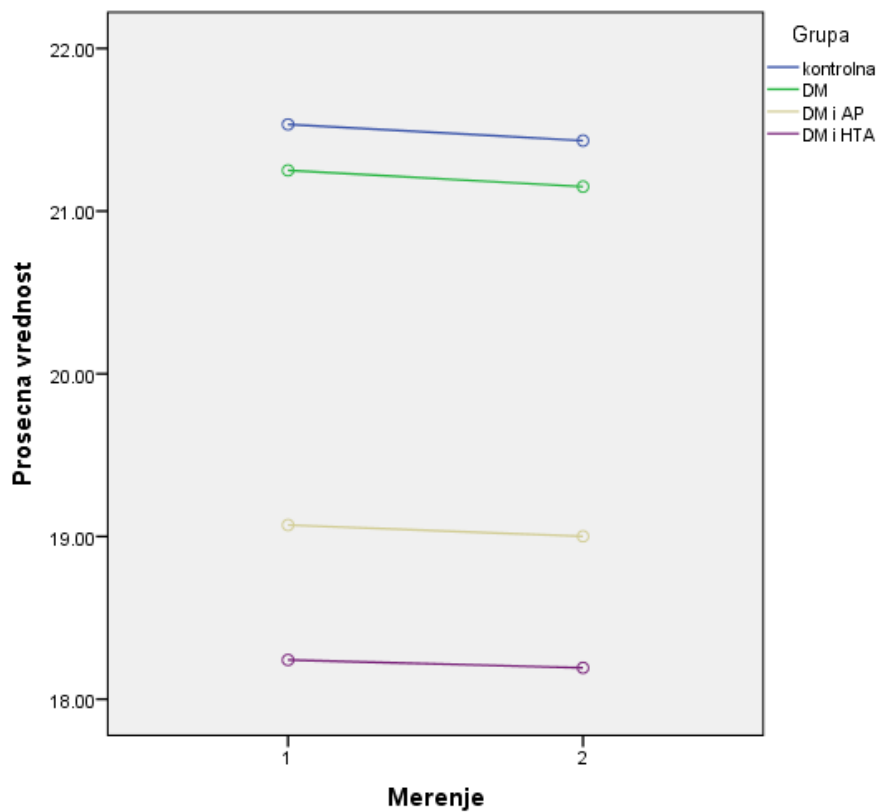


Grafikon 11. S_{long} po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 28. Cirkumferencijalni strain

Grupa	S _{circ} %		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	21.53±0.99	21.43±0.99	<0,001	
DM	21.25±1.95	21.15±1.96	<0,001	F=1,160
DM i AP	19.07±2.76	19.00±2.75	0,004	p=0,325
DM i TA	18.24±3.43	18.19±3.43	0,042	p=0.012
Ukupno	20.07±2.79	20.00±2.78	F= 46,311; p<0,001; Eta ² =0,139	
Medugrupno testiranje	F=33,713; p<0,001	F=32,916; p<0,001		

4.4.2. S_{circ} – Mera cirkumferencijalne komponente sistolne funkcije LK. Pregledom podataka u Tabeli 28. i naknadnom analizom možemo se uveriti da postoji statistički značajno smanjenje S_{circ} i $S_{circ 2}$ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) kod svih dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu. Međutim između kontrola i DM grupe nema razlika ni u prvom ($p = 0,851$) ni u drugom merenju ($p = 0,853$). Razlike se odnose na grupe DM i AP i DM i HTA ($P < 0,001$, $p < 0,001$). Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a nema statistički značajnog uticaja grupa na ovu promenu, na što ukazuje i Grafikon 12.

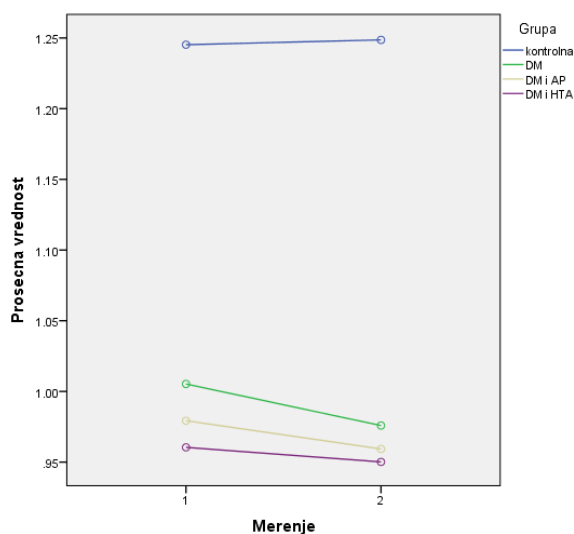


Grafikon 12. S_{circ} po grupama na početku i nakon 12 meseci

Tabela 29. Rani dijastolni strain rate

Grupa	$SR_{long} E s^{-1}$		Analiza ponovljenih merenja	
	Pre	Posle		
Kontrolna	1.25±0.15	1.25±0.15	0,446	
DM	1.00±0.15	0.98±0.15	<0,001	F=9,432
DM i AP	0.98±0.14	0.96±0.14	0,001	p<0,001
DM i HTA	0.96±0.12	0.95±0.12	0,030	p=0.090
Ukupno	1.05±0.18	1.04±0.19	F= 36,690; p<0,001; Eta ² =0,114	
Međugrupno testiranje	F=56,181; p<0,001	F=76,015; p<0,001		

4.4.3. $SR_{long} E$ – Parametar dijastolne funkcije leve komore. Analizom prosečnih vrednosti (Tabela 29) vidimo da postoji statistički značajna razlika između grupa po $SR_{long} E$ i po $SR_{long} E$ 2. $SR_{long} E$ je značajno manji kod svih podgrupa sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja (p<0,001 u svim slučajevima), dok drugih značajnih razlika nema. Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu, što se vidi u Grafikonu 13. Promene se dešavaju na značajnom nivou kod grupa sa dijabetesom.

Grafikon 13. $SR_{long} E$ po grupama na početku i nakon 12 meseci

4.5. Neželjeni kardiovaskularni događaji

Nakon detaljne analize svih ehokardiografskih parametara pažnja je posvećena i neželjenim kardiovaskularnim događajima u toku godine dana praćenja po grupama ispitanika (hospitalizacija, angina pektoris, nema ishemija, aritmije, akutni infarkt - AIM, srčana insuficijencija i smrtni ishod). Rezultati su prikazani u Tabeli 30.

Tabela 30. Neželjeni događaji nakon 12 meseci

Neželjeni događaji		N	%
Hospitalizacija	ne	192	91.4%
	da	18	8.6%
Angina pektoris	ne	205	97.6%
	da	5	2.4%
Nema ishemija	ne	207	98.6%
	da	3	1.4%
Aritmija	ne	191	91.0%
	da	19	9.0%
AIM	ne	205	97.6%
	da	5	2.4%
Srčana insuficijencija	ne	202	96.2%
	da	8	3.8%
Smrtni ishod	ne	208	99.0%
	da	2	1.0%

4.6. Prediktivna vrednosti ehokardiografskih parametara

U analizama koje slede pokušaće se oceniti prediktivna vrednost pojedinačnih klasičnih i dopunskih ehokardiografskih parametara u predviđanju ovih događaja.

Tabela 31. Prediktivna vrednost E/A, E/Em, EDT i IVRT

	E/A			p	E/Em			p	EDT			p	IVRT			p
	Prosek	SD			Prosek	SD			Prosek	SD			Prosek	SD		
Hospitalizacija	ne	1.03	.30	0.869	10.19	3.09	0.652	200.85	37.69	0.02	93.16	12.12	0.618			
	da	1.04	.32		10.58	3.61		218.72	33.13		94.67	13.34				
Angina pectoris	ne	1.04	.31	0.017	10.21	3.13	0.706	202.63	37.75	0.442	93.10	12.18	0.095			
	da	.88	.16		10.76	3.39		192.20	31.36		101.20	11.90				
Sil. ishemija	ne	1.04	.31	0.004	10.23	3.12	0.904	203.07	37.34	0.001	93.24	12.24	0.485			
	da	.77	.21		9.93	4.41		154.67	22.01		97.00	10.15				
Aritmija	ne	1.04	.31	0.686	10.24	3.16	0.795	203.12	37.66	0.347	93.40	12.30	0.681			
	da	1.01	.30		10.05	2.97		195.00	37.00		92.21	11.47				
AIM	ne	1.03	.30	0.861	10.25	3.15	0.366	202.08	37.72	0.341	93.20	12.11	0.628			
	da	1.00	.43		9.32	2.41		214.80	32.22		96.80	16.77				
Srčana insuficijencija	ne	1.03	.31	0.176	10.23	3.13	0.991	201.77	37.88	0.084	93.40	12.32	0.336			
	da	1.13	.21		10.21	3.43		217.88	26.16		90.50	8.86				
Exitus	ne	1.04	.31	-	10.21	3.13	-	202.10	37.62	-	93.21	12.22	-			
	da	.80	.14		11.90	4.38		231.50	23.33		101.50	9.19				

Prediktivna vrednost za pojedine Doppler parametre data je u Tabeli 31. Statističkom analizom možemo zaključiti da smanjenje E/A indeksa ima značaja za pojavu angine pectoris ($p=0,017$) i silent ishemije ($p=0,004$). Povećanje EDT povezano je sa rizikom od hospitalizacije ($p=0,027$) i silent ishemije ($p=0,001$). E/Em i IVRT nemaju posebnu prediktivnu vrednost.

Tabela 32. Prediktivna vrednost Vp, LAV, SR_{long} E i EF

		Vp			LAV			SR _{long} E			EF		
		Prosek	SD	p	Prosek	SD	p	Prosek	SD	p	Prosek	SD	p
Hospitalizacija	ne	.53	.12	0.769	32.00	8.24	0.782	.98	.14	0.389	54.59	6.31	0.616
	da	.54	.09		31.55	6.47		.96	.14		53.89	6.32	
Angina pektoris	ne	.53	.12	0.003	31.93	8.15	0.591	.98	.14	0.441	54.60	6.30	0.329
	da	.60	.05		33.22	5.78		1.03	.14		52.00	6.28	
Sil. ishemija	ne	.53	.12	0.485	32.04	8.11	0.009	.98	.14	0.080	54.56	6.27	0.720
	da	.50	.09		26.70	4.52		1.13	.19		52.67	9.45	
Aritmija	ne	.53	.12	0.892	31.83	8.08	0.480	.98	.14	0.643	54.83	6.11	0.059
	da	.53	.14		33.33	8.34		1.00	.14		51.53	7.50	
AIM	ne	.53	.12	0.144	31.96	8.13	0.960	.98	.14	0.744	54.54	6.30	0.905
	da	.58	.08		32.10	7.27		.95	.17		54.20	6.94	
Srčana insuficijencija	ne	.53	.12	0.398	31.96	8.15	0.977	.98	.14	0.756	54.66	6.39	0.001
	da	.50	.10		31.90	6.92		1.00	.15		51.25	1.04	
Exitus	ne	.53	.12	-	31.96	8.12	-	.98	.14	-	54.51	6.32	-
	da	.61	.03	-	32.65	7.14	-	.87	.13	-	56.50	4.95	-

U daljoj analizi računali smo prediktivnu vrednost i za klasične i za dopunske parametre što je prikazano u Tabeli 32. Možemo zaključiti da smanjenje Vp vrednosti ima značaja za pojavu angine pektoris ($p=0,003$). Promena LAV ima značaja u predikciji silent ishemije ($p=0,009$). Snižanje EF logično je povezano sa pojavom srčane insuficijencije ($p=0,001$). SR_{long} E je bez značaja.

