

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Divna M. Trebinjac

**Uticaj aerobnog treninga na biohemijske
parametre inflamacije i koagulacije i
funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog
sistema
kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2**

Doktorska disertacija

Beograd, 2017.

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Divna M. Trebinjac

Uticaj aerobnog treninga na biohemijske
parametre inflamacije i koagulacije i
funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog
sistema
kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2

Doktorska disertacija

Beograd, 2017.

University of Belgrade

Faculty of Medicine

Divna M. Trebinjac

Impact of aerobic training on biochemical
parameters of inflammation and coagulation
and functional capacity of cardiovascular
system in patients with diabetes mellitus typ 2

Ph.D. Disertation

Belgrade, 2017.

Mentor: Prof. Dr Ivana Petronić Marković, profesor fizikalne medicine i rehabilitacije, šef katedre za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Komentor: Prof. Dr Nebojša Lalić, načelnik klinike za endokrinologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Članovi komisije:

Prof. Dr Sanja Mazić, profesor sportske medicine Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Prof. Dr Milica Lazović, profesor fizikalne medicine i rehabilitacije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Naučni saradnik, Asistent Dejan Nikolić, Univerzitetska dečja klinika Tiršova.

Impact of aerobic exercise training on biochemical parameters of inflammation and coagulation and functional capacity of cardiovascular system in patients with diabetes mellitus type 2

Abstract: The hypercoagulable state and inflammation state in diabetics has been widely studied by previously researchers, but it is lack of research about possible impact of exercise training on this state and relationship. The purpose of this research was to assess the effects of eight-week aerobic exercise training program coagulative and inflammatory factors as well as functional capacity of cardiovascular system in patients with diabetes mellitus type 2 as well as correlation between coagulation, inflammatory state and functional capacity of cardiovascular system and impact of aerobic exercise training on this correlation. Sixty patients in stable clinical condition and well-regulated diabetic status conducted all phases of the study. The exercise training included interval training with estimated intensity according to 75% of maximal heart rate in particular individual five times a week for eight weeks. Participants performed treadmill exercise testing using standard Bruce protocol before and after study. Further parameters were analyzed before and after study: D-dimer, von Willebrand factor, fibrinogen, high sensitivity CRP, leukocytes, thrombin time, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and coagulative factors II, V, VII and X as well as metabolic syndrome parameters. Our research has shown statistically significant difference in Metabolic Equivalent, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, glucose and waist circumference values after study. The average values of Duke Treadmill Score of 4.67 obtained before our study indicated a moderate risk for coronary heart disease, while average values of 5.61 obtained after our study indicated a low risk for coronary heart disease. Our research showed a statistically significant reduction in mean vWF levels, as parameter of endothelial function, after intervention at both males and females. According analysis for correlation between hs-CRP and fibrinogen, there is demonstrated positive correlation as baseline at both males and female which became weaker in males and disappears in females after intervention. The correlation witch exist as baseline in males between D-dimer and either hs-CRP or fibrinogen as well as correlation between hs-CRP and FII, FV, FVII coagulation as well as D-dimer and FII, FVII is absent in females. Our study demonstrated a weakening of correlations between

D-dimer and hs-CRP, hs- CRP and FII, FV, FVII, D-dimer and FII, FVII ($P>0$. in males after intervention. Our study suggests that eight week aerobic exercise training could significantly improve cardio-metabolic state and the endothelium function in patients with diabetes mellitus type 2. Changes in MET after eight weeks aerobic training will ultimately bring to decreased mortality. Our research demonstrated stronger correlation between coagulation and inflammation parameters as baseline in males than females with diabetes mellitus type 2. According our results eight-week exercise training leads to a weakening of the strength of the correlation between coagulation and inflammation parameters, suggesting a unique effect of exercise training that should be explored in future research.

Keywords: aerobic training, diabetes mellitus, coagulation, inflammation, functional capacity of cardiovascular system.

Fields of science: cardiovascular rehabilitation

Uticaj aerobnog treninga na biohemijske parametre inflamacije i koagulacije i funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2

Abstrakt: Stanje hiperkoagulabilnosti i inflamacije u dijabetesu je široko proučavano predhodnim istraživanjima, ali postoji manjak studija o mogućem uticaju fizičkog treninga na ovo stanje i njihovu povezanost. Svrha ovog istraživanja je proučavanje efekta osmonedeljnog aerobnog treninga na parametre inflamacije i koagulacije kao i funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema kod pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa, kao i proučavanje korelacija između koagulacionog i inflamatornog statusa i funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema i uticaj aerobnog fizičkog treninga na ove korelacije. Šezdeset pacijenata u stabilnom kliničkom stanju sa dobro regulisanim dijabetes melitusom tip 2 je sprovedo sve faze istraživanja. Fizički trening je sproveden u vidu intervalnog treninga sa intenzitetom od 75 % maksimalne srčane frekvence, pet puta nedeljno u toku osam nedelja. Ispitanici su sprovedli test opterećenja na tredmilu po standardnom Bruce protokolu pre i nakon studije. Sledeći parametri su

analizirani pre i nakon studije: D-dimer, von Willebrand faktor (vWF), fibrinogen, visoko senzitivni CRP (hs-CRP), leukociti, trombinsko vreme, protrombinsko vreme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, faktori koagulacije II, V, VII i X kao i parametri metaboličkog sindroma. Naše istraživanje je pokazalo statistički značajnu razliku u vrednostima Metaboličkog Ekvivalenta, sistolnog krvnog pritiska, dijastolnog krvnog pritiska, glikemije i obima struka nakon studije testirano na celom uzorku. Prosečna vrednost Duke Treadmill Score od 4.67 pre studije ukazuje na umeren rizik za nastanak koronarne bolesti, dok prosečna vrednost od 5.61 dobijena nakon studije ukazuje na mali rizik za nastanak koronarne bolesti. Naše istraživanje pokazuje signifikantno smanjenje nivoa von Willebrand faktora, kao parametra endotelne disfunkcije, nakon studije kod ispitanika muškog i ženskog pola. Prema analizama korelacija između hs-CRP i fibrinogena pokazana je pozitivna korelacija bazalno kod ispitanika muškog i ženskog pola koja postaje slabija kod ispitanika muškog pola i nestaje kod ispitanika ženskog pola nakon studije. Korelacija koja je pokazana bazalno između D-dimera i hs-CRP i fibrinogena kao i korelacija između hs-CRP i FII, FV, FVII koagulacije, kao i D-dimera i FII, FVII kod ispitanika muškog pola je odsutna kod ispitanika ženskog pola. Naše istraživanje pokazuje slabljenje jačine korelacija između D-dimera i hs-CRP, hs-CRP i FII, FV, FVII koagulacije, D-dimera i FII, FVII kod ispitanika muškog pola nakon studije. Naša studija pokazuje da aerobni trening u trajanju od osam nedelja može signifikantno poboljšati kardiometabolički status i endotelnu funkciju kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Promene u vrednostima metaboličkog ekvivalenta dovode neizostavno do smanjenja mortaliteta. Naše istraživanje ukazuje na postojanje jačih korelacija između bazalnih parametara inflamacije i koagulacije kod ispitanika muškog pola u odnosu na ispitanike ženskog pola sa dijabetes melitusom tip 2. Po našim rezultatima, osmonedeljni aerobni trening dovodi do slabljenja jačine ovih korelacija, ukazujući na jedinstven efekat aerobnog treninga koji bi trebao da bude istražen u budućnosti.

Ključne reči: aerobni trening, dijabetes melitus, koagulacija, inflamacija, funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema

Naučna oblast: kardiovaskularna rehabilitacija

Rad posvećujem mojoj deci, Stefanu i Nadj, koja su nadahnuće i smisao mog života.

Divna Trebinjac

Sadržaj

1.UVOD

1.1 Značaj biomarkera inflamacije u patofiziologiji dijabetes melitusa tip 2 i uticaj fizičkog treninga na inflamatorni status	1
1.2 Stanje hiperkoagulabilnosti u dijabetes melitusu tip 2 i uticaj fizičkog treninga na stanje hiperkoagulabilnosti	5
1.3 Funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema u dijabetes melitusu tip 2 i uticaj fizičkog treninga na funkciju kardiovaskularnog sistema	9
1.4 Metabolički sindrom u patofiziologiji dijabetes melitusa tip 2 i uticaj fizičkog treninga na komponente metaboličkog sindroma	11
1.5 Endotelna disfunkcija u dijabetes melitusu tip 2 i uticaj fizičkog treninga na stanje endotela	14
1.6 Biomolekularni mehanizmi dejstva fizičkog treninga	18

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

21

3. MATERIJAL I METODE

22

3.1 Kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata u istraživanje	22
3.2 Intervencija	23
3.3 Instrumenti merenja	24
3.4 Laboratorijske analize i aparatura	24
3.5 Test opterećanja	24
3.6 Nivo subjektivne procene zamora	25
3.7 Duke Treadmil Skor	25

3.8 Testovi koagulacije	26
3.9 Statističke metode	26
4. REZULTATI	27
4.1 Statističke vrednosti parametara inflamacije i koagulacije	27
4.2 Statističke analize korelacija između parametara inflamacije i koagulacije testirano prema polu	32
4.3 Statističke vrednosti parametara testa opterećenja	36
4.4 Statističke vrednosti biohemijskih parametara i parametara metaboličkog sindroma	37
4.5 Korelacije između parametara testa opterećenja, metaboličkog sindroma, inflamacije i koagulacije	41
4.6 Prosečne vrednosti parametara inflamacije i koagulacije u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma	46
4.7 Grafički prikaz rezultata	49
4.8 Deskriptivna statistička analiza	57
5. DISKUSIJA	60
6. ZAKLJUČCI	74
7. LITERATURA	76