Tabela 33. Prediktivna vrednosti MAPSE, S_{long} i S_{circ}

		MAPSE			p	S_{long}			p	S_{circ}			p
		Prosek	SD			Prosek	SD			Prosek	SD		
Hospitalizacija	ne	14.22	1.93	0.422	16.68	2.58	0.461	19.45	3.05	0.233			
	da	13.91	1.63		16.28	2.39		20.29	2.99				
Angina pectoris	ne	14.18	1.89	0.559	16.65	2.57	0.910	19.52	3.03	0.940			
	da	14.76	2.52		16.51	2.61		19.40	4.26				
Sil. ishemija	ne	14.18	1.89	0.689	16.61	2.56	0.001	19.51	3.07	0.020			
	da	14.87	3.19		18.96	.42		20.11	.25				
Aritmija	ne	14.24	1.95	0.133	16.71	2.50	0.384	19.47	2.97	0.509			
	da	13.75	1.20		16.01	3.13		20.08	3.77				
AIM	ne	14.20	1.92	0.880	16.64	2.55	0.946	19.51	3.06	0.601			
	da	14.10	1.25		16.75	3.26		20.10	2.59				
Srčana insuficijencija	ne	14.25	1.91	0.001	16.62	2.59	0.346	19.51	3.08	0.779			
	da	12.78	1.03		17.22	1.85		19.75	2.40				
Exitus	ne	14.22	1.90	-	16.65	2.56	-	19.50	3.05	-			
	da	11.80	.42		15.66	4.02		21.83	.00				

Na kraju su analizirani i preostali strain parametri i MAPSE po pitanju prediktivne vrednosti što je prikazano u Tabeli 33. Smanjenje MAPSE vrednosti povezano je sa pojavom srčane insuficijencije ($p=0,001$). Promena vrednosti S_{long} ima značaja za pojavu silent ishemije ($p=0,001$) što se odnosi i na S_{circ} ($p=0,020$). Uticaj parametara na pojavu smrtnog ishoda ne može se proceniti jer je reč o uzorku od 2 slučaja.

Sledeći korak u analizi posvećen je prediktivnoj vrednosti razlika pojedinih ehokardiografskih parametara za pojavu neželjenih događaja. Tabela 34 pokazuje vrednost razlika pojedinih Doppler parametara iz naslova.

Tabela 34. Prediktivna vrednost razlika E/A indeksa, E/Em, EDT i IVRT

	rEA			rEEm			rEDT			rIVRT			
	Prosek	SD	p	Prosek	SD	p	Prosek	SD	p	Prosek	SD	p	
Hospitalizacija	ne	-.004	.035	0.622	.006	.573	0.223	1.18	4.39	0.616	1.19	5.05	0.941
	da	.000	.034		.278	.826		1.72	4.51		1.28	3.86	
Angina pectoris	ne	-.004	.035	0.159	.030	.609	0.913	1.24	4.44	0.749	1.23	5.00	0.029
	da	.000	.000		.000	.000		.60	.89		-.20	1.10	
Sil. ishemija	ne	-.004	.035	0.167	.029	.606	0.933	1.23	4.42	0.929	1.19	4.98	0.869
	da	.000	.000		.000	.000		1.00	1.73		1.67	2.89	
Aritmija	ne	-.004	.037	0.167	.032	.631	0.826	1.29	4.58	0.469	1.20	5.14	0.893
	da	.000	.000		.000	.000		.53	1.17		1.11	2.49	
AIM	ne	-.004	.035	0.806	.030	.609	0.913	1.15	4.26	0.429	1.22	5.01	0.012
	da	.000	.000		.000	.000		4.40	8.26		.00	.00	
Srčana insuficijencija	ne	-.004	.036	0.166	.030	.613	0.890	1.22	4.43	0.986	.98	4.21	0.263
	da	.000	.000		.000	.000		1.25	3.54		6.63	13.72	
Exitus	ne	-.004	.035	-	.029	.604	-	1.24	4.41	-	1.21	4.97	-
	da	.000	.000	-	.000	.000	-	.00	.00	-	.00	.00	-

Iz tabele se vidi da jedini značajan uticaj pokazuje razlika IVRT na pojavu angine pectoris ($p=0,029$) i AIM ($p=0,012$). Ostale razlike iz tabele nemaju značaja.

Tabela 35. Prediktivna vrednost razlika Vp, LAV, SR_{long} E i EF

	rVp			p	rLAV			p	rSR _{long} E			p	rEF			p
	Prosek	SD			Prosek	SD			Prosek	SD			Prosek	SD		
Hospitalizacija	ne	-.017	.021	0.110	.472	.799	0.896	-.019	.035	0.711	-.896	1.278	0.552			
	da	-.011	.016		.439	.956		-.026	.070		-1.167	1.855				
Angina pektoris	ne	-.016	.021	0.157	.438	.774	0.011	-.020	.039	0.007	-.932	1.341	0.259			
	da	-.028	.019		1.740	1.337		-.004	.009		-.400	.894				
Sil. ishemija	ne	-.017	.021	0.488	.464	.809	0.545	-.020	.039	0.855	-.918	1.332	0.916			
	da	-.010	.017		.833	1.041		-.017	.029		-1.000	1.732				
Aritmija	ne	-.017	.021	0.095	.471	.805	0.951	-.020	.038	0.916	-.953	1.354	0.170			
	da	-.010	.018		.453	.897		-.021	.050		-.579	1.071				
AIM	ne	-.017	.021	0.542	.478	.818	0.004	-.019	.034	0.361	-.917	1.335	0.903			
	da	-.012	.018		.120	.268		-.072	.129		-1.000	1.414				
Srčana insuficijencija	ne	-.017	.021	0.304	.460	.809	0.449	-.020	.040	0.076	-.842	1.264	0.002			
	da	-.010	.019		.688	.884		-.009	.018		-2.875	1.642				
Exitus	ne	-.016	.021	-	.474	.814	-	-.020	.039	-	-.909	1.321	-			
	da	-.040	.000	-	.000	.000	-	-.020	.028	-	-2.000	2.828	-			

Prateči razlike klasičnih i dopunskih parametara iz naslova u Tabeli 35. Možemo ustvrditi da razlika LAV ima značaja za pojavu angine pektoris ($p=0,011$ i AIM ($p=0,004$). SR_{long} E razlika povezana je sa pojavom angine pektoris ($p=0,007$), a EF razlika logično sa pojavom srčane insuficijencije ($p=0,002$). Razlik Vp je bez značaja.

Tabela 36. Prediktivna vrednost razlika MAPSE, S_{long} i S_{circ}

		rMAPSE			p	$r S_{long}$			p	$r S_{circ}$			p
		Prosek	SD			Prosek	SD			Prosek	SD		
Hospitalizacija	ne	-.269	.361	0.368	-.19	.366	0.674	-.075	.227	0.228			
	da	-.194	.326		-.163	.334		-.044	.078				
Angina pectoris	ne	-.261	.357	0.717	-.190	.363	0.352	-.069	.211	0.361			
	da	-.320	.460		-.346	.378		-.240	.434				
Sil. ishemija	ne	-.265	.360	0.004	-.191	.363	0.486	-.073	.220	0.943			
	da	-.067	.115		-.343	.405		-.067	.115				
Aritmija	ne	-.277	.363	0.065	-.187	.361	0.468	-.077	.228	0.054			
	da	-.111	.269		-.254	.385		-.032	.067				
AIM	ne	-.269	.360	0.001	-.193	.364	0.854	-.073	.221	0.766			
	da	.000	.000		-.220	.349		-.060	.089				
Srčana insuficijencija	ne	-.256	.357	0.249	-.200	.368	0.007	-.070	.212	0.625			
	da	-.413	.387		-.038	.151		-.137	.350				
Exitus	ne	-.263	.359	-	-.192	.363	-	-.070	.215	-			
	da	-.200	.283	-	-.350	.495	-	-.350	.495	-			

I konačno analizirajući prediktivnu vrednost razlika strain parametara i MAPSE (Tabela 36) saznajemo da se MAPSE razlike reflektuju na pojavu silent ishemije ($p=0,004$) i AIM ($p=0,001$), S_{long} na pojavu srčane insuficijencije ($p=0,007$), dok drugih značajnih uticaja nema.

Poslednji postavljeni cilj odnosio se na prediktivnu vrednost *strain* parametara kod asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom koji imaju albuminuriju. Zastupljenost albuminurije u DM grupi prikazana je u Tabeli 37.

Tabela 37. Zastupljenost albuminurije u grupi sa DM

	N	%
ne	57	81.4
da	13	18.6
Ukupno	70	100.0

Tabela 38. Prediktivna vrednost SR_{long} E, S_{long} i S_{circ} kod pacijenta sa albuminurijom

	Albuminurija	Prosek	SD	p vrednost
SR_{long} E	ne	1.0116	.15335	0.465
	da	.9777	.13424	
SR_{long} E 2	ne	.9818	.15774	0.503
	da	.9500	.13185	
S_{long}	ne	17.3616	1.79241	0.955
	da	17.3300	1.93797	
S_{long} 2	ne	17.0342	1.71024	0.827
	da	16.9146	2.03363	
S_{circ}	ne	21.1144	2.04000	0.225
	da	21.8462	1.42609	
S_{circ} 2	ne	21.0039	2.04160	0.193
	da	21.7923	1.43990	

Uvidom u tabelarne vrednosti i detaljnom statističkom analizom možemo zaključiti da nema statistički značajnih razlika u vrednostima S_{long} , S_{circ} i SR_{long} E kod pacijenata sa i bez albuminurije (Tabela 38).