1.UVOD

1.1 Značaj biomarkera inflamacije u patofiziologiji dijabetes melitusa tip 2 i uticaj fizičkog treninga na inflamatorni status

Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije iz 2016. godine, 422 miliona odraslih ima dijagnostikovan dijabetes melitus tip 2, ⁽¹⁾ dok će broj obolelih dostići 592 miliona 2035. godine. ⁽²⁾ Dijabetes melitus je povezan sa poremećajima u hemostazi koji doprinose razvoju trombotičkih komplikacija koje su uzrok smrti 80 % pacijenata. ⁽³⁾ Fizička aktivnost je tretman prvog reda u lečenju dijabetes melitusa tip 2 zbog uticaja na metaboličku disfunkciju ^(4, 5) kao i sposobnosti modulacije akutnih i hroničnih stanja inflamacije. ⁽⁶⁾

Tokom poslednje dve decenije pokazano je da je stanje hronične inflamacije ključni faktor za nastanak i progresiju hroničnih inflamatornih oboljenja među kojima je i dijabetes melitus tip 2. ⁽⁷⁾ Inflamacija centralnog masnog tkiva dovodi do produkcije adipokina čija sekrecija u opštu cirkulaciju doprinosi opštem stanju inflamacije. ⁽⁸⁾ Istraživanje Ortega i saradnika je pokazalo da su supstance oslobođene iz adipocita pod uticajem makrofaga citokini koji izazivaju sistemske inflamatorne efekte. ⁽⁹⁾ Citokini se klasifikuju kao proinflamatorni i antiinflamatorni. Balans između proinflamatornih i antiinflamatornih citokina u dijabetes melitusu tip 2 je pomeren u pravcu proinflamacije uzrokujući nastanak komplikacija i pogoršavajući postojeće komplikacije pridružene dijabetesu. ⁽¹⁰⁾

Sistemska subklinička inflamacija se ogleda kroz porast nivoa visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hs-CRP) i povezana je sa nastankom dijabetes melitusa tip 2. Povećanje nivoa plazmatskih biomarkera inflamacije, među kojima hs-CRP, ⁽¹¹⁾ fibrinogena i interleukina 6 (IL-6), je predskazatelj povišene incidence za nastanak dijabetes melitusa tip 2. ^(3,12) Visokosenzitivni CRP je inflamatorni marker koji ima najširu primenu. Malo povećanje nivoa CRP povećava mogućnost nastanka kardiovaskularnih oboljenja u populaciji dijabetičara i nedijabetičara, dok kod zdravih

osoba ukazuje na povećan rizik za razvoj dijabetesa. Nivo CRP može varirati usled genetskih faktora između 20-40 %. Nivo CRP se može uspešno smanjiti primenom fizičke aktivnosti. ⁽¹³⁾ Nedavnim istraživanjem Knudsen i saradnika potvrđeno je da u dijabetes melitusu postoji povišen nivo cirkulišućeg CRP. ⁽¹⁴⁾ Baba i saradnici su pokazali da bazalni nivo CRP kod zdravih osoba korelira sa rizikom za razvoj akutnog infarkta miokarda i da dijabetičari imaju signifikantno veću vrednost CRP u poređenju sa kontrolnom grupom. ⁽¹⁵⁾ Stepem kardiovaskularnog mortaliteta raste sa povećanjem nivoa faktora inflamacije, CRP i fibrinogena. ⁽¹⁶⁾ Povišen nivo CRP je povezan sa povećanom koagulabilnosti i tendencijom za nastanak tromboze kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 koji imaju mikrovaskularne komplikacije. ⁽¹⁷⁾ Prema istraživanju Mugabo i saradnika, koncentracija CRP u aterosklerotskim plakovima kod dijabetičara je veća nego kod nedijabetičara. ⁽¹⁸⁾ Pored toga, CRP inhibiše preživljavanje i diferencijaciju endotelnih progenitornih ćelija koštane srži koje imaju bitnu ulogu u neovaskularizaciji. ⁽¹⁹⁾ CRP i biomarkeri aktivacije makrofaga utiču na disglukemiju kod dijabetičara i osoba sa visokim rizikom za nastanak dijabetes melitusa tip 2. ⁽²⁰⁾ Po Ridkeru, CRP treba posmatrati kao komponentu pridruženu metaboličkom sindromu, odnosno biomarker koji reflektuje biološke aspekte inflamacije, insulinske rezistencije i hipofibrinolize. ⁽²¹⁾

Barac i saradnici su pokazali pozitivnu korelaciju između CRP i fibrinogena sa jedne strane i prisustva metaboličkog sindroma, gojaznosti i dijabetesa sa druge strane. ⁽²²⁾ Po Ebrahimi i saradnicima, postoji pozitivna korelacija između hs-CRP sa jedne strane i glikemije naštinu, LDL-C holesterola i obima struka sa druge strane. ⁽²³⁾ Osobe sa novonastalim dijabetes melitusom koji je dijagnostikovao na osnovu povećane vrednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) imaju veći nivo hs-CRP u odnosu na osobe kod kojih je dijabetes dijagnostikovao na osnovu povećane vrednosti glikemije naštinu. ⁽²⁴⁾ Između hs-CRP i glikemije naštinu postoji pozitivna korelacija. ⁽²⁵⁾ Takođe je pokazana pozitivna korelacija između CRP i dijabetesne retinopatije, gde CRP predstavlja biomarker determinacije težine retinopatije, ^(26,27,28) kao i između hs-CRP i dijabetesne nefropatije po rezultatima meta-analize iz 2015. godine. ⁽²⁹⁾ Povišen nivo CRP u trudnoći je prediktor razvoja dijabetes melitusa tip 2. ⁽³⁰⁾ Druge studije su pokazale pozitivnu korelaciju između hs-CRP i fibrinogena, ^(31,32) CRP i vWF, CRP i obima

struka, ^(34,34) kao i CRP i D-dimera. ⁽³⁵⁾ Speedwell studijom je dokazana pozitivna korelacija između CRP i D-dimera, kao i jaka pozitivna korelacija između CRP i fibrinogena. ⁽³⁶⁾ Prema skorašnjem istraživanju Topçiu-Shufta i saradnika, CRP korelira pozitivno sa fibrinogenom i D-dimerom kod pacijenata na hemodijalizi. ⁽³⁷⁾

Primena redovne fizičke aktivnosti dovodi do smanjenja nivoa cirkulišućeg CRP a time i do supresije sistemske inflamacije niskog stepena. ⁽³⁸⁾ Neke studije ukazuju na to da samo redovna i dugotrajna primena fizičke aktivnosti dovodi do smanjenja koncentracije CRP. ^(39, 40, 41) Rezultati drugih studija pokazuju da i relativno kratkotrajna primena fizičke aktivnosti može imati isti efekat. Naime, specijalan oblik treninga u vidu kružnog treninga u trajanju od dvanaest nedelja signifikantno smanjuje nivo CRP kod dijabetičara, ⁽⁴²⁾ dok redovan fizički trening u obliku plivanja u trajanju od deset nedelja efikasno smanjuje nivo CRP kod eksperimentalnih životinja sa indukovanim dijabetes melitusom tip 2, po rezultatima Ghiasi i saradnika iz 2016. godine. ⁽⁴³⁾ Prema Niklas i saradnicima, nivo CRP značajnije se smanjuje tek sa smanjenjem telesne težine. ⁽⁴⁴⁾ Primena fizičkog treninga deluje na faktore aterogeneze uključujući oksidativni stres, inflamaciju i ćelijsku adheziju. Fizički trening primenjen u kombinaciji sa kalorijskom restrikcijom u trajanju od tri nedelje dovodi do signifikantnog smanjenja nivoa CRP i nivoa intracelularnih i vaskularnih adhezionih molekula, utiče na smanjenje adhezije monocita za endotel krvnih sudova i dovodi do povećanja koncentracije azot-oksida. ⁽⁴⁵⁾

Fibrinogen je jedan od markera sistemske inflamacije. ^(46, 47) Povišen nivo fibrinogena predstavlja faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja i jedan je od faktora nastanka hiperkoagulacionog stanja. ⁽⁴⁸⁾ Po istraživanju Kafle i saradnika, pacijenti sa dijabetesom imaju viši nivo fibrinogena u odnosu na zdravu populaciju. Oni su pokazali da je nivo fibrinogena signifikantno viši kod dijabetičara koji imaju pridruženu koronarnu bolest u odnosu na ispitanike koji imaju samo dijabetes ili koronarnu bolest. ⁽⁴⁹⁾ Povišen nivo fibrinogena kod dijabetičara korelira sa nastankom subkliničkih kardiovaskularnih promena ⁽⁵⁰⁾ i progresijom mikrovaskularnih oboljenja, ⁽⁵¹⁾ dok povišen nivo fibrinogena, hematokrita i viskoznosti krvi i plazme kod dijabetičara korelira sa promenama na cerebrovaskularnim i perifernim krvnim sudovima. ⁽⁵²⁾

Povišena koncentracija fibrinogena kod osoba sa faktorima rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja može povećati rizik za nastanak aterotromboze putem aktiviranja sistema koagulacije krvi. ⁽⁵³⁾ Jedna skorašnja studija koja je ispitala povezanost između CRP, fibrinogena, kardiorespiratornog kapaciteta i hipertenzije je pokazala da je povišen nivo fibrinogena povezan sa nastankom hipertenzije kao i da viši nivo kardiorespiratornog kapaciteta smanjuje rizik za nastanak hipertenzije. ⁽⁵⁴⁾