Tabela 39. Prediktivna vrednost razika SR_{long} E, S_{long} i S_{circ}

	Albuminurija	Prosek	SD	p vrednost
r SR_{long} E	ne	-.02982	.029368	0.808
	da	-.02769	.023149	
r S_{long}	ne	-.32737	.430260	0.503
	da	-.41538	.401759	
r S_{circ}	ne	-.11053	.203263	0.364
	da	-.05385	.194145	

Eksplatišući ovu ideju do kraja dodatnom analizom razlika *strain* parametara takođe potvrđujemo da nema značajnih razlika između grupa ni po merenjima ni po promenama (Tabela 39).

5. DISKUSIJA

Naša studija je ispitivala uticaj DM tipa 2 na morfologiju (endokavitarne dimenzije, debljina zida, masa), sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore, koristeći standardnu i speckle tracking ehokardiografiju. Potvrđeno je prvo da je DM udružen sa većom masom LK, povećanim volumenom leve pretkomore, oslabljenom sistolnom funkcijom i relaksacijom leve komore nezavisno od životne dobi, pola, BMI, prisustva HTA i AP. Udruženost DM i HTA dodatno pogoršava konvencionalne parametre sistolne funkcije (LK EF, LK FS i MAPSE) i dovodi do još veće dijastolne disfunkcije. Drugo, normotenzivni pacijenti sa DM, bez AP imaju snižene vrednosti longitudinalnog straina i SR_{long} . E. Cirkumferencijalna sistolna funkcija je oštećena jedino ko je DM udružen sa HTA ili AP. Treće, čak i asimptomatski pacijenti sa DM, sa očuvanom EF, imaju subkliničke promene u morfologiji leve komore, sistolnoj i dijastolnoj funkciji. Četvrto, promene u strukturi i funkciji leve komore nemaju jasnu povezanost sa trajanjem DM, kvalitetom metaboličke kontrole i prisustvom mikrovaskularnih komplikacija.

U ovoj studiji bilo je nešto više muškaraca među ispitanicima 38 (54,3%) u odnosu na žene 32 (45,7%), jednako u svim podgrupama sa dijabetesom a u kontrolnoj grupi 44 (55%) muških, prema 36 (45%) ženskih, što znači da su . grupe po polu međusobno homogene. Njolstad 1998 godine iznosi podatke studije koja je rađena u Norveškoj sa 11654 ispitanika u periodu 1977-1978 godine ,u populaciji 35-52 godine , prema kojima je incidenca dijabetesa veća među muškarcima (1,2 na 1000 pacijent-godina) u odnosu na žene (1,1 na 1000-pacijent-godina) (94). Prema literaturnim podacima u prvoj polovini prošlog veka dijabetes je bio češći među ženama, da bi kasnije došlo do promene i sada je veća incidenca među muškarcima, što se može objasniti porastom gojaznosti i sedanternog životnog stila više kod muškaraca nego kod žena. Siddiqui iznosi 2013. godine podatke za populaciju Velike Britanije gde navodi ukupnu prevalencu od 2,7% do 4,1 % od toga 2,3% otpada na muškarce a 1,4% na žene (95).

Prosečna starost za sve ispitanike iznosila je 54,9 godina a međusobno upoređivanje po grupama utvrđeno je da nema statistički značajne razlike, to jest da su grupe uparene po godinama i međusobno uporedive. Koopman u svom članku od 2005 godine konstatuje da se u SAD pored povećanja prevalencije dijabetesa tipa 2 registruje i njegova pojava u sve mlađoj životnoj dobi. Podaci su se temeljili na dve studije :National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000 i NHANES III (1988-1994). Rezultati studija su pokazali da se prosečne godine u kojima se postavlja dijagnoza DM2 smanjuju od 52,0 na 46,0. Uzimajući u obzir bolje dijagnostičke kriterijume, razvijeniju svest o problemu u populaciji ipak ostaje i verovatnoća da se javlja trend ranijeg nastanka bolesti (96).

Indeks telesne mase izražen u kg/m^2 , bio je značajno viši u svim podgrupama dijabetesa u odnosu na kontrolnu grupu ,što govori u prilog činjenici da je gojaznost udružena sa metaboličkim poremećajima. Bays sa saradnicima 2007 godine objavljuje podatke iz dve velike studije sa ispitanicima starijim od 18 godina: The Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD) 2004 i the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 1999-2002 sa u kojima se ispitivala veza između BMI, dijabetesa, hipertenzije i hiperlipidemije.U obe studije postojala je pozitivna korelacija između povišenog BMI i veće prevalencije dijabetesa hipertenzije i hiperlipidemije a prosečan BMI bio je $27,8 \text{ kg/m}^2$ u SHIELD i $27,9 \text{ kg/m}^2$ u NHANES studiji (97).

Hiperlipidemija , stres i pušenje su značajno više zastupljeni kod ispitanika sa DM u odnosu na kontrole. Granična značajnost je kod gojaznosti i nešto manja kod nasleđa. Sumarno pacijenti sa dijabetesom imaju mnogo veću učestalost faktora rizika poređeno sa kontrolnom grupom dok međusobnih značajnih razlika po podgrupama u tom pogledu nema. Kannel 1979 godine objavljuje podatke iz Framingamske studije prema kojima je za 20 godina praćenja dijagnostikovani novootkriveni dijabetes kod 6% žena i 8% muškaraca. Incidenca KVB među muškim dijabetičarima je dva puta veća nego u ostaloj populaciji, a kod žena čak tri puta veća.

Poredeći učestalost faktora rizika i nastanak KVB nije nađena bitna razlika u populaciji dijabetičara i ostalih što govori u prilog činjenice da oboleli od dijabetesa imaju i učestalije faktore rizika (98). Kengne sa saradnicima 2010 godine takođe izveštava o povećanom naučnom interesu za vezu između dijabetesa i kardiovaskularnih faktora rizika i podvlači značaj Framingamske studije za bolje razumevanje ovih pojmova (99).

Kontrolna grupa nije imala bitnih EKG promena tako da je izostavljena iz tabele jer su razlike značajne u odnosu na sve ostale ispitanike. Među podgrupama sa dijabetesom redukcija R zupca u desnim prekordijalnim odvodima kao relativno specifičan znak bila je slično zastupljena, dok je ekstrasistolna aritmija takodje imala sličnu distribuciju u tri podgrupe . Značajna razlika bila je jedino kod ST denivelacije što se može objasniti činjenicom da ishemična bolest zbog poremećene repolarizacije dovodi do poremećaja finalne oscilacije u EKG-u, a hipertenzija preko hipertrofije leve komore. Bildirici sa saradnicima 2010 godine izveštava o praćenju 72 normotenzivna pacijenta sa dijabetesom podeljene u grupu sa i bez progresije R zupca u toku 4 godine. Rezultati su pokazali da je u grupi sa slabijom progresijom R (R manji od 3 mm u V1 do V3) zabeležena značajno učestalija pojava dijastolne disfunkcije na osnovu ispitivanja Tissue Dopplerom (sniženje Em, povećanje MPI, poremećen E/A indeks) uz tendenciju smanjenja i ejkcione frakcije i povećanje mase leve komore u toku perioda praćenja. Ovo se slaže sa mišljenjima i drugih autora da EKG analiza može biti od koristi u proceni razvoja DCM (100). U našoj studiji najkraće trajanje je u grupi sa DM 7,7 godina, nešto veće DM i AP 9,2 godine i najveće u grupi DM i HTA 9,9 godina što je značajno duže u odnosu na grupu sa DM i može imati uticaja na nastanak komorbiditeta. Fox i saradnici su 2004 godine izneli podatke o praćenju 588 ispitanika sa dijabetesom iz Framingamske studije a koji nisu imali registrovano kardiovaskularno oboljenje. Zaključeno je da se rizik povećava 1,38 puta svakih 10 godina za KVB i 1,86 puta za smrtni ishod zbog KVB (101). Trajanje dijabetesa ima uticaj i na povećanje rizika od moždanog udara. Banerje je pratio 3298 pacijenata sa dijabetesom (Northern Manhattan Study) i zaključio da se rizik povećava za 3% godišnje a utrostručava u periodu preko 10 godina (102).

Razlika u vrednosti glikemije između podgrupa sa dijabetesom među našim ispitanicima nije bilo a HbA1C je bio značajno viši u grupi sa DM i AP u odnosu na DM grupu što sugerira da bi moglo biti povezanosti između nivoa glikolizovanog hemoglobina i koronarne bolesti. Ayhan i saradnici su 2012 godine ispitivali 211 pacijenata sa prerano nastalom koronarnom bolešću (mlađi od 40 godina) i 160 zdravih kontrola, pri čemu je rađena biohemijska analiza nivoa glikolizovanog hemoglobina i procena težine koronarne bolesti Gensini skorom. Dobijeni rezultati pokazali su da postoji značajna korelacija između povišenog nivoa HbA1C i teže forme koronarne bolesti nezavisno do prisustva dijabetesa i drugih faktora rizika. Drugim rečima poremećaj glikoregulacije sam po sebi je značajan faktor za nastanak prerane forme ishemijske bolesti srca (103). Zao i saradnici su u velikoj studiji koja je obuhvatila 17510 afroamerikanaca i 12592 belaca sa dijabetesom tipa 2 pratili u toku 6 godina nivo HbA1C i rizik od nastanka koronarne bolesti. Izveštaj je podnet u februaru 2014 godine i potvrdio je pozitivnu korelaciju između povećanog nivoa glikolizovanog hemoglobina i većeg rizika od nastanka ishemične bolesti srca u obe velike grupe, koje su bile lošeg socioekonomskog statusa (104).

Prema očekivanjima kontrolna grupa imala je značajno niže vrednosti holesterola i triglicerida u odnosu na ispitanike sa dijabetesom dok pojedinačnih međugrupnih razlika među dijabetičarima nije bilo. Abbate 1990 godine u svom radu o patofiziologiji hiperlipidemije u DM navodi da pacijenti sa DM2 često imaju hipertrigliceridemiju zbog povećane proizvodnje lipoproteina bogatim trigliceridima u jetri, uz prateće smanjenje HDL holesterola. Kao drugi razlog navodi se smanjenje aktivnosti lipoproteinske lipaze u masnom i mišićnom tkivu. Istovremeno je povećan nivo LDL holesterola i apoproteina B (105). Do sličnih zapažanja dolazi OBrien 1998. godine zaključujući da pacijenti sa dijabetesom imaju povišen nivo triglicerida i snižene vrednosti HDL i da kod pacijenata sa DM tipa 1 dobra kontrola glikemije može popraviti lipidni profil a kod DM2 nema efekta (106). Nuovo 1999. godine potvrđuje činjenicu o povišenim trigliceridima i sniženom HDL kod pacijenata sa DM2 i dodaje da zbog jake povezanosti dijabetesa, hiperlipidemije i vaskularnih

bolesti treba vršiti strogu kontrolu lipida i preduzimati sve mere za njihovo sniženje koje pored dijete i fizičke aktivnosti uključuju i primenu statina i/ili gemfibrozila u terapiji (107).

Solano 2006. tvrdi da se tipična hiperlipoproteinemija u dijabetesu, poznata i kao aterogena dislipidemija sastoji pod povišenja nivoa triglicerida i sniženja HDL, i da je udružena sa inzulinskom rezistencijom pa se može javiti i pre kliničke pojave dijabetesa. Nivo LDL holesterola kod obolelih od DM2 generalno je sličan nivou u opštoj populaciji. LDL čestice niske gustine su visoko aterogene zbog njihovog povećanog afiniteta za oksidativnu modifikaciju i zbog povećanog preuzimanja od strane intime artrijskog zida. Preko 30-40% pacijenata sa DM imaju umerenu a oko 10% imaju visoku hipertigliceridemiju (108).

Od hroničnih komplikacija u ovoj studiji analizirana je zastupljenost retinopatije i mikroalbuminurije. Retinopatija je bila najmanje zastupljena u grupi sa DM 21,4%, nešto više u grupi DM i AP 28,6% i najviše u grupi DM i HTA 37,1% bez statističke značajnosti. Kod albuminurije se održava sličan poredak, najmanje u grupi DM 18,6%, više u DM i AP grupi 27,1% i najviše u DM i HTA 38,6% ali ovaj put postoji i značajan statistička razlika između sve tri grupe. Zang i saradnici praćenjem 1006 pacijenata sa DM 2 u periodu 2005-2008 godina nalaze zastupljenost retinopatije od 28,5% sa većom učestalošću kod osoba muškog pola (109). Nešto veću prevalencu od 34,6% nalazi 2012. godine Yau sa saradnicima nakon analize 35 studija (1980-2008) sa ukupno 22896 ispitanika (110). Naši rezultati kreću se u sličnim okvirima, zavisno od grupe pacijenata. Chowta i saradnici 2009 godine ispitujući 100 pacijenata sa DM2 nalaze zastupljenosti mikroalbuminurije od 37% i zaključuju da se ona povećava sa godinama trajanja bolesti (111). Kanakamani 2010 na 670 pacijenata Azijske populacije sa prosečnim trajanjem DM2 od 5 godina, testira prisustvo na mikroalbuminuriju i nalazi zastupljenost od 25,5%. Pozitivna korelacija nađena je sa vrednostima glikolizovanog hemoglobina, retinopatijom i uzimanjem blokatora Ca kanala (112). Nešto veću prevalencu mikroalbuminurije od 54,09% pominje Thakkar 2011 godine u studiji sa 61 pacijentom (113).

Endodijastolni dijаметar leve komore nije se bitnije razlikovano među grupama u oba merenja, ali je kod svih grupa bio nešto veći u drugom nego u prvom merenju, bez uticaja grupe na tu promenu.

Endosistolni dijаметar je u prvom merenju bio značajno veći kod grupa DM i AP i DM i HTA u odnosu na kontrolnu grupu . U drugom merenju značajno veće vrednosti imala je DM grupa u odnosu na kontrolnu grupu. Drugo merenje kao i kod endodijastalnog dijametra pokazuje u proseku više vrednosti za svaku grupu na nivou statističke značajnosti ali najveći uticaj je od strane kontrolne i DM grupe.

Ejekciona frakcija u oba merenja bila je značajno niža u podgrupama sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu. U prvom merenju značajno niža EF je i u grupi DM i HTA u odnosu na DM grupu. U drugom merenju značajno je niža vrednost kod DM i AP u odnosu na DM. U odnosu na pre i posle merenja sve grupe sa dijabetesom pokazuju smanjenje EF a ono je značajno za DM i DM i AP.

Frakciono skraćenje takođe je značajno niže u podgrupama sa dijabetesom u odnosu na kontrole u oba merenja. U prvom merenju značajno je niže u grupi DM i AP i u grupi DM i HTA u odnosu na DM. U drugom merenju opet su značajno niže vrednosti kod DM i AP u odnosu na DM. Pre i posle postoji značajno smanjenje kod grupa DM i DM i AP. Globalno posmatrano parametri sistolne funkcije jesu značajno slabiji kod dijabetičara u odnosu na kontrole i pogoršavaju se sa vremenom. Prisustvo hipertenzije ili angine pektoris slabi dodatno sistolnu funkciju leve komore.

Das i saradnici 2004 godine iznose podatke retrospektivne SOLVD studije (Studies of Left Ventricular Dysfunction) sa 2821 ispitanikom koji su imali asimptomatsku disfunkciju leve komore. Na osnovu dobijenih rezultata zaključeno je da postoji statistički značajna interreakcija između dijabetesa i rizika od razvoja sistolne disfunkcije i da se taj rizik bitno povećava kod pridružene ishemične bolesti (16,64) a uporedo raste rizik i od hospitalizacije zbog srčane slabosti (2,22).

Dijabetes dakle predstavlja bitan faktor rizika za progresiju od asimptomatske sistolne disfunkcije do simptomatske srčane insuficijencije a taj rizik je znatno veći kod pridružene koronarne bolesti (114). Zanimljive podatke iznose MacDonald i saradnici 2008 godine, nakon analize publikacija o dijabetesu i srčanoj slabosti u periodu od 1966 do 2008 godine. Prema njima prevalencija srčane slabosti u opštoj populaciji je 1-4% zavisno od životne dobi. Oko 0,3-0,55 % ima i dijabetes i srčanu insuficijenciju dok približno 12% pacijenata sa DM ima srčanu slabost i taj procenat se povećava na 22% kod osoba starijih od 64 godine. Prevalencija dijabetesa u opštoj populaciji kreće se od 4-7% a kod pacijenata sa sistolnom disfunkcijom leve komore varira do 6 do 25%. Veća prevalenca od 12-30% sreće se kod onih koji imaju manifestnu srčanu slabost (115).

Masa leve komore značajno je veća kod pacijenata sa DM u odnosu na kontrole u oba merenja. Razlike pre i posle statistički postoje za sve grupe i postoji značajan uticaj grupe na tu promenu. Debljina septuma analogno razlikama u masi je značajno veća kod ispitanika sa DM u odnosu na kontrole u oba merenja, dok međusobnih razlika među podgrupama sa DM nema. Nema statistički značajnih razlika pre i posle, kao ni uticaja grupe na ovu promenu.

Debljina zadnjeg zida sledi zakonitosti skoro identično kao kod septuma. Postoji statistički značajno veće vrednost kod dijabetičara u oba merenja u odnosu na kontrole. Nema statistički značajne promene pre-posle kod svih zajedno, kao ni uticaja grupe na promenu .

Sumarno gledano, parametri mase imaju više vrednosti kod dijabetičara u odnosu na kontrole i postoje pomeranja tokom vremena ali je period od prosečno godinu dana verovatno kratak za promene značajnijeg nivoa.

Grosman i saradnici 1992 godine radili su ehokardiografiju kod pacijenata sa hipertenzijom bez i sa DM sa ciljem da utvrde da li DM utiče na hipertrofiju leve komore. Ispostavilo se da pacijenti sa DM zaista imaju značajno veći indeks mase leve komore, debljinu septuma i zadnjeg zida.

Pacijenti sa hipertenzijom bez dijabetesa imali su HLK u 32% slučajeva a kod onih koji su imali i DM taj procenat iznosio je 72% (116).

Santra i saradnici su 2011 su ispitivali grupu do 135 normotenzivnih pacijenata od toga polovina sa DM2 a polovina zdravi sa idejom da provere uticaj dijabetesa na povećanje MLK, motivisani činjenicom da povećanje mase leve komore može biti loš prognostički znak i nezavisan faktor rizika za nastanak iznenadne smrti, pojavu komorske aritmije, miokardne ishemije, koronarne bolesti i srčane slabosti. Studija je potvrdila da je prosečna MLK kod pacijenata sa dijabetesom značajno veća nego kod kontrola (117).

Vrednosti E/A indeksa značajno su niže podgrupama sa dijabetesom u odnosu na kontrole u oba merenja, što govori u prilog uticaja DM na dijastolnu funkciju LK. Značajno manji indeks je i kod grupe DM i HTA u odnosu na DM grupu i u prvom i u drugom merenju. a pre i posle merenja ne pokazuju bitne razlike.

Volumen leve pretkomore kao drugi važan pokazatelj dijastolne funkcije značajno je veći kod svih podgrupa sa dijabetesom u odnosu na kontrole. U drugom merenju volumen je veći kod DM i HTA grupe u odnosu na DM. Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu. Povećanje volumena na značajnom nivou registruje se kod svih grupa sa dijabetesom.

Primetno je da su ova dva parametra dijastolne funkcije poremećena kod dijabetičara a naročito kod DM i HTA grupe. Patil i saradnici 2011 godine su objavili rezultate ispitivanja 127 pacijenata sa dijabetesom preko 5 godina trajanja i 100 zdravih osoba , pri čemu su našli zastupljenost dijastolne disfunkcije među pacijentima sa dijabetesom u 69 (54,33%) slučajeva a među zdravima tek 11% što je statistički značajna razlika. Pri tome je utvrđeno da postoji visoka incidenca dijastolne disfunkcije među asimptomatskim dijabetičarima i da ona korelira sa trajanjem dijabetesa, nivoom glikolizovanog hemoglobina, gojaznošću i prisustvom mikroangiopatije (118). Atas je sa saradnicima 2014 ispitivao trodimenzionalnom ehokardiografijom volumen leve pretkomore kod 40 pacijenata sa DM i 40 zdravih kontrola. Rezultati su pokazali da pacijenti sa DM imalu značajno veći LAV 40,9 ml u odnosu na kontrole 34,6 ml. Zaključeno je da diajbetičari imaju veći volumen leve pretkomore te poremećenu komplijansu i kontraktilnost leve pretkomore. LAV dakle može poslužiti kao prediktor kardiovaskularnih događaja (119).

Vrednost deceleracionog vremena E talasa pokazuje značajne razlike u oba merenja, najniža je u kontrolnoj grupi, viša u DM, još viša u DM i AP i najviša u DM i HTA. Pre i posle merenja pokazuju značajan porast kod svih grupa ali nema značajnog uticja grupe na ovu promenu.

Vreme izovolumetrijske relaksacije takođe pokazuje statistički značajno više vrednosti kod pacijenata sa DM u odnosu na kontrole u oba merenja. Vrednosti su značajno niže i kod grupe DM u odnosu na grupu DM i HTA. Merenjem pre i posle postoji statistički značajna razlika kod svih grupa zajedno ali postoji značajan uticaj grupe na ovu promenu a to je grupa DM i HTA gde je najveće produženje IVRT. Oba ova parametra su indikator dijastolne funkcije i njihovo produženje govori u prilog poremećaja iste naročito u grupi DM i HTA.