Po skorašnjem istraživanju Mongirdiene i saradnika, dugotrajna primena fizičkog treninga dovodi do signifikantnog smanjenja nivoa fibrinogena kod pacijenata sa koronarnom bolesti. ⁽⁵⁵⁾ Nivo fibrinogena kod kardiovaskularnih pacijenata se značajno smanjuje primenom fizičkog treninga, ⁽⁵⁶⁾ dok se takav efekat ne zapaža kod zdravih osoba. ⁽⁵⁷⁾

Adiponektin je hormon koji se sekretuje u masnom tkivu i koji ima antiinflamatorni efekat i bitnu ulogu u inhibiciji lipogeneze. Koncentracija adiponektina je smanjena u prisustvu metaboličkih i kardiovaskularnih oboljenja kao što su gojaznost i tip 2 dijabetes melitusa. Pored antiinflamatornog, adiponektin ima i antiaterogeni efekat. Nivo cirkulišućeg adiponektina je niži kod osoba sa oštećenom tolerancijom glukoze i smanjuje se srazmerno povećanju broja kardiovaskularnih faktora rizika. ⁽⁵⁸⁾ Rizik od nastanka metaboličkog sindroma i dijabetesa signifikantno se smanjuje sa povećanjem koncentracije adiponektina. Adiponektin vrši supresiju produkcije proinflamatornih citokina i indukuje produkciju antiinflamatornih citokina kao što su IL-10 i IL-1. ⁽⁵⁹⁾ Nizak nivo adiponektina korelira sa prisustvom insulinske rezistencije, povećanim nivoom triglicerida i CRP i sa smanjenim nivoom HDL-holesterola. Genska ekspresija za adiponektin je smanjena u insulin-rezistentnom masnom tkivu. ⁽⁶⁰⁾ Serumski nivo adiponektina je u strogoj inverznoj korelaciji sa količinom visceralnog masnog tkiva, insulinskom rezistencijom, krvnim pritiskom i nivoom triglicerida i LDL-holesterola, dok je sa nivoom HDL-holesterola korelira pozitivno. Istraživanje Nischida i saradnika ukazuje na antiinflamatorni i antiaterogeni efekat adiponektina kao i na ključnu ulogu adiponektina u metaboličkom sindromu. ⁽⁶¹⁾ Nedavnim istraživanjem Okada i saradnika identifikovan je i receptor adiponektina kao terapijska meta delovanja. ⁽⁶²⁾ Dokazano je da adiponektin i leptin mogu da moduliraju insulinsku rezistenciju i inflamatorni

status,⁽⁶³⁾ kao i da nivo leptina i adiponektina u plazmi pozitivno korelira sa insulinskom senzitivnosti.⁽⁶⁴⁾ Fizički trening može povećati koncentraciju serumskog adiponektina za čak 38 % pri čemu intenzitet treninga pozitivno korelira sa povećanjem nivoa adiponektina.⁽⁶⁵⁾

Sedentarni način života je povezan sa povećanim rizikom za nastanak dijabetesa dok fizička aktivnost visokog intenziteta korelira negativno sa incidencom nastanka dijabetesa⁽⁶⁶⁾ i efikasno poboljšava metaboličke i kardiovaskularne parametre kod pacijenata sa dijabetes melitusom.⁽⁶⁷⁾ Prema Ploeger i saradnicima, jednokratna primena fizičkog treninga dovodi do pojačanja inflamatornog odgovora kod pacijenata sa dijabetes melitusom, dok jačina inflamatornog odgovora korelira sa težinom dijabetesa.⁽⁶⁸⁾ Uloga imunog sistema u patogenezi dijabetesa i pridruženih komplikacija još nije dovoljno ispitana. Delovanje proinflamatornih medijatora je povezano sa disregulacijom imunog sistema u dijabetes melitusu tip 2, gde citokini, proteini akutne faze zapaljenja i fagociti zauzimaju centralno mesto. Redovna primena fizičkog treninga ima imunomodulatorni efekat što može biti strategija za suzbijanje dejstva proinflamatornih medijatora.⁽⁶⁹⁾

1.2 Stanje hiperkoagulabilnosti u dijabetes melitusu tip 2 i uticaj fizičkog treninga na stanje hiperkoagulabilnosti

Stanje hiperkoagulabilnosti, inflamacije i endotelne disfunkcije u oba tipa dijabetesa igra bitnu ulogu u razvoju vaskularnih komplikacija. Dijabetes melitus menja koagulaciju krvi i funkciju trombocita uzrokujući stanje hiperkoagulabilnosti. Infarkt miokarda se javlja tri do četiri puta češće kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare što se smatra posledicom promena u hemostazi, kao i posledicom smanjene fibrinolitičke aktivnosti i povećanog trombogeničkog rizika, što predstavlja deo plurimetaboličkog sindroma insulinske rezistencije. Faktori rizika (hiperinsulinemija, disglikemija, dislipidemija i hipertenzija) u prisustvu insulinske rezistencije povećavaju rizik za razvoj vaskularnih oboljenja kod djiabetičara. Istraživanja pokazuju da se trombotični

rizik povećava u prisustvu insulinske rezistencije i supresije fibrinolize. Dijabetes predstavlja hiperkoagulaciono stanje koje se ogleda povišenim nivoom D-dimera, FVII, FVIII, FX, FXI i FXII koagulacije. Stanje hiperkoagulabilnosti u dijabetesu povezano je sa povećanjem nivoa aktivatora koagulantne aktivnosti, plazminogen aktivator inhibitora 1, fibrinogena, FVII, FVIII, FXI i FXII koagulacije, kalikreina i von Willebrand faktora (vWF) kao i smanjenjem nivoa antikoagulatornog proteina C. ⁽⁷⁰⁾ Von Willebrand faktor predstavlja jedinstven faktor rizika kod dijabetičara. Visok nivo vWF je konzistentan nalaz u dijabetes melitusu tip 2 i jedan je od glavnih faktora rizika za razvoj mikrovaskularnih komplikacija koji korelira sa progresijom oštećenja kardiovaskularnog sistema. ⁽⁷¹⁾ Von Willebrand faktor sintetišu endotelne ćelije. Povišen nivo von Willebrand faktora je u korelaciji sa pojavom ateroskleroze i dijabetesa i kasni je marker endotelne disfunkcije. ^(72,73) Jedno istraživanje iz 2016. godine pokazuje da je nivo vWF i D-dimera povećan kod pacijenata sa oba tipa dijabetesa koji imaju mikro- i makrovaskularne komplikacije. ⁽⁷⁴⁾ U stanjima insulinske rezistencije kao i kod pacijenata sa dijabetesom, povišen nivo vWF ukazuje na povećan rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. ⁽⁷⁵⁾ Povišen nivo fibrinogena i vWF korelira sa nastankom venskog tromboembolizma prema jednom skorašnjem istraživanju. ⁽⁷⁶⁾ Prema istraživanju Green i saradnika iz 2016. godine, vWF je medijator adhezije trombocita i predskazatelj je ishemijskog oboljenja srca kod pacijenata sa aterosklerozom. ⁽⁷⁷⁾ Postoji jaka korelacija između povišenog nivoa vWF i nastanka dijabetesa kod postinfarktних pacijenata. ⁽⁷⁸⁾ Dijabetes je povezan sa stanjem hipofibrinolize i povećanjem nivoa vWF koji se smatra jednim od glavnih uzročnika endotelne disfunkcije kod dijabetičara. Pacijenti sa dijabetes melitusom koji imaju kardiovaskularna oštećenja imaju povećano stvaranje trombina u odnosu na pacijente bez kardiovaskularnih oštećenja. ⁽⁷⁹⁾ Povišen nivo vWF korelira sa dijabetesnom nefropatijom. ⁽⁸⁰⁾ Nedavnim istraživanjem Xiang i saradnika iz 2015. godine o mehanizmu nastanka povećane ekspresije vWF u dijabetes melitusu, pokazano je da hiperglikemijom indukovana supresija micro RNA-24 putem enzima aldolaza reduktaze dovodi po povećanja koncentracije vWF. Nivo micro RNA-24 je smanjen kod dijabetičara i u tkivima i u plazmi i predstavlja metu za prevenciju tromboze u dijabetesu. Ovim istraživanjem je pokazano i da su povišen nivo vWF i FVIII koagulacije povezani sa rizikom za razvoj venskog tromboembolizma. ⁽⁸¹⁾

Fizički trening može signifikantno smanjiti nivo vWF. ⁽⁸²⁾ Skorašnje istraživanje Gómez-Banoy i saradnika pokazuje da je fizički trening efikasan način za povećanje nivoa micro RNA-24, pa se može zaključiti da je to mehanizam delovanja kojim fizički trening indirektno dovodi do smanjenja nivoa vWF. ⁽⁸³⁾ Jedno istraživanje iz 2015. godine koje je ispitivalo nivo vWF kod sportista nakon jednokratne i sedmodnevne primene fizičkog treninga visokog intenziteta je pokazalo signifikantno smanjenje nivoa vWF u oba slučaja ukazujući na potencijalni povoljan efekat treninga na stanje endotelijuma. ⁽⁸⁴⁾ Po Jahangard i saradnicima, nivo vWF se signifikatno smanjuje nakon deset nedelja submaksimalnog aerobnog treninga kod sedenternih, zdravih, postmenopauzalnih žena. ⁽⁸⁵⁾ Istraživanje Shimzu i saradnika iz 2016. godine pokazalo je da vežbe sa otporom koje dovode do restrikcije protoka krvi signifikantno smanjuju nivo vWF čime se indirektno poboljšava endotelna funkcija i periferna cirkulacija. ⁽⁸⁶⁾ Nasuprot tome, fizički trening visokog intenziteta u vidu statičkog opterećenja utiče na hemostatički sistem povećavajući nivo vWF putem oslobađanja iz Weibel Palade telašaca u endotelijumu, povećavajući nivo troponina T i menjajući funkciju trombocita i raznih interleukina. ^(85,86,87)