Brzina propagacije mitralnog protoka prema očekivanju je značajno niža u ispitanika sa DM u odnosu na kontrole u oba merenja dok drugih međugrupnih razlika nema. Merenje pre i posle pokazuje značajno sniženje vrednosti za sve grupe.

Indeks plućnog protoka značajno je smanjen kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na kontrole u oba merenja. Indeks S/D značajno je niži kod grupa DM i AP i DM i HTA u odnosu na kontrolnu grupu, a manji je kod DM i AP u odnosu na DM i u prvom i u drugom merenju. Nema statistički značajne razlike pre-posle kod svih zajedno, kao ni uticaja grupe na promenu. I ova dva indikatora dijastolne funkcije pokazuju pomeranje prema patološkim vrednostima kod pacijenata sa dijabetesom i ono dobija na intenzitetu ukoliko je prisutna hipertenzija ili angina pektoris. Ernande 2011 godine ehokardiografskim ispitivanjem nalazi u grupi od 114 pacijenata sa tipom 2 DM u 47% slučajeva znake dijastolne disfunkcije kod kojih su pored ostalih poremećenih parametara produžene vrednosti EDT i EVRT (78). Galderisi 2006 ističe značajan doprinos Doppler ehokardiografije u proceni dijastolne funkcije naročito u proceni profila mitralnog protoka između ostalih i kod dijabetičara (120).

Baveći se problemom dijastolne disfunkcije Weidemann 213 iznosi principe ehokardiografske dijagnostike dijastolne funkcije u kojima navodi kao važne parametre: dimenzije leve pretkomore, profil mitralnog protoka, plućni protok, propagaciju mitralnog talasa. Mitralni protok se definiše kroz parametre kao što su E/A indeks, EDT, IVRT, S/D indeks, Vp (121).

Brzina kretanja mitralnog anulusa merena Tissue Dopplerom značajno je smanjena kod dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja. Nema značajne razlike pre-posle kod svih pacijenata zajedno, kao ni uticaja grupe na ovu promenu .

Indeks brzine dijastolne komponente mitralnog protoka i brzine kretanja mitralnog anulusa (E/Em) statistički je značajno veći kod pacijenata sa DM u odnosu na kontrole oba merenja dok drugih međugrupnih razlika nema. Na osnovu analize ponovljenih merenja utvrđeno je da nema značajne razlike pre-posle kod svih pacijenata zajedno, kao ni uticaja grupe na ovu promenu. Zahiti je 2013 godine objavio rezultate ispitivanja 150 pacijenata sa DM 2 i 150 kontrola, kojima je rađena klasična ehokardiografija i Tissue Doppler kao naprednija metoda koja može pomoći u otkrivanju dijastolne disfunkcije. Izlažući pacijente testu opterećenja dobijeni su rezultati koji opravdavaju primenu TDI u ovakvim slučajevima (122).

Sistolna ekskurzija mitralnog anulusa značajno je smanjena kod podgrupa sa dijabetesom u odnosu na kontrole u oba merenja, a niža je i kod grupe DM i AP i DM i HTA u odnosu na DM takođe u oba merenja. Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu.

Indeks miokardnih performansi značajno je veći kod dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu u oba merenja, i veći je kod DM i AP grupe u odnosu na DM u oba merenja. Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, i postoji statistički značajan uticaj grupa na promenu. Ova dva parametra sistolne funkcije, (MPI i dijastolne) poremećena su kod pacijenata sa DM i dodatno se pogoršavaju u prisustvu HTA ili AP.

Matos 2012 godine ističe da MAPSE predstavlja surogat sistolne funkcije leve komore i da može biti značajan prediktor ejskione frakcije (123). Hu 2013 takođe ističe MAPSE kao značajnog parametra sistolne funkcije i dodaje da redukovana vrednost podrazumeva oštećenje longitudinalne funkcije prvenstveno uzrokovane ishemijom, fibrozom ili povećanim zidnim stresom (124). Pattoneri sa saradnicima 2008 kod pacijenata sa DM 2 bez ishemične bolesti i hipertenzije nalazi da je MPI značajno viši kod pacijenata sa dijabetesom i da ovaj indeks može poslužiti u oceni subkliničkog oštećenja sistolne i dijastolne funkcije leve komore (125). Turfan 2012. takođe nalazi značajno više vrednosti kod pacijenata sa DM u odnosu na kontrole uz pozitivnu korelaciju između vrednosti MPI i atrijalnog natriuretskog peptida (126).

Longitudinalni strain značajno je niži u podgrupama sa dijabetesom u odnosu na kontrole u oba merenja. U prvom merenju značajno manja vrednost je kod DM i AP u odnosu na DM grupu. Na osnovu analize ponovljenih merenja postoji značajna statistička razlika pre i posle a postoji i značajan uticaj grupe na ovu promenu. Najveće smanjenje vrednosti je kod grupa DM i DM i AP.

Cirkumferencijalni strain takođe pokazuje značajno manje vrednosti kod grupa DM i AP i DM i HTA u odnosu na kontrole u oba merenja, međutim između kontrola i DM grupe nema razlika ni u prvom ni u drugom merenju. Postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a nema statistički značajnog uticaja grupa na ovu promenu. Naši rezultati saglasni su sa literaturnim podacima koji govore da postoji u ranoj fazi DCM oštećenje longitudinalne uz očuvanu cirkumferencijalnu funkciju.

$SR_{long E}$ je značajno niži kod podgrupa sa dijabetesom u odnosu na kontrole u oba merenja, dok značajnih razlika među samim dijabetičarima nema. Analizom ponovljenih merenja može se zaključiti da postoji statistički značajna razlika pre-posle kod svih pacijenata zajedno, a postoji i statistički značajan uticaj grupa na ovu promenu. Dakle smanjenje vrednosti je najizraženije kod grupa DM i DM i AP. Zoroufian 2014. kod 37 pacijenata sa DM2 i EF preko 50% nalazi značajno smanjenje vrednosti longitudinalnog straina u odnosu na kontrole (90). Roos i saradnici su 2014 godine objavili studiju sa 112 asimptomatskih dijabetičara sa očuvanom ejakcionom frakcijom kojima su radili strain analize. Nakon 2 godine praćenja našli su značajno smanjenje za longitudinalni, cirkumferencijalni strain i rani dijastolni strain rate (127). Erannde je sa saradnicima 2014 godine izneo podatke o značajnoj povezanosti remodelovanja leve komore i smanjenja vrednosti longitudinalnog straina kod 154 pacijenta sa dijabetesom nakon trogodišnjeg praćenja (128).

Od neželjenih događaja u toku 12 meseci praćenja poređano po učestalosti registrovani su: aritmije 19 (9,0%), hospitalizacije 18 (8,6%), srčane insuficijencije 8 (3,8%), angine pektoris 5 (2,4%), akutni infarkti 5 (2,4%), silent ishemijske 3 (1,4%) i smrtni ishodi 2 (1,0%).

Prema Williamsu (2003) dijabetes je majoritetni faktor rizika za koronarnu bolest i udružen je sa povećanom incidencom akutnog infarkta miokarda. Prognoza infarkta kod dijabetičara je uvek teža nego u ostaloj populaciji. Morbiditet i mortalitet od reinfarkta je daleko veći i jednogodišnji mortalitet može biti i do 50%. Tip 2 dijabetesa se nalazi u 10-30% slučajeva akutnog infarkta i ovaj događaj može biti i prvi znak glukozne intolerancije ili dijabetesa (129). Nakou 2012. tvrdi da su dijabetes i kardiovaskularne bolesti dve strane iste medalje. Kaže se za dijabetes da je ekvivalent koronarne bolesti, dok mnogi pacijenti sa utvrđenom koronarnom bolešću imaju verifikovan dijabetes ili glukoznu intoleranciju. Među pacijentima sa akutnim koronarnim sindromom 20-30% imaju dijabetes a više od 40% intoleranciju glukoze.

Evidentno je da je hospitalni i dugoročni mortalitet nakon infarkta dva i više puta veći kod dijabetičara. Pored rizika od koronarne bolesti pacijenti sa DM imaju i povećan rizik od aritmije. Faktori rizika za aritmogeni supstrat uključuju poremećen autonomni tonus, nemu ishemijsku, usporeno provođenje impulsa, heterogenost atrijalne i komorske repolarizacije i oštećenje miokarda ožiljnim formacijama (130). Khalid 2014. objavljuje rezultate istraživanja koje je provedeno u Engleskoj na 97,689 pacijenata sa DM 2 i zaključuje da je blizu 60% imalo jednu hospitalizaciju u toku četvorogodišnjeg perioda. Posmatrano po uzrocima hospitalizacije; 33,9 na 100 pacijent-godina bili su svi uzroci, nedijabetesni razlozi 29,1 na 100 pacijent godina a dijabetesni 18,8% na 100 pacijent godina. Rizik od hospitalizacije vezane za dijabetes bio je povezan sa godinama, ženskim polom, korišćenjem insulina i prisustvom bubrežne insuficijencije (131).

Sniženje EF logično je povezano sa pojavom srčane insuficijencije. Smanjenje E/A indeksa ima značaja za pojavu angine pektoris i silent ishemije. Promena LAV ima značaja u predikciji silent ishemije.

Povećanje EDT povezano je sa rizikom od hospitalizacije. Smanjenje MAPSE vrednosti povezano je sa pojavom srčane insuficijencije. Smanjenje Vp vrednosti ima značaja za pojavu angine pektoris.

Promena vrednosti Longitudinalnog straina ima značaja za pojavu silent ishemije što se odnosi i na Circumferencijalni strain.

Uticaj parametara na smrtni ishod nije moguće proceniti pošto je reč o uzorku od 2 slučaja.

Iz ovog prikaza vidi se da iz svake grupe parametara postoji makar mala mogućnost predikcije neželjenih događaja, što bi verovatno bilo i očiglednije kad bi uzorak bio veći i period praćenja duži.

EF razlika logično sa pojavom srčane insuficijencije, razlika LAV ima značaja za pojavu angine pektoris i AIM, razlika IVRT na pojavu angine pektoris i AIM, MAPSE razlike se reflektuju na pojavu silent ishemije i AIM, razlika S_{long} na pojavu srčane insuficijencije, i na kraju SR_{long} E razlika je povezana sa pojavom angine pektoris.

Uticaj razlika očigledno je skromniji od uticaja samih parametara po naosob, no ne treba smetnuti sa uma da ovakav dizajn studije ima svoja ograničenja koja ne dozvoljavaju bolji uvid ni po vremenu ni po broju pacijenata.

U našoj studiji imali smo 13 (18,6%) pacijenata sa albuminurijom u grupi koja je imala samo dijabetes a bez hipertenzije i ishemične bolesti. Kanakamani 2010. u svojoj studiji na 670 pacijenata u Indiji daje podatak o prevalenci mikroalbuminurije od 25,5% (103). Debussche 2014. u studiji u Francuskoj koju je sproveo uz pomoć lekara opšte prakse, sa 402 pacijenta nalazi zastupljenost mikroalbuminurije od 22,1% (132). Pojedini autori navode i veće procenat čak i do 50%.

Nakon urađene detaljne statističke analize nismo uspeli dokazati da parametri kao što su Longitudinalni strain, Circumferencijalni strain i rani dijastolni strain rate imaju značajno drugačije vrednosti kod pacijenata sa i bez mikroalbuminurije.

6. ZAKLJUČCI

1. Dijastolna disfunkcija leve komore je prvi poremećaj, koji se javlja kod asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom, u početnom stadijumu teško se otkriva klasičnim metodama i predstavlja značajan prediktor razvoja slabosti leve komore.
2. Zastupljenost pacijenata muškog pola od 54,3% u odnosu na ženski 45,7% u našoj studiji slaže se sa podacima iz literature koju ističu veću incidenciju dijabetesa tipa 2 među muškarcima.
3. Prosečna starost naših pacijenata od ukupno 54,9% je nešto niža od rezultata iz većeg dela ranijih studija ali može biti povezana sa trendom ranije pojave DM2 u našoj populaciji.
4. Povećan indeks telesne mase kod dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu da se objasniti pozitivnom korelacijom između gojaznosti i metaboličkih poremećaja.
5. Značajno je veća zastupljenost klasičnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (hiperlipidemija, stres, pušenje i nešto manje hereditet) u podgrupama sa DM u odnosu na kontrole, što je još jedan otežavajući faktor za nastanak kardiovaskularnih komplikacija.
6. U odnosu na kontrolnu grupu redukcija R-a ($R < 3$ mm u V1-V3) relativno je specifičan znak kod dijabetičara i zastupljenost je jednaka među svim podgrupama sa DM, a isti slučaj je i sa ekstrasistolnom aritmijom kao nespecifičnim znakom. ST denivelacija je značajno češća u grupi sa DM i AP i DM i HTA u odnosu na DM, što se može objasniti uticajem ishemične bolesti i hipertrofije leve komore na finalnu oscilaciju EKG-a.
7. Prosečno trajanje dijabetesa u godinama značajno je kraće u DM grupi 7,7 godina u odnosu na DM i HTA 9,9 godina, što je u skladu sa korelacijom između trajanja bolesti i rizikom od komorbiditeta.
8. Glikolizovani hemoglobin značajno je niži u DM grupi 6,95 % u odnosu na DM i AP 7,34%. Korelacija između povećanja glikolizovanog hemoglobina i povišenog rizika od ateroskleroze opisana je u literaturi.

9. Retinopatija je bila najmanje zastupljena u grupi DM, nešto više u DM i AP i najviše u DM i HTA ali bez statističke značajnosti, dok je kod albuminurije zabeležen isti poredak ali su razlike statistički značajne. Hronične komplikacije dijabetesa u našoj studiji po učestalosti su slične kao u drugim studijama a njihov veći procenat kod postojanja ishemične bolesti ili hipertenzije verovatno je između ostalog vezan i za intenzivnije procese ateroskleroze.

10. Ehokardiografija je metoda izbora u dijagnostici dijabetesne kardiomiopatije zbog svoje dostupnosti, neinvazivnosti i niske cene. Od klasičnih ehokardiografskih parametara značajne razlike između kontrolne grupe i podgrupa sa dijabetesom u oba merenja beleže se za: ESD, EF, FS, MLK, ST Thick, PW Thick, E/A, LAVindex. Prisustvo HTA ili AP dodatno menja vrednosti EF, FS, MLK i LAV index u patološkom smeru. Posmatrano po vremenu promene su još uvek male ispod nivoa značajnosti ,jer je reč o periodu od godinu dana.

11. Svi dopunski ehokardiografski parametri imaju značajne razlike u vrednostima između kontrole i podgrupa sa dijabetesom u oba merenja: EDT, IVRT, VP, S/D, MAPSE, Em, E/Em, i MPI. U prisustvu HTA ili AP dodatno se pogoršavanju vrednosti EDT, IVRT, S/D,MAPSE, MPI. U jednogodišnjem periodu praćenja ovi parametri takođe se značajno menjaju u patološkom smeru, što implicira nešto veću osetljivost u odnosu na klasične.

12. Značajne razlike između kontrolne grupe i pacijenata sa DM u oba merenja beleže se za S_{long} , SR_{long} E , dok je S_{circ} snižen samo ako su uz DM pridruženi AP ili HTA, što se slaže sa literaturnim podacima.

13. Kod klasičnih parametara prediktivna vrednost postoji u slučaju: sniženja EF, povećanja LAV, smanjenjs E/A indeksa i to u smislu nastanka ishemijske ili srčane insuficijencije.

14. Od dopunskih parametara prediktivnu vrednost imaju: smanjenje MAPSE, smanjenje Vp, produženje EDT i to za pojavu ishemijske, srčane insuficijencije ili hospitalizacije.

15. Promena vrednosti longitudinalnog i circumferencijalnog straina ima značaja za pojavu silent ishemijske.

16. Prediktivna vrednosti razlika parametara: EF, LAV, IVRT, MAPSE, S_{long} , SR_{long} E takođe je vezana sa pojavom ishemije, srčane insuficijencije ili AIM.

17. Longitudinalni strain, cirkumferencijalni strain i rani dijastolni strain rate nemaju prognostičnog značaja na pojavu mikroalbuminurije kod asimptomatskih dijabetičara jer se njihove vrednosti kod onih sa i bez mikroalbuminurije ne razlikuju značajno.

18. Konačno DM nezavisno od komorbiditeta ima snažan štetan uticaj na strukturu i funkciju leve komore, što se može detektovati konvencionalnom i speckle tracking ehokardiografijom u svakodnevnoj kliničkoj praksi čak i kod asimptomatskih pacijenata što je i doprinos ove teze. Neophodna su dodatna istraživanja da bi se razjasnio klinički rizičan profil za nastanak dijabetesne kardiomiopatije.

7. LITERATURA

1. Report of a WHO/IDF consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. *World Health Organization* 2006; 5
2. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2002; 23(4):373-8.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 (1): S64–S71
4. Lalić NM, Zamaklar M, Pudar G, Kocić R, Antić S, Pešić M, Stokić E et all. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS, Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse *Ministarstvo zdravlja Republike Srbije*, 2012.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, and King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5) 1047 -1053
6. Rakočević I, Miljuš D, Plavšić S, Božić Z. Registar za dijabetes u Srbiji 2010 Beograd. Institut za javno zdravlje Srbije „*Dr Milan Jovanović Batut*” izveštaj broj 5
7. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research And Clinical Practice* 2010; 4 – 14
8. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49.
9. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology* 8, 228-236
10. Gatzoulis K, Tousoulis D, Kallikazaros I. Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 411-421

11. Foxand K, Lefèbvre P. Diabetocardiology:heart disease in diabetes *Medicographia* 2007; 29 (3): 203
12. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N.Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vascular Health and Risk Management* 2010;6 883–903
13. Kannel WB, MCGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241(19):2035-8
14. Hayat SA, Patel B, Rajdeep S. Khattar RS and Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clinical Science* 2004; 107, 539–557
15. Wang J, Song Y, Wang Q, Kralik PM, and Epstein PN. Causes and Characteristics of Diabetic Cardiomyopathy. *Rev Diabet Stud.* 2006; 3(3): 108–117.
16. Yusuf et all. Effect of enalapril on survival in patient with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure (SOLVD) *N Engl. J Med* 1991; 325:293-302
17. Komajda M, Wilmart MC, Thibout E. The ATLAS study (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival); justification and objectives . *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87(2) 45-50
18. Jay NC et all. A Comparison of Enalapril with Hydralazine–Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303-310
19. Seferović-Mitrović JP, Seferović PM, Vujisić-Tešić B, Petrović M, Ristić AD, Lalić K, Jotić Tešić M, Giga V, Milić N, Singh S, Lalić NM. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol.* 2012;156(2):219-21
20. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1977;60:884– 899.

21. Boudina S. Clinical manifestations of diabetic cardiomyopathy. *Heart Metab.* 2009; 45:10–14
22. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Failure Reviews* 2012; 17, (3): 325-344
23. Joshi M, Kotha SR, Malireddy S, Selvaraju V, Satoskar AR, Palesty A, McFadden DW, Parinandi NL, Maulik N. Conundrum of pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: role of vascular endothelial dysfunction, reactive oxygen species, and mitochondria. *Mol Cell Biochem.* 2014; 386(1-2):233-49
24. Bell DSH, Face MB Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; (26) 2949-2951
25. Niemann M, Herrmann S, Ertl G, Weidemann F. Echocardiography in diabetic cardiomyopathy. *Herz.* 2013;38(1):42-7
26. Francis G. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? *Heart* 2001;85:247-248
27. Fang ZY, J Prins JB and Marwick TH Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications *Endocrine Reviews* 2004; Vol 25 (4): 543-567
28. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes.* 2013;4(5):177-89.
29. Acar E, Ural D, Bildirici U, Şahin T, İrem Yılmaz I. Diabetic cardiomyopathy . *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 732-7
30. Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovasc Toxicol.* 2001;1(3):181-93.

31. Battiprolu PK, Gillette TG, Wang ZV, Lavandero S, Hill JA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discoveri Today: Disase Mechanisms* 2010 ; 7(2): 135-143.
32. Lorenzo O, Ramírez E, Picatoste B, Egido J, Tuñón J. Alteration of energy substrates and ROS production in diabetic cardiomyopathy. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:461967
33. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and celular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev.* 2012;17 (3): 325-44
34. Farhangkhoe H, Khan ZA, Kaur H, Xin X, Chen S, Chakrabarti S. Vascular endothelial dysfunction in diabetic cardiomyopathy: pathogenesis and potential treatment targets. *Pharmacol Ther.* 2006; 111 (2) : 384-99
35. Takayuki M, Satoshi Y, Hidemichi K, Tetsuji M. Diabetic cardiomyopathy pathophysiology and clinical features. *Heart Failure Rewiews* 2013; 18 (2) 149-166
36. Boudina S and Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and efects. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010; 11 (1): 31-39
37. Chen J, Zhang Z, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its prevention by nrf2: current status. *Diabetes Metab J.* 2014;38 (5):337-45
38. Hill MF. Diabetic Cardiomyopathy: Cardiac Changes, Pathophysiological Mechanisms, Biologic Markers, and the Available Therapeutic Armamentarium . *Cardiomyopathies – From Basic Research to Clinical Management* 2012; 487 -502
39. Aneja A, Wilson Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ. Diabetic Cardiomyopathy: Insights into Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Options . *The American Journal of Medicine* 2008; 12 (9): 748-757

40. Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2014;19(1):25-33
41. Tillquist MN and Maddox TM. Update on diabetic Cardiomyopathy: Inches Froward, Milesto Go. *Curr Diab Rep* 2012; 12:305-313
42. Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 6:151-60
43. Teupe C, Rosak C. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure - Difficulties with relaxation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 97(2):185-94
44. Van Heerebeek L, Somsen A, Paulus WJ. The failing diabetic heart: focus on diastolic left ventricular dysfunction. *Curr Diab Rep.* 2009; 9(1):79-86.
45. Falcão-Pires I, Hamdani N, Borbély A et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation.* 2011; 124(10):1151-9.
46. Seferović PM, Lalić NM, Seferović JP, Jotić A, Lalić K, Ristić AD, Simeunović D, Radovanović G, Vujisić-Tesić B, Ostajić MU. Diabetic cardiomyopathy: old disease or new entity? *Srp Arh Celok Lek.* 2007;135(9-10):576-82
47. Maya L, Villarreal FJ. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2010; 48(3): 524–529
48. Feigenbaum H: Role of M-mode technique in today's echocardiography, *J Am Soc Echocardiogr* 23:240–257, 2010.
49. Picard Michael H. M-Mode echocardiography: Principles and examination Techniques, in Weiman A.E.; *Principles and practice of echocardiography*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 1994; 282-300.