Između vWF i FV koagulacije kod dijabetičara postoji pozitivna korelacija koja je odsutna u zdravoj populaciji. ⁽⁸⁸⁾ Faktori koagulacije VII i XII i povišen nivo fibrinogena pozitivno koreliraju sa prisustvom insulinske rezistencije. Razvoj endotelne disfunkcije, manifestovan kroz supresiju sinteze azot-oksida i prostaciklina, dovodi do gubitka kontrole aktivacije trombocita. Pored toga, hiperglikemija i glikacija menjaju fibrinsku strukturu stvarajući ugruške sa gušćom strukturom koji su rezistentni na fibrinolizu. Kombinacija stimulacije procesa koagulacije i inhibicije procesa fibrinolize udružena sa promenama u strukturi i funkciji fibrina kao i promenama u reaktivnosti trombocita dovodi do nastanka protrombotičnog stanja koje ubrzava razvoj kardiovaskularnih oboljenja. ⁽⁸⁹⁾

Nivo D-dimera pozitivno korelira sa dužinom trajanja dijabetesa kao i vrednostima glikoliziranog hemoglobina. ⁽⁹⁰⁾ Tromboza udružena sa inflamacijom i stazom krvi doprinosi lošijoj prognozi kardiovaskularnih bolesti. Nivo D-dimera korelira negativno

sa ejeccionom frakcijom srca, dok sa dijametrom i dijastolnim volumenom leve komore korelira pozitivno. Povišen nivo D-dimera, godine starosti, prisustvo dijabetesa, atrijska fibrilacija i povišen nivo kreatinina povećavaju verovatnoću za nastanak smrtnog ishoda usled sistolne kardiomiopatije. ⁽⁹¹⁾ Pojava mikroalbuminurije u dijabetesu je u korelaciji sa povišenom incidencom kardiovaskularnih komplikacija. Nivo D-dimera korelira pozitivno sa mikroalbuminurijom kod dijabetičara ukazujući na povezanost između hiperkoagulabilnosti i glomerularne disfunkcije. ⁽⁹²⁾ Povišen nivo D-dimera i vWF je pridružen dijabetesnoj nefropatiji i retinopatiji. ^(93, 94, 95) Evaluirajući funkcionisanje fibrinolitičkog sistema kod dijabetičara, Soares i saradnici su zaključili da visok nivo D-dimera i visok krvni pritisak praćen normoalbuminurijom oslikavaju stanje hiperkoagulabilnosti i hipofibrinolize. ⁽⁹⁶⁾ Uticaj fizičkog treninga na nivo D-dimera je nedovoljno istražen i neophodna su dalja istraživanja u tom pravcu. ⁽⁹⁷⁾

Nivo faktora V koagulacije je značajno veći kod dijabetičara sa mikrovaskularnim komplikacijama u odnosu na dijabetičare bez mikrovaskularnih komplikacija, dok je nivo faktora VII značajno veći kod dijabetičara sa nefropatijom. ⁽⁹⁸⁾ Funkcija faktora X koagulacije je još uvek nejasna. Skorašnje istraživanje Ku i saradnika je ukazalo na moguću antiinflamatornu ulogu faktora Xa koagulacije putem supresije aktivacije enzima cytosolic phospholipase A2. ⁽⁹⁹⁾ Po jednom istraživanju iz 2013. godine, faktor X koagulacije modulise inflamatorni signalni put. ⁽¹⁰⁰⁾ Po Gleeson i saradnicima, ekspozicija faktoru X koagulacije dovodi do supresije produkcije proinflamatornih citokina. ⁽¹⁰¹⁾

Dijabetičari imaju manji broj trombocita u odnosu na nedijabetičare dok je volumen trombocita značajno veći. ⁽¹⁰²⁾ Jednokratno primenjen fizički trening ima trombogenični efekat koji rezultuje povećanjem broja i aktivnosti trombocita, dok redovna primena fizičkog treninga atenuira ove efekte kroz povećanje nivoa cikličnog guanozin monofosfata u trombocitima i deluje supresivno na koagulabilnost. ⁽¹⁰³⁾ Hemostatički faktori su generalno povišeni kod fizički neaktivnih osoba. ⁽¹⁰⁴⁾ Trening visokog intenziteta uzrokuje povećanu aktivnost trombocita kao i stvaranje trombocitno-leukocitnih kompleksa, dok se ovi kompleksi stvaraju u manjoj meri pri primeni treninga umerenog intenziteta. ⁽¹⁰⁵⁾ Primena pojedinačne sesije aerobnog treninga

visokog intenziteta stimuliše i trombozu i fibrinolizu uzrokujući neutralan efekat na hemostazu. ⁽¹⁰⁶⁾ Primena fizičkog treninga kod osoba sa oštećenom tolerancijom glukoze ima antiaterogeno dejstvo jer dovodi do redukcije potencijala za koagulaciju putem smanjenja nivoa plazminogen-aktivator inhibitora za 31 % čime se poboljšava funkcija fibrinolize. ⁽¹⁰⁷⁾

1.3 Funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema u djabetes melitusu tip 2 i uticaj fizičkog treninga na funkciju kardiovaskularnog sistema

Dijabetes i prekomerna telesna težina negativno koreliraju sa nivoom funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema. ⁽¹¹⁸⁾ Postoji negativna korelacija između funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema i insulinske rezistencije kod dijabetičara. ⁽¹⁰⁹⁾ Nizak funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema korelira pozitivno sa prevalencom nastanka kardiovaskularnih bolesti i mortalitetom kod odraslih osoba sa dijabetesom. Povećanje funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema smanjuje incidencu za nastanak dijabetes melitusa tip 2, poboljšava kardiovaskularnu funkciju kod pacijenata koji već imaju dijabetes i produžava životni vek. ⁽¹¹⁰⁾ Nizak nivo funkcionalnog kapaciteta je povezan sa najvećim brojem tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, dok visok nivo kardiorespiratornog kapaciteta korelira sa smanjenim rizikom incidence dijabetesa. ^(111, 112, 113, 114) Čak i umereno povećanje funkcionalnog kapaciteta ima povoljne efekte na kardiovaskularne faktore rizika. ⁽¹¹⁵⁾ Visok kardiorespiratorni kapacitet ima protektivnu ulogu ali ne smanjuje mogućnost za nastanak dijabetes melitusa tip 2 kod osoba koje imaju prekomernu telesnu težinu. ⁽¹¹⁶⁾

Relativno kratkotrajna primena fizičkog treninga u trajanju od nekoliko nedelja efikasno povećava metabolički ekvivalent. ^(117, 118, 119) Fizički trening poboljšava konzumaciju kiseonika i dovodi do povećanja kardiorespiratornog kapaciteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. ⁽¹²⁰⁾ Povećanje kardiorespiratornog kapaciteta korelira pozitivno sa intenzitetom fizičkog treninga. ⁽¹²¹⁾

Smanjena aktivnost Ca²⁺-ATP-aze 2a (SERCA 2a) sarkoplazmatskog retikuluma doprinosi miokardnoj disfunkciji. Primena aerobnog intervalnog fizičkog treninga dovodi do povećanog unosa kalcijuma u kardiomiocite za 30 % usled poboljšanih performansi miokardijalnog SERCA-2a. ⁽¹²²⁾ Fizički trening visokog intenziteta indukuje specifične efekte na B-adrenergičkom sistemu kod dijabetičara koji se ogledaju kroz smanjenje proteinske ekspresije beta 2-adrenoreceptora. ⁽¹²³⁾ Istraživanje Serra i saradnika je pokazalo da primena fizičkog treninga može indukovati poboljšanje funkcije srca u stanjima adrenergički indukovane srčane insuficijencije kroz sprečavanje kardijalnog remodelovanja i supresivno delovanje na sintezu citokina. ⁽¹²⁴⁾ Povećanje funkcionalnog kapaciteta postignuto primenom fizičkog treninga visokog intenziteta doprinosi povećanju vrednosti udarnog volumena srca. ⁽¹²⁵⁾ Aerobni fizički trening ima potencijal da smanji dijastolnu disfunkciju leve komore kod pacijenata sa dobro kontrolisanim dijabetes melitusom tip 2. ⁽¹²⁶⁾

Dijabetes melitus tip 2 je povezan sa povećanim rizikom za nastanak srčane insuficijencije. Mada je tačan mehanizam koji leži u osnovi nastanka srčane insuficijencije i dalje nejasan, zna se da postoji više metaboličkih poremećaja povezanih sa dijabetesom koji doprinose nastanku srčane insuficijencije, među kojima promene u metabolizmu slobodnih masnih kiselina i glukoze koje predstavljaju metaboličke substrate kardiomiocita, povećanje nivoa slobodnih masnih kiselina i njihova akumulacija i promene u delovanju PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha) aktivnosti. ⁽¹²⁷⁾ Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju povišen nivo nekih proinflamatornih citokina među kojima su TNF alpha, IL-1, IL-6 i IL-18 i kardiotropin 1. Ove promene postoje nezavisno od etiologije srčane insuficijencije što ukazuje na zajednički mehanizam nastanka. Primena aerobnog treninga umerenog intenziteta u prisustvu hroničnog inflamatornog stanja moduliše ekspresiju proinflamatornih citokina i solubilnih adhezionih molekula kao i nivo oksidativnog stresa. Antiinflamatorni efekat postignut primenom aerobne fizičke aktivnosti je prevashodno posredovan interleukinom 10 (IL 10). ⁽¹²⁸⁾

1.4 Metabolički sindrom u patofiziologiji dijabetes melitusa tip 2 i uticaj fizičkog treninga na komponente metaboličkog sindroma

Metabolički sindrom predstavlja skup metaboličkih abnormalnosti među kojima su abdominalna gojaznost, insulinska rezistencija, aterogena dislipidemija, povišen krvni pritisak, protrombotični profil i inflamacija. Metabolički sindrom je povezan sa povećanim rizikom za nastanak dijabetes melitusa tip 2 i kardiovaskularnih oboljenja i povezan je sa povećanim mortalitetom. ⁽¹²⁹⁾ Abdominalna gojaznost je vodeći kriterijum za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma i sinonim je za insulinsku rezistenciju. Pored metaboličkih poremećaja, bitnu ulogu ima i oksidativni stres koji potpomaže nastanak metaboličkog sindroma i povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti. ⁽¹³⁰⁾

Pored farmakološke terapije za smanjenje postprandijalne glikemije i lipemije jako je bitan i nefarmakološki pristup u vidu primene fizičkog treninga bilo u vidu jednokratnog ili redovnog treninga. Smanjenje postprandijalnog oksidativnog stresa usled primene fizičkog opterećenja dešava se na tri različita načina. Prvo, fizički trening stimuliše povećanje antioksidativne aktivnosti endogenih enzima. Drugo, fizički trening poboljšava klirens glukoze kroz poboljšanje translokacije GLUT-4 transportnog proteina a takođe se poboljšava vezivanje insulina za insulinski receptor kao i post-receptorski signalni put insulina. Treće, fizički trening poboljšava klirens triglicerida kroz smanjenje koncentracije hilomikron-triglicerida i kroz povećanje aktivnosti enzima lipoproteinske lipaze. Na ovaj način fizički trening efikasno dovodi do smanjenja postprandijalnog oksidativnog stresa. ⁽¹³¹⁾

Adaptacije na fizičko opterećenje su primarno vidljive na mišićnim vlaknima kao i na kapilarima čija se gustina povećava a manifestuju se i kroz povećanje nivoa enzima glikogen-sintaze, proteinske ekspresije GLUT-4 transportnog proteina za glukozu i depoa glikogena. ^(132, 133) Prema istraživanju Hussey i saradnika, čak i pojedinačna

primena aerobnog treninga dovodi do povećanja GLUT-4 mRNA ekspresije a time i do regulacije nivoa glikemije. ^(134, 135)

Najznačajniji efekat primene fizičkog treninga je poboljšanje glikemijske kontrole kod osoba koje su u predijabetičnom stadijumu ili imaju dijabetes melitus tip 2. ^(136, 137) Primena aerobnog fizičkog treninga redukuje vrednost glikoliziranog hemoglobina ^(138, 139, 140) i time smanjuje mogućnost za razvoj komplikacija dijabetesa, poboljšava kardiorespiratorni kapacitet i dovodi do smanjenja mortaliteta. ⁽¹⁴¹⁾ Fizički trening sa otporom značajno smanjuje nivo glikoliziranog hemoglobina kod osoba sa dijabetes melitusom tip 2. ⁽¹⁴²⁾ Prema Fatone i saradnicima, kombinacija aerobnog treninga i treninga sa otporom u trajanju od godinu dana efikasno smanjuje nivo glikoliziranog hemoglobina i izaziva promene u genskoj ekspresiji u skeletnim mišićima kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 i metaboličkim sindromom. ⁽¹⁴³⁾ Primena aerobnog i treninga sa otporom podjednako poboljšava glikemijsku kontrolu dok njihova zajednička primena daje najbolje rezultate. ⁽¹⁴⁴⁾ Primena fizičkog treninga kod pacijenata sa oštećenom tolerancijom glukoze zajedno sa kalorijskom restrikcijom dovodi do smanjenja nivoa endotelina-1 i povećanja nivoa azot-oksida, što rezultuje poboljšanjem funkcije endotela. ⁽¹⁴⁵⁾ Pojedinačna primena fizičkog treninga umerenog intenziteta dovodi do poboljšanja insulinske senzitivnosti kod osoba sa tipom 2 dijabetesa melitusa ⁽¹⁴⁶⁾ kroz stimulaciju enzima fosfatidilinozitol 3-kinaze, ⁽¹⁴⁷⁾ dok implementacija redovne primene fizičke aktivnosti većeg intenziteta dovodi do značajnog smanjenja insulinske rezistencije i omogućava postizanje ciljne vrednosti glikoliziranog hemoglobina. ⁽¹⁴⁸⁾ Po rezultatima Way i saradnika iz 2016. godine, jednokratna primena fizičkog treninga dovodi do poboljšanja insulinske senzitivnosti u trajanju od sedamdeset i dva sata. ⁽¹⁴⁹⁾

Hipertenzija je faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja i deo je metaboličkog sindroma. Skorašnja istraživanja o patofiziološkim procesima koji su zajednički za ova oboljenja otkrivaju bitnu ulogu inflamacije u vidu visokog nivoa cirkulišućih biocitokina. Uzajamno dejstvo hipertenzije, insulinske rezistencije i gojaznosti značajno olakšava uticaj štetnih noksi inflamacije na vaskularni endotel povećavajući rizik za nastanak ateroskleroze. ⁽¹⁵⁰⁾ Fizički trening efikasno normalizuje

vrednost sistolnog ^(151, 152, 153) i dijastolnog krvnog pritiska. ⁽¹⁵⁴⁾ Prema Simoes i saradnicima, trening sa otporom u trajanju od dvadeset i pet minuta dnevno dovodi do hipotenzije u trajanju od sto dvadeset minuta kod nedijabetičara odnosno devedeset minuta kod dijabetičara, što može biti dodatna mera u kontroli hipertenzije. ⁽¹⁵⁵⁾

Prisustvo metaboličkog sindroma i povišenih markera inflamacije ukazuje na povećan rizik za nastanak srčanih oboljenja u starijoj populaciji. Osobe koje u sklopu metaboličkog sindroma imaju povećanu koncentraciju CRP-a i IL-6 imaju povećan rizik za nastanak srčane insuficijencije za 60 % u poređenju sa osobama koje nemaju metabolički sindrom. ⁽¹⁵⁶⁾ Novija istraživanja ukazuju na to da je ishemijom-modifikovan albumin biomarker kardiovaskularnih oštećenja i da njegovo prisustvo ukazuje na mikrovaskularnu disfunkciju kod osoba sa metaboličkim sindromom. Dokazana je pozitivna korelacija između prisustva ishemijom-modifikovanog albumina i hs-CRP, oksidisanog LDL-holesterola, IL-6, hiperlipidemije i nivoa glukoze. ⁽¹⁵⁷⁾ Pored toga, nivo s-LDL-holesterola i hs-CRP je značajno povišen u metaboličkom sindromu. ⁽¹⁵⁸⁾

Jedno nedavno istraživanje je pokazalo da primena intervalnog fizičkog treninga visokog intenziteta u trajanju od osam nedelja signifikantno smanjuje nivo citokina i slobodnih masnih kiselina kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. ⁽¹⁵⁹⁾ Redovna primena fizičkog treninga kod osoba sa dijabetes melitusom rezultuje smanjenjem nivoa lipidnih peroksida u plazmi i povećanjem frakcije HDL-2 holesterola, ⁽¹⁶⁰⁾ dok primena treninga sa otporom dovodi do smanjenja nivoa lipoproteinskih ostataka. ⁽¹⁶¹⁾

Jednim nedavnim istraživanjem dokazano je da u krvi pacijenata sa metaboličkim sindromom nakon primene aerobnog intervalnog treninga nastaju transkripcione genske promene u vidu stimulacije transkripcije gena uključenih u signalni put posredovan steroidnim hormonima i inhibicije transkripcije gena uključenih u ćelijsku adheziju i zgrušnjavanje krvi, što sve dovodi do poboljšanja endotelne funkcije i smanjenja kardiovaskularnih faktora rizika kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. ⁽¹⁶²⁾

Redovna fizička aktivnost kod osoba sa metaboličkom disfunkcijom ima kardioprotektivno dejstvo i povećava ili održava na optimalnom nivou insulinsku senzitivnost kod osoba koje su u predijabetičkom stadijumu i jedan je od najznačajnijih vidova prevencije i tretmana insulinske rezistencije i dijabetesa. ^(163, 164) Promena stila života, koja podrazumeva redovnu primenu fizičkog treninga praćenu kalorijskom restrikcijom, smanjuje incidencu nastajanja dijabetesa za 50 %. Redovna primena fizičkog treninga treba da bude deo rutinske terapijske strategije kako za lečenje dijabetesa tako i za odlaganje nastanka dijabetesa kod osoba koje su u predijabetičkom stadijumu ili imaju visok rizik za razvoj ovog oboljenja. ^(165, 166, 167)