50. Lohr JL. Introduction to Echocardiography

Available at: <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/675/241-248>

51. Weyman. Arthur E. Cross-Sectional echocardiographic examination, in Weiman A.E.; *Principles and practice of echocardiography*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 1994 ; 75-77.

52. Weyman. Arthur E. The routine Doppler examination, in Weiman A.E.; *Principles and practice of echocardiography*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 1994; 256-261.

53. Nishimura RA. Fletcher AM et al. Doppler Echocardiography: Theory, Instrumentation, Technique, and Application. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:321-343.

54. Vujisić-Tešić Bosiljka D: Principi i metode u ehokardiografiji, u Nedeljković Srećko I i ost. *Kardiologija*, 3 izd. d.p. za izdavačku delatnost Beograd 2000. god. 356-363.

55. Zdravković M, Deljanin-Ilić M, Milinić N, Zdravković D. A historical perspective of tissue Doppler--when the starlight illuminates the myocardial function. *Med Pregl.* 2006;59 (1-2):85-7.

56. Støylen A. Basic ultrasound, echocardiography and Doppler for clinicians.

Available at: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/>

57. Brodin LA. Tissue Doppler, a fundamental tool for parametric imaging.

Clinical Physiology and Functional Imaging 2004; 24 (3) : 147–155

58. Teske AJ, De Boeck BWL , Melman PG , Sieswerda GT , Pieter A Doevendans PA and Cramer MJM. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound* 2007, 5 : 27

59. Sengupta PP, Mohan JC, Pandian NG. Tissue Doppler echocardiography: principles and applications. *Indian Heart J.* 2002;54 (4): 368-78.
60. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32 (4): 865-875
61. Sitia S, Tomasoni L, and Turiel M. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function *World J Cardiol.* 2010 January 26; 2(1): 1–5.
62. Støylen A. Strain rate imaging. Myocardial deformation imaging by ultrasound / echocardiography. Tissue Doppler and Speckle tracking .
Available at: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/>
63. Teske AJ, De Boeck BWL, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA and Cramer MJM. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5:27
64. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Careri S et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010; 23 (4) : 351-369
65. Marwick TH. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(7):1313-1327
66. Amundsen, BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Hans Torp H, et al. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography Validation Against Sonomicrometry and Tagged Magnetic Resonance Imaging. *JACC* 2006; 47 (4) 789–93
67. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, et al. Speckle-Tracking Echocardiography A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med* 2011; 30:71–83

68. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla Ch, Suramelashvili N, and Hetzer R. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability *Curr Cardiol Rev.* 2009; 5(2): 133–148.
69. Blessberger H, Binder T Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010;96:716-722
70. Andersen NH, Poulsen SH, Eiskjær H, Poulsen PL and Mogensen CE. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study. *Clinical Science* (2003); 105: 59–66
71. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic Detection of Early Diabetic Myocardial Disease. *JACC* 2003; 41 (4):611–7
72. Fonseca CG, Techa B, Dissanayakec AM, Doughtyb RN, Whalley GA, Greg D. et al. Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction. *The American Journal of Cardiology* 2004; 94 (11) 1391–1395
73. Fang ZY, Leano R and Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clinical Science* 2004; 106: 53–60
74. Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, Turco S, Capaldo B, Sibilio G. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet Med.* 2005; 22(12):1720-5.
75. Fang ZY, Schull-Meade R, Rodel Leano R, Mottram PM, Prins JB, Marwick T. Screening for heart disease in diabetic subjects *American Heart Journal* 2005; 149 (2) : 349–354

76. Moir S, Hanekom L, Fang ZY, Haluska B, Wong C, Burgess M, Marwick TH. Relationship between myocardial perfusion and dysfunction in diabetic cardiomyopathy: a study of quantitative contrast echocardiography and strain rate imaging. *Heart*. 2006;92(10):1414-9
77. Galderisi M, De Simone G, Innelli P, Turco A, Turco S, Capaldo B, Riccardi G, De Divitiis O. Impaired Inotropic Response in Type 2 Diabetes Mellitus: A Strain Rate Imaging Study. *American Journal of Hypertension* 2007; 20 (5) : 548–555
78. Pattoneri P, Sozzi FB, Catellani E, Piazza A, Iotti R, Michelini M, Goldoni M et al. Myocardial involvement during the early course of type 2 diabetes mellitus: usefulness of Myocardial Performance Index. *Cardiovascular Ultrasound* 2008, 6:27
79. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, et al. Speckle Tracking Imaging Detects Sub-Clinical Myocardial Dysfunction in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2008;118: 851.
80. Ma H, Xie M, Wang J, Lü Q, Wang X, Lu X, Yang Y, Hu L. Ultrasound speckle tracking imaging contributes to early diagnosis of impaired left ventricular systolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Huazhong University of Science and Technology* 2008; 28 (6): 719-723
81. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, Nucifora G, Smit JW, Diamant M, Romijn JA, de Roos A, Leung DY, Lamb HJ, Bax JJ. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;104 (10):1398-401

82. Muranaka A, Yuda S, Tsuchihashi K, Hashimoto A Nakata T et al. Quantitative Assessment of Left Ventricular and Left Atrial Functions by Strain Rate Imaging in Diabetic Patients with and without Hypertension . *Echocardiography* 2009; 26(3) 262–271
83. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by twodimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *European Heart Journal* 2009; 10 (8): 926 – 932
84. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, and Di Tullio MR. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(5): 454–461.
85. Poantă L, Fodor D, Albu A. Left ventricular function in patients with uncomplicated well-controlled diabetes mellitus. *Med Ultrason.* 2010;12(3):184-7.
86. Seferović-Mitrović JP, Lalić NM, Vujisić-Tesić B, Lalić K, Jotić A, Ristić AD, Giga V, Tesić M, Milić N, Lukić L, Milicić T, Singh S, Seferović PM. Asymptomatic cardiovascular manifestations in diabetes mellitus: left ventricular diastolic dysfunction and silent myocardial ischemia. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(9-10):599-604.
87. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, Croisille P, Ovize M, Groisne L, Moulin P, Gillebert TC, Derumeaux G. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker ofdiabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(11):1268-1275
88. Patil MB, Burji NP. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India.* 2012;60:23-6.

89. Gaber R, Sheshtawy FE, Seteiha M. Early detection of left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patient using strain and strain rate echocardiographic imaging. *The Egyptian Heart Journal* 2014; 66 (1): 8-9
90. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, and Jalali A. Evaluation of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Diabetic Patients: Longitudinal Strain Velocities and Left Ventricular Dyssynchrony by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. *Echocardiography* 2014; (31) 4 456–463
91. Guo R , Wang K, Song W, Cong T, Shang ZJ, Sun YH, Jiang YN. Myocardial dysfunction in early diabetes patients with microalbuminuria: a 2-dimensional speckle tracking strain study. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(1):573-8
92. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.
93. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. 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 Apr;29(4):277-314
94. Njolstad I, Amesén E and Lund-Larsen PG. Sex Differences in Risk Factors for Clinical Diabetes Mellitus in a General Population: A 12-Year Follow-up of the Finnmark Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (1): 49-58

95. Siddiqui MA, Khan MF, and Carline TE. Gender Differences in Living with Diabetes Mellitus. *Mater Sociomed.* 2013; 25(2): 140–142.
96. Koopman RJ, Mainous AG, Diaz VA, and Geesey ME, Changes in Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus in the United States, 1988 to 2000. *Ann Fam Med.* 2005; 3(1): 60–63.
97. Bays HE, Chapman RH, Grandy SHIELD Investigators Group. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract.* 2007; 61 (5):737-47
98. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1979; 59(1):8-13.
99. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Turning Back the Clock. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010; 53 (1): 45-51
100. Bildirici U, Ural D, Acar E, Agacdiken A, Ural E. Diagnostic value of poor R-wave progression in electrocardiograms for diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic patients. *Clin Cardiol.* 2010; 33(9):559-64.
101. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Wilson PF. The Significant Effect of Diabetes Duration on Coronary Heart Disease Mortality. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004; (27) 3 704-708
102. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, Sacco RL, Elkind MS. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2012;43(5):1212-7.

104. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. HbA1c and coronary heart disease risk among diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):428-35.
105. Abbate SL, Brunzell JD. Pathophysiology of hyperlipidemia in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 (9):S1-7.
106. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(10):969-76.
107. Nuovo J. Hyperlipidemia in Patients with Type 2 Diabetes. *Am Fam Physician*. 1999 Mar 15;59(6):1666-1671.
108. Solano MP, Goldberg RB. Lipid Management in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes* 2006; 24.(1) 27-32
109. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, Gregg EW, Albright AL, Klein BE, Klein R. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010; 304(6):649-56
110. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
111. Chowta NK, Pant P, Chowta MN. Microalbuminuria in diabetes mellitus: Association with age, sex, weight, and creatinine clearance. *Indian J Nephrol* 2009;19:53-6
112. Kanakamani J, Ammini AC, Gupta N, Dwivedi SN. Prevalence of microalbuminuria among patients with type 2 diabetes mellitus--a hospital-based study from north India. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(2):161-6.