1.5 Endotelna disfunkcija u dijabetes melitusu tip 2 i uticaj fizičkog treninga na stanje endotela

Endotelna disfunkcija je prekursor ateroskleroze i indikator je povećanog rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja. ⁽¹⁶⁸⁾ Endotelna disfunkcija je prouzrokovana smanjenom produkcijom i bioraspoloživostu azot-oksida i disbalansom između endotel-relaksirajućih i endotel-konstriktornih faktora i blisko je povezana sa mikro- i makrovaskularnim oboljenjima u oba tipa dijabetesa. Dokazana je nezavisna uloga endotelne disfunkcije, insulinske rezistencije i inflamacije u inicijaciji i progresiji ateroskleroze. Jedno nedavno istraživanje je pokazalo da u dijabetesu postoji disfunkcija i endotelijum-zavisne i endotelijum-nezavisne vazodilatacije, odnosno da su u dijabetesu oštećene i endotelne i vaskularne glatke mišićne ćelije. ⁽¹⁶⁹⁾ Kod pacijenata sa koronarnom bolesti koji istovremeno imaju tip 2 dijabetes melitusa postoji veće oštećenje endotelne funkcije u odnosu na pacijente koji nemaju dijabetes. ⁽¹⁷⁰⁾ U tipu jedan dijabetes melitusa endotelna disfunkcija je prisutna već u ranom stadijumu bolesti, obično pet godina pre postavljanja dijagnoze. Kada je prvi stupanj mikrovaskularnih komplikacija prisutan, naročito kada je prisutna mikroalbuminurija, oštećenje endotela je već prisutno i manifestuje se kroz smanjenje endotelijum zavisne vazodilatacije i kroz povećanje koncentracije markera endotelne disfunkcije kao što su vWF i celularni adhezioni molekuli. U tipu dva dijabetesa kao i kod osoba genetski

predisponiranih za razvoj dijabetesa, markeri endotelne disfunkcije su često povišeni godinama pre razvoja mikroangiopatije čak i pri normalnoj toleranciji glukoze i očuvanoj insulinskoj senzitivnosti. ⁽¹⁷¹⁾ Hiperglikemija i insulinska rezistencija uzrokuju aktivaciju koagulacione kaskade i oštećenje endotelne funkcije, povećavaju adhezivnost trombocita i monocita i smanjuju fibrinolitičku aktivnost i kroz sve ove mehanizme deluju na nastanak i progresiju aterosklerotskih promena. ⁽¹⁷²⁾ Interakcija između monocita i ekstracelularnog proteinskog matriksa je bitan deo patofiziologije ateroskleroze. Monociti osoba koje imaju dijabetes melitus tip 2 imaju veću sposobnost za vezivanje i migraciju kroz kolagen tip IV. ⁽¹⁷³⁾ U stanjima endotelne disfunkcije postoji disbalans u produkciji vazodilatatornih faktora koji rezultuje vazokonstrikcijom, adhezijom leukocita, aktivacijom trombocita, prooksidacijom, poremećajima koagulacije i produkcije azot oksida. ⁽¹⁷⁴⁾ Stanje endotelne disfunkcije, u korelaciji sa hiperglikemijom i hiperkoagulabilnim potencijalom dijabetesa, ubrzava nastanak aterotrombotičnih komplikacija. ⁽¹⁷⁵⁾ Stanje hiperglikemije indukuje metaboličke promene koje vode u genezu mikro- i makrovaskularnih oštećenja. Abnormalnosti povezane sa insulinskom rezistencijom i komponentama metaboličkog sindroma u dijabetesu kao što su visok krvni pritisak, dislipidemija, povećan nivo cirkulišućih citokina i slobodnih masnih kiselina, doprinose ubrzanju oštećenja endotela usled hronične izloženosti hiperglikemiji. Metaboličke abnormalnosti nastaju kao posledica produkcije superoksida u mitohondrijama i inhibicije enzima gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaze kao i povećanja aktivnost enzima nuclear- poly ADP-ribose polimeraze. ⁽¹⁷⁶⁾

Zadebljanje zida aorte je nezavisan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja koji korelira sa ukupnim mortalitetom kako kod osoba sa visokim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja tako i u opštoj populaciji i prisutan je u oba tipa dijabetesa. ⁽¹⁷⁷⁾ U dijabetes melitusu tip 2 postoji pozitivna korelacija između kardiovaskularnog mortaliteta i smanjenog elasticiteta zidova arterija. Ispitujući da li primena fizičkog treninga može smanjiti krutost arterija kod dijabetičara koji imaju hipertenziju i hiperlipidemiju, pokazano je da primena aerobnog treninga signifikantno smanjuje snagu pulsog udara na radijalnoj i femoralnog arteriji. ⁽¹⁷⁸⁾

Poslednjih godina se poklanja velika pažnja celularnim i vaskularnim manifestacijama metaboličkog sindroma. Istraživanje je usmereno na vaskularni endotel gde prisustvo inflamacije niskog stepena dovodi do vaskularnih oštećenja koja su rangirana od početnih oštećenja do uznapredovale ateroskleroze. Inflamatorni citokini su markeri oksidativnog stresa i endovaskularne toksičnosti.⁽¹⁷⁹⁾ Marker oštećenja endotelijuma se u cirkulaciji pojavljuju dugo pre nego što se klinički ispolji dijabetes melitus.⁽¹⁸⁰⁾ Ispitujući prisustvo endotelne disfunkcije u ranim stadijumima dijabetes melitusa, dokazano je u stanjima smanjene tolerancije glukoze i hiperglikemije postoji smanjena dilatacija zidova arterijskih krvnih sudova kao odgovor na povećan priliv krvi, odnosno da je smanjenje dilatacije krvnih sudova u strogoj korelaciji sa hiperglikemijom. Smanjeno vreme biorasploživosti azot-oksida je bitan događaj u razvoju endotelne disfunkcije koji se dešava u predijabetičkom stadijumu. Mikrovasularna disfunkcija kod dijabetičara može uzrokovati nedovoljno oslobađanje azot-oksida pri fizičkom opterećenju.⁽¹⁸¹⁾

Aerobni fizički trening umerenog intenziteta poboljšava stanje endotela, smanjuje nivo oksidativnog stresa i dovodi do razvoja novih kapilara.⁽¹⁸²⁾ Po jednoj studiji iz 2016. godine, aerobni trening, trening sa otporom kao i njihova kombinacija efikasno poboljšavaju endotelijum zavisnu vazodilataciju.⁽¹⁸³⁾ Trening visokog intenziteta poboljšava endotelnu funkciju mnogo izraženije nego trening umerenog intenziteta putem povećanja biorasploživosti azot-oksida. Fizički trening dovodi do poboljšanja relaksacije zidova krvnih sudova aktiviranjem enzima eNOS-endotelne azot-oksid sintaze kao i poboljšanjem fosforilacionog statusa eNOS enzima i to već nakon četiri nedelje primene.⁽¹⁸⁴⁾ Endotelijum zavisno povećanje koncentracije azot-oksida koje nastaje usled primene fizičkog treninga povećava ekspresiju enzima ekstracelularne superoksid-dismutaze u vaskularnim mišićnim ćelijama.⁽¹⁸⁵⁾ Mehanizam povećanja produkcije azot-oksida leži u povećanju eNOS genske ekspresije i indukovanju angiogeneze pomoću endotelnog faktora rasta. Smanjenje nivoa phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) aktivnosti i posledično smanjenje produkcije azot-oksida ima glavnu ulogu u dijabetes-indukovanoj vaskularnoj disfunkciji. Redovana primena fizičkog treninga poboljšava endotelijum zavisnu vazodilataciju i potencira vaskularne efekte insulina preko PI3 kinaznog puta.⁽¹⁸⁶⁾ Fizički trening takođe utiče na smanjenje

produkcije reaktivnih kiseoničnih radikala putem supresije aktivnosti NADP-H oksidaze, ključnog enzima za produkciju reaktivnih kiseoničnih radikala. ⁽¹⁸⁷⁾ Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom aerobni trening povoljno deluje na endotelnu disfunkciju putem smanjenja koncentracije C-natriuretičkog peptida. ⁽¹⁸⁸⁾ Treba naglasiti da fizički trening signifikantno poboljšava oštećenu endotelnu funkciju dok je uticaj na normalne krvne sudove manji. Primena fizičkog treninga dovodi do poboljšanja endotelne funkcije putem povećanja endotelijum zavisne i endotelijum nezavisne vazodilatacije. ⁽¹⁸⁹⁾ Membranski transport L-arginina igra ključnu ulogu u procesu sinteze azot oksida. Azot oksid inhibiše agregaciju trombocita i ima ključnu ulogu u regulaciji kardiovaskularne hemostaze. Nakon primene aerobnog fizičkog treninga u trajanju od dvanaest nedelja dolazi do povećanja transporta L-arginina kao i povećanja sinteze azot-oksida i nivoa cikličnog guanozin monofosfata uz istovremeno smanjenje agregacije trombocita. Redovna primena aerobnog fizičkog treninga smanjuje hiperaktivnost trombocita u stanju hipertenzije kroz poboljšanje aktivnosti L-arginin-azot-oksid puta. ⁽¹⁹⁰⁾

Primena fizičkog treninga ima dejstvo na faktore aterogeneze uključujući oksidativni stres, inflamaciju i ćelijsku adheziju. Fizički trening umerenog intenziteta primenjen u kombinaciji sa kalorijskom restrikcijom u trajanju od tri nedelje dovodi do smanjenja nivoa CRP, E-selektina, intracelularnih i vaskularnih adhezionih molekula i do povećanja koncentracije azot-oksida. Dugotrajna primena aerobnog fizičkog treninga kod osoba sa dijabetes melitusom tip 2 dovodi do poboljšanja aterogenog lipidnog profila i značajnog smanjenja nivoa biomarkera inflamacije i endotelne disfunkcije, što rezultira smanjenjem nivoa intracelularnih adhezionih molekula i P-selektina. ⁽¹⁹¹⁾ Primena fizičkog treninga neposredno nakon uzimanja obroka značajno smanjuje nivo postprandijalnih triglicerida i VLDL-čestica kao i sekreciju insulina, čime deluje protektivno na razvoj ateroskleroze. ⁽¹⁹²⁾ Solubilne endotelne progenitorne ćelije imaju bitnu ulogu u neovaskularizaciji ishemičnog tkiva. ^(193, 194) Po jednom istraživanju iz 2016. godine, aerobni trening kao i vežbe sa otporom imaju sposobnost da povećaju nivo progenitornih ćelija u zdravoj populaciji, ali ne i kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 1, ⁽¹⁹⁵⁾ što bi u narednim studijama trebalo istražiti.

1.6 Biomolekularni mehanizmi dejstva fizičkog treninga

Najnovijim istraživanjima je ukazano na postojanje mikro-RNAs (miRNAs), malih molekula koji imaju krucijalnu funkciju u metabolizmu ćelija i koji mogu biti biomarkeri metaboličkih bolesti među kojima je dijabetes melitus tip 2. Ovi molekuli su identifikovani kod visokorizičnih pacijenata pre nastanka dijabetesa. Jednokratna primena fizičkog treninga može indukovati promene u nivou miRNA, dok dugotrajna i redovna primena fizičkog treninga dovodi do značajnog povećanja nivoa miRNAs ukazujući na krucijalnu ulogu fizičke aktivnosti u metaboličkim poremećajima. ⁽¹⁹⁶⁾

Nizak nivo fizičke aktivnosti i prisustvo gojaznosti su povezani sa mitohondrijalnom disfunkcijom koja je povezana sa razvojem insulinske rezistencije i tipom 2 dijabetesa melitusa. Pokazatelji povezanosti insulinske rezistencije i mitohondrijalne disfunkcije su još uvek delom nejasni, ali istraživanja pokazuju da bi poboljšanje mitohondrijalne funkcije moglo biti ključno u tretmanu dijabetesa melitusa kao i da bi fizički trening mogao imati ključnu ulogu u tom procesu putem poboljšanja mitohondrijalne funkcije. ^(197, 198, 199, 200)

NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) je transkripcioni faktor koji kontroliše gensku ekspresiju više proinflamatornih proteina i koji je povišen u stanjima insulinske rezistencije i mišićne atrofije. U mišićima dijabetičara postoji bazalno veća vrednost NF-κB dok u mišićima zdravih osoba do povećanja nivoa NF-κB dolazi nakon fizičkog opterećenja. Međutim, fizički trening ne menja nivo NF-κB u mišićima dijabetičara usled povišenog bazalnog nivoa NF-κB. ⁽²⁰¹⁾

Fizički trening pokazuje veliki potencijal da atenuira razvoj mišićne atrofije i kardijalnog remodelovanja. Nakon ishemije u miokardu kao posledice akutnog infarkta, povećava se ekspresija gena Murf-1 i MAFbx koji negativno koreliraju sa miokardnom funkcijom. Dokazano je da primena fizičkog treninga u trajanju od samo četiri nedelje rezultira smanjenjem ekspresije gena Murf-1/MAFbx. ⁽²⁰²⁾ Apoptoza miocita u dijabetesu je povećana jer je nivo enzima kaptaze 3, koji je uzročnik apoptoze miocita, povećan kod dijabetičara dok je koncentracija insulinskog faktora rasta i enzima koji su

zaduženi za sprečavanje prerane apoptoze miocita značajno smanjena. Istraživanjem Cheng i saradnika dokazano je da fizički trening pozitivno deluje na sve komponente zadužene za sprečavanje apoptoze miocita. ⁽²⁰³⁾

Ispitujući uticaj fizičke aktivnosti na fenotip monocita, TLR4 ekspresiju i fenotip i funkciju CD8+T limfocita, nivo CRP-a i TNF alpha, Oberbach i saradnici su pokazali da fizička aktivnost dovodi do smanjenja koncentracije monocitnih receptora TLR4 kao i da fizički aktivne osobe imaju niži stepen inflamacije mereno kroz monocitni fenotip, CD8 T ćelijski fenotip i produkciju TNF-alpha. Čak i relativno kratak period fizičke aktivnosti u trajanju od dvanaest nedelja signifikantno smanjuje procenat monocita u procesu inflamacije. CD14 i CD15 monociti su potencijalni produktori inflamatornih proteina i njihov povišen nivo može biti uključen u razvoj nekih oboljenja. Fizički trening dovodi do smanjenje koncentracije CD14 i CD16 monocita kao i TNF alpha, dok nema uticaj na monocitnu TLR 4 ekspresiju. ⁽²⁰⁴⁾ Interesantno je da fizički trening dovodi do smanjenja ekspresije gena zaduženih za inflamatorne mehanizme u mišićima dok sam gubitak telesne težine ne pokazuje ove efekte. ⁽²⁰⁵⁾ Antiinflamatorni efekat fizičkog treninga u vidu smanjenja nivoa CRP se ostvaruje preko gena rs1800629 u TNF-alpha. ⁽²⁰⁶⁾

Kada se telo kreće mišići oslobađaju signalne molekule, miokine, koji komuniciraju sa ostatkom organizma čime je potvrđena endokrina uloga mišićnog tkiva. Skeletna muskulatura predstavlja endokrini organ koji putem miokina utiče na metabolizam svih ostalih organa. Miokini pripadaju grupi citokina i oslobađaju se kao odgovor na mišićnu kontrakciju. Miokini takođe odražavaju stepen hronične inflamacije. ⁽²⁰⁷⁾ Najznačajniji miokin koji se oslobađa iz mišića u toku mišićnih kontrakcija je intereukin-6 (IL-6). Ukoliko je angažovano više muskulature i više zglobova, odnosno ukoliko nastaje veći broj mišićnih kontrakcija, jači je i stimulus za oslobađanje IL-6. ⁽²⁰⁸⁾ Studija Makris i saradnika je pokazala da azot-oksidi stimuliše oslobađanje IL-6 i to nezavisno od cikličnog guanozin monofosfata (c-GMP). ⁽²⁰⁹⁾ Blain i saradnici su pokazali negativnu korelaciju između nivoa IL-6 i nivoa kardiovaskularnog kapaciteta i to nezavisno od godina starosti, sastava tela, stila života i endokrinog i metaboličkog statusa. ⁽²¹⁰⁾ Visok nivo IL-6 odražava prisustvo inflamatornih bolesti u predkliničkom

stadijumu i povezan je sa povećanim rizikom za nastanak koronarne bolesti. Blokada IL-6 receptora pomoću monoklonalnih antitela dovodi do smanjenja sistemske inflamacije kao i inflamacije u zglobovima.⁽²¹¹⁾ Za vreme fizičkog treninga visokog intenziteta dolazi do istovremenog oslobađanja IL-6 i TNF alpha i to lokalnom produkcijom u aktiviranoj skeletnoj muskulaturi. Dokazano je da nivo IL-6 raste u toku primene aerobne fizičke aktivnosti umerenog stepena kod osoba sa tipom 1 dijabetes melitusa samo u periodima euglikemije ali ne i u periodima hiperglikemije.⁽²¹²⁾ Porast nivoa IL-6 uzrokovan treningom visokog intenziteta je daleko iznad povećanja nivoa IL-6 uzrokovanog TNF-alpha. Vežbama izazvano oslobađanje IL-6 ima sasvim drugu ulogu u odnosu na oslobađanje IL-6 indukovano TNF-alpha. Epidemiološke studije o genetskom polimorfizmu TNF-alpha i IL-6 podržavaju stavove da osobe koje imaju veći nivo TNF-alpha i niži nivo IL-6 imaju mnogo veći rizik za nastanak dijabetes melitusa.⁽²¹³⁾ Trening visokog intenziteta povećava nivo IL-6 kako u serumu tako i u skeletnoj muskulaturi, čime se ostvaruje antiinflamatorni efekat u mišićima i to specijalno u tipu II mišićnih vlakana.⁽²¹⁴⁾ Stanje hronične inflamacije nastaje kada je koncentracija TNF-alpha povećana zajedno sa koncentracijom IL-6 i IL-1. Vežbama indukovano oslobađanje IL-6 iz mišića dovodi do smanjenja koncentracije TNF-alpha i IL-1 i stimulacije oslobađanja IL-10. Pored ovih direktnih efekata, vežbama uslovljeno povećanje koncentracije IL-6 ima i druge efekte. Enzim 11-beta hidrosisteroid dehidrogenaza iz masnog tkiva je odgovoran za konverziju kortizona u aktivan kortizol i ima povećanu aktivnost u slučaju prekomerne telesne težine i gojaznosti. TNF-alpha i IL-1 povećavaju aktivnost 11-beta hidrosisteroid-dehidrogenaze, čime se povećava produkcija glukokortikoida. IL-6, koji se oslobađa pri mišićnim kontrakcijama, je potencijalni inhibitor TNF-alpha i IL-1. Vežbe visokog intenziteta dovode do smanjenja aktivnosti enzima 11-beta hidrosisteroid dehidrogenaze i to se smatra ključnim u kontroli gojaznosti i dijabetesa.⁽²¹⁵⁾

Radna hipoteza

Aerobni trening u trajanju od osam nedelja kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 dovodi do:

-smanjenja nivoa CRP, fibrinogena, sedimentacije, leukocita, FII, FV, FVII i FX koagulacije, D-dimera, protrombinskog vremena, trombinskog vremena, parcijalnog tromboplastinskog vremena, von-Willebrand faktora

-normalizovanja vrednosti parametara metaboličkog sindroma (obima struka, glikemije, krvnog pritiska, lipidnog statusa)

-povećanja vrednosti funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema

Postoji međusobna korelacija između vrednosti parametara inflamacije (leukocita, CRP, fibrinogena, sedimentacije), parametara koagulacije (fibrinogena, parcijalnog tromboplastinskog vremena, trombinskog vremena, protrombinskog vremena, vWF, D-dimera, FII, FV, FVII i FX koagulacije), parametara metaboličkog sindroma (obima struka, glikemije, krvnog pritiska, lipidnog statusa) i vrednosti funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema

2. Ciljevi istraživanja

- Ispitati uticaj osmonedeljnog aerobnog treninga na inflamatorni i koagulacioni status kao i kapacitet kardiovaskularnog sistema kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

-Ispitati korelacije između parametara inflamacije, koagulacije, parametara metaboličkog sindroma i kapaciteta kardiovaskularnog sistema.