113. Thakkar B, Arora K, Vekariya R, Lulania M A. Prevalence of Microalbuminuria in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *NJIRM*. 2011; 2(4): 22-25.
114. Das SR, Drazner MH, Yancy CW, Stevenson LW, Gersh BJ, Dries DL. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial. *Am Heart J*. 2004;148(5):883-8.
115. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, et al. Diabetes, Left Ventricular Systolic Dysfunction, and Chronic Heart Failure *Eur Heart J*. 2008;29(10):1224-1240.
116. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left Ventricular Mass in Diabetes-Hypertension. *Arch Intern Med*. 1992;152(5):1001-1004.
117. Santra S, Basu AK, Roychowdhury P, Banerjee R, Singhania P, Singh S, and Datta UK Comparison of left ventricular mass in normotensive type 2 diabetes mellitus patients with that in the nondiabetic population. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011; 2(1): 50–56.
118. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, and Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011; 2(4): 213–222.
119. Atas H, Kepez A, Atas DB, Kanar BG, Dervisova R, Kivrak T, Tigen MK. Effects of diabetes mellitus on left atrial volume and functions in normotensive patients without symptomatic cardiovascular disease. *Diabetes Complications*. 2014 ; 1056-8727
120. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006 17;48(8):1548-51

121. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Ertl G, Störk S. Assessment of diastolic heart failure. Current role of echocardiography. *Herz*. 2013;38(1):18-25.
122. Zahiti BF, Gorani DR, Gashi FB, Gjoka SB, Zahiti LB et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Asymptomatic Type 2 Diabetic Patients: Detection and Evaluation by Tissue Doppler Imaging. *Acta Inform Med*. 2013; 21(2): 120–123.
123. Matos J, Kronzon I, Panagopoulos G, Perk G. Mitral annular plane systolic excursion as a surrogate for left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(9):969-74
124. Hu K, Liu D, Herrmann S, Niemann M, Gaudron PD, Voelker W, Ertl G, Bijns B, Weidemann F. Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):205-12.
125. Pattoneri P, Sozzi FB, Catellani E, Piazza A. Myocardial involvement during the early course of type 2 diabetes mellitus: usefulness of Myocardial Performance Index. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008; 6: 27.
126. Turfan M, Ahmet Akyel A, Bolayir HA, Vatankulu MA, Aktürk M, Yetkin I, Boyaci B. Correlation of the myocardial performance index with plasma B-type natriuretic peptide levels in type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Kardiologia Polska* 2012; 70, 6: 556–562
127. Roos CJ, Scholte AJ, Kharagjitsingh AV, Bax JJ, Delgado V. Changes in multidirectional LV strain in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(1):41-7.
128. Ernande L, Bergerot C, Girerd N, Thibault H, Davidsen ES et al. Longitudinal myocardial strain alteration is associated with left ventricular remodeling in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):479-88

129. Williams IL, Noronha B, Zaman AG. The Management of Acute Myocardial Infarction in Patients With Diabetes Mellitus. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2003;3(5)
130. Nakou ES, Mavrakis H, Vardas PE. Are Diabetic Patients at Increased Risk of Arrhythmias? *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 335-339
131. Khalid JM, Raluy-Callado M, Curtis BH, Boye KS, Maguire A, Reaney M. Rates and risk of hospitalisation among patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using the UK General Practice Research Database linked to English Hospital Episode Statistics. *Int J Clin Pract* 2014; 68 (1) 40–48
132. Debussche X, Pholsena M, Fournier A, Kangambega P, Gabriel JM, Hénin C, Meddeb M, Semel F, Thirapathi-Appadu Y, Vado-Prudent M, Emal-Aglae V. High prevalence of proteinuric nephropathy screened in patients with type 2 diabetes consulting community-based general practitioners in French overseas departments and territories. ALBUM study. *Rev Prat*. 2014;64(6):761-6.

SPISAK SKRAĆENICA KORISĆENIH U RADU:

1. DM - Diabetes mellitus tip 2
2. HTA - arterijska hipertenzija
3. AP - koronarna bolest (angina pectoris)
4. DCM - dijabetesna kardiomiopatija
5. LK - leva komora
6. EF - ejijskiona frakcija leve komore
7. FS - frakciono skraćenje leve komore
8. MAPSE - ekskurzija mitralnog anulusa
9. S_{long} - longitudinalni strain
10. SR_{long} E - rani dijastolni strain rate
11. S_{circ} - cirkumferencijalni strain
12. E - rani talas mitralnog protoka
13. A - kasni talas mitralnog protoka
14. E/A - indeks mitralnog protoka
15. LAV - volumen leve pretkomore (ml/m²)
16. EDT - vreme deceleracije E talasa
17. V_p - brzina propagacije mitralnog protoka
18. KVB - kardiovaskularne bolesti
19. PARP - poli adenzindifosfat riboza polimeraza
20. GADPH - gliceraldehid fosfat dehidrogenaza
21. RAAS - renin angiotenzin aldosteron sistem
22. IGF-1 - insulinu sličan faktor rasta
23. Ca^{2+} - jon kalcijuma
24. ATP - adenzin trifosfat
25. NO - azotoksid
26. DD - dijastolna disfunkcija leve komore
27. SD - sistolna disfunkcija leve komore

28. TD - tkivni Doppler
29. IVRT - vreme izovolumetrijske relaksacije
30. Em - rana dijastolna brzina mitralnog anulusa
31. M mod - jednodimenzionalni ehokardiografski prikaz
32. 2D mod - dvodimenzionalni ehokardiografski prikaz
33. CW - kontinuirani Doppler
34. PW - pulsni Doppler
35. SR - strain rate
36. 3D - trodimenzionalna ehokardiografija
37. HLK - hipertrofija leve komore
38. Am - kasna dijastolna brzina mitralnog anulusa
39. MPI - indeks miokardnih performansi
40. S - sistolna brzina plućnog protoka
41. D - dijastolna brzina plućnog protoka
42. S/D - indeks brzine plućnog protoka
43. EDD – Dijastolna dimenzija leve komore
44. ESD – sistolna dimenzija leve komore
45. MLK – masa leve komore
46. ST Thick - debljina setpuma u dijastoli
47. PW Thick – debljina zadnjeg zida u dijastoli
48. BMI – indeks telesne mase (kg/m²)
49. AIM – akutni infarkt miokarda

Biografija autora

Brane Lončarević je rođen 11.09.1955. godine u Nebogovinama, opština Višegrad, B i H. Osnovnu školu pohađao je u Dobrunskoj Rijeci i Lazarevu, a srednju Medicinsku odsek laboratorijski tehničar završio je 1975. godine u Zrenjaninu, gde je proglašen đakom generacije. I u osnovnoj i u srednjoj školi bio je nosilac Vukove diplome.

Medicinski fakultet upisao je u Beogradu iste godine i stekao diplomu doktora medicine 8.12. 1980. godine sa prosečnom ocenom 8,66.

Obavezan lekarski staž obavljao je od januara 1981. do septembra iste godine u Domu zdravlja Višegrad i Kliničkom Centru u Sarajevu a nastavio ga nakon odsluženja vojnog roka u septembru 1982. u DZ Višegrad, da bi u decembru iste godine u RMC Foča položio stručni ispit.

Vojni rok je služio u ŠRO pri VMA u Beogradu od oktobra 1981. godine i bio proglašen najboljim pitomcem 56. klase po ukupnom uspehu. Po završenoj obuci po sopstvenoj želji služio je u gardijskoj ambulanti kasarne Voždovac pri VMA.

Od septembra 1982. do početka septembra 1985 godine po potrebi službe u DZ Višegrad radio je u dečjem disanzeru, opštoj ambulanti, SHP, medicini rada i terenskim ambulantama.

Specijalizaciju iz interne medicine započeo je u septembru 1985. godine na Klinici za interne bolesti u Tuzli na odeljenju intenzivna nega i koronarna jedinica a završnu godinu proveo na VMA u Beogradu gde je i položio specijalistički ispit sa odličnim uspehom u septembru 1989. godine.

Od početka maja 1990. godine sporazumno je prešao u Opštu Bolnicu Užice na odeljenje kardiologije a u oktobru te godine započeo je užu specijalizaciju iz iste oblasti na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Rad iz uže specijalizacije pod nazivom:” Ergometrijski nalaz kod asimptomatskih ispitanika sa faktorima rizika za koronarnu bolest” pod mentorstvom prof dr Gradomira Stojanovića obranio je 28.12.1994. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Privatnu praksu započeo je u septembru 1997. godine u specijalističkoj internističkoj ordinaciji “Prim dr Savo Rdosavljević “ u Užicu, nastavio u aprilu 2002. godine u kardiološkoj ordinaciji „Dr Brane Lončarević“ koja je u novembru 2005 godine prerasla u Polikliniku „Corona“ u Užicu.

Magistarske studije iz oblasti kardiologije započeo je 2004. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu a tezu pod naslovom : “Značaj kalcifikovanog mitralnog anulusa u predikciji ateroskleroze “ pod mentorstvom prof dr Bosiljke Vujisić -Tešić odbranio je 8.01.2008. godine.

Septembra 2012 godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu prijavio temu za izradu doktorske disertacije pod nazivom: “Ehokardiografska procena mehanike miokarda kod bolesnika sa dijabetesom tipa dva” čiji je mentor prof dr Bosiljka Vujisić-Tešić koja je odobrena od strane Nastavno naučnog veća Univerziteta 11.12.2012. godine.

Zvanje Primarijusa je dobio od Ministarstva zdravlja Republike Srbije 19.06. 2014 godine .

Uz svakodnevni klinički rad držao je nastavu u Medicinskoj školi u Užicu u periodu 1992. do 2011. godine iz predmeta interna medicina i hematologija za III i IV godinu..

Do sada objavio preko 20 radova u domaćim i inostranim časopisima i na kongresima.

Univerzitetsku stipendiju za odličan uspeh dobijao u periodu 1976 -1980. godine. Zahvalnicu SLD i priznanje za najbolji rad objavljen na Užičkim danima dobio 1996. Plaketu SLD za dugogodišnji rad i izvanredne zasluge 1998. godine.

Član je Srpskog lekarskog društva i Udruženja kardiologa Srbije a u periodu 1995 - 1997 bio je član predsedništva kardiološke sekcije SLD.

Stanovnik je Užica, otac dvoje dece, govori Engleski i služi se Ruskim jezikom.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: Brane Lončarević

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

"Ehokardiografska procena mehanike miokarda kod bolesnika sa dijabetesom tipa dva"

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.03.2017. god.

Бране Лончаревић

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Brane Lončarević

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "Ehokardiografska procena mehanike miokarda kod bolesnika sa dijabetesom tipa dva"

Mentor Prof dr Bosiljka Vujsić - Tešić

Potpisani: Brane Lončarević

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.03.2017. god.

Brane Lončarević

Izjava o korišćenju

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

“Ehokardiografska procena mehanike miokarda kod bolesnika sa dijabetesom tipa dva“
koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.03.2017. god.

Зоране Воицаревић