-Ispitati da li aerobni fizički trening može uticati na jačinu navedenih korelacija.

Specifični ciljevi naše studije su bili:

-Ispitati stepen inflamacije i koagulacije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

-Ispitati jačinu korelacija između parametara inflamacije i koagulacije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu.

-Pokazati da ispitivanje inflamatornog i koagulacionog statusa treba da bude sastavni deo rutinske obrade pacijenata sa dijabetes melitusom.

-Pokazati da je primena aerobnog treninga efikasan način za kontrolu stanja inflamacije i hiperkoagulacije i poboljšanje funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema i da primena aerobnog treninga treba da bude deo svake terapijske strategije za lečenje dijabetes melitusa.

3. Materijal i metode

Naša studija je dizajnirana kao longitudinalna observaciona studija. Sve procedure su predhodno odobrene od Veća profesora i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu (06-17512/62-12, No.22/XII-4-1 dd 22.03.2012). Studija je sprovedena saglasno Helsinškoj deklaraciji, u skladu sa etičkim standardima i u skladu sa nacionalnim i internacionalnim smernicama. Cilj istraživanja kao i značaj i efekti redovne primene aerobnog treninga kod osoba sa dijabetesom detaljno je su objašnjeni svim učesnicima studije na uvodnom predavanju. Svi pacijenti su informisani o protokolu studije i potpisali su saglasnost o učešću. Studija je sprovedena u Opštoj bolnici Zdravstvenog centra Užice na odeljenju rehabilitacije i kardiologije.

3.1 Kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata u istraživanje

Šezdeset pacijenata, od toga 35 muškaraca i 25 žena, starosne dobi od 40 do 60 godina sa postavljenom dijagnozom diabetes melitusa tip 2 je uključeno u studiju. Kriterijumi za uključivanje pacijenata su bili vrednost glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) između 6,0 i 8,0 % ($\pm 0,2$ %) i stabilno kliničko stanje. Nakon uvodnog skrininga, kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: skorašnja hirurška intervencija, aritmija, abnormalan EKG u miru ili za vreme testa opterećenja, dijabetična kardiomiopatija, nekontrolisana

hipertenzija, srčana dekompenzacija, teška valvularna oštećenja i muskuloskeletalna stanja koja bi onemogućila bezbedno sprovođenje protokola treninga.

3.2 Intrevencija

Program aerobnog treninga je obuhvatao primenu vežbi zagrevanja i istezanja, aktivnih vežbi za sve segmente gornjih i donjih ekstremiteta i vežbi relaksacije. Vežbe za gornje i donje ekstremitete su uključivale sve zglobove i mišićne grupe. Trening je obuhvatao i vežbe fleksije, ekstenzije i rotacije lumbalne i cervikalne kičme. Svi pacijenti su sprovodili isti vid treninga sa malim individualnim korekcijama pod nadzorom fizioterapeuta. Vreme trajanja pojedinačne sesije treninga bilo je četrdeset i pet minuta i obuhvatalo je period zagrevanja u trajanju od deset minuta, dvadeset i pet minuta intervalnog treninga i perioda relaksacije u trajanju od deset minuta. Trening je sprovoden kao tip intervalnog treninga, odnosno nakon svake grupe vežbi pravljena je pauza u vremenu trajanja te grupe vežbi. Trening je sprovoden pet puta nedeljno tokom osam nedelja. U desetominutnom periodu zagrevanja izvođene su lakše gimnastičke vežbe i vežbe istezanja većih mišića nogu i ruku sa ciljem prilagođavanja organizma na opterećenje kao i smanjenja mogućnosti za nastanak srčanih aritmija i mišićno-koštanih povreda. Pre svake sesije vežbi, trening je osim vežbi zagrevanja obuhvatao i primenu vežbi disanja i vežbi relaksacije u cilju pripreme za viši intenzitet treninga. Nakon pauze od oko tri minuta, trening je nastavljan serijama aerobnih vežbi za gornje i donje ekstremitete od kojih je svaka vežba izvođena deset puta nakon čega je sledila pauza u vremenu trajanja te serije vežbi. Izotonične (dinamičke) vežbe su bile osnovni deo treninga. U našoj studiji primenjivan je intervalni aerobni trening jer se takav trening bolje toleriše od strane pacijenata koji nisu utrenirani i omogućava direktno kondicioniranje kardiovaskularnog sistema. Osmonedeljna primena aerobnog treninga nije bila praćena dijetetskim režimom ishrane. Pored programa vežbi, pacijenti su primenjivali aerobnu fizičku aktivnost u vidu hoda najmanje 30 minuta dnevno u toku trajanja studije.

3.3 Instrumenti merenja

Kao instrumenti merenja pre i posle studije su sprovedeni:

- test opterećenja submaksimalnog tipa radi merenja funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema
- biohemijske analize krvi: sedimentacija, fibinogen, C-reaktivni protein, glikemija, glikolizirani hemoglobin, ukupni holesterol, HDL-lipoprotein, LDL-lipoprotein, trigliceridi, acidum uricum i kompletna krvna slika
- koagulacioni i fibrinolitički status: faktor II, V, VII i X koagulacije, von-Willebrand faktor, D-dimer, parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT), trombinsko vreme, protrombinsko vreme
- vrednost body mass index-a (BMI) i obima struka
- vrednost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i pulsa

3.4 Laboratorijske analize i aparatura

Kompletne biohemijske urađene su u kliničkoj laboratoriji Opšte bolnice u Užicu dok su hematološke analize urađene na odeljenju transfuziologije Opšte bolnice u Užicu. Faktori koagulacije urađeni su na aparatima MACLER ACL TOP i ACL Elite Pro. Ispitivanje aktivnosti von Willebrand faktora je izraženo kroz vrednost vWF antigena (vWF Ag) i urađeno je na automatskom hemostaznom analajzeru Siemens BCS-XP (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Marburg/Germany) uz korišćenje reagensa REF OUBD37. Biohemijske analize urađene su na aparatima BECKAM COLTER A4 i ADVIA SIMENS1800 dok su vednosti fibrinogena urađene na aparatu SISMEX CA1500. Kompletna krvna slika urađena je na na aparatu ADVIA A 120 Hematology System, Siemens. Nivo C-reaktivnog proteina je analiziran koristeći ELISA test.

3.5 Test opterećenja

Test opterećenja je urađen po standardnom Bruceovom protokolu na Šilerovoj tredmil traci MTM 1500 (Tip:KD-1767.4) kao submaksimalni test opterećenja pre i posle studije. Funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema je izražen u metaboličkim ekvivalentima (MET). Metabolički ekvivalent je izračunat na osnovu potrošnje kiseonika za vreme testa opterećenja.

3.6 Nivo subjektivne procene zamora

Nivo subjektivne procene opterećenja (Rating of Perceived Exertion, RPE) izražava subjektivnu procenu zamora nakon izvedene sesije aerobnog treninga i evaluiran je pre i posle studije koristeći Borgovu skalu sa nivoima zamora od 6 do 20, gde nivo 6 predstavlja minimalan zamor dok nivo 20 predstavlja tešku iscrpljenost.

3.7 Duke Treadmil Skor

Duke Treadmil Skor je izračunat na osnovu sledećih parametara testa opterećenja: maksimalne devijacije ST segmenta na EKG-u izraženo u mm u svim odvodima osim aVR, prisustvo anginoznih tegoba za vreme testa opterećenja (treadmil angina indeks) izražen kao 0-bez anginoznih tegoba, 1-prisustvo nelimitirajućih anginoznih tegoba, 2-prisustvo limitirajućih anginoznih tegoba kao i trajanja testa opterećenja po standardnom Bruce protokolu u minutima i izražen na osnovu formule: $DTS = (\text{trajanje testa opterećenja u minutima}) - (5 \times \text{ST devijacija u milimetrima}) - (4 \times \text{treadmil angina indeks})$. Duke Treadmil Skor ima vrednosti od -25 do + 15 i one ukazuju na rizik od nastanka koronarne bolesti koji može biti mali (skor $\geq +5$), umeren (skor od -11 do + 4) i veliki (skor ≤ -11).

Verovatnoća nastanka teške koronarne bolesti (Probability of the severe coronary heart disease, s CHD), signifikantne koronarne bolesti (Probability of significant coronary heart disease, pCHD) i petogodišnjeg mortaliteta (5 year mortality probability) je izvedena iz Duke Treadmil Skora na osnovu parametara za izračunavanje Duke Treadmil Skora.

3.8 Testovi koagulacije

Analizirani parametri su evaluirani iz krvnog uzorka uzetog pre jutarnjeg obroka pre i nakon intervencije, prvog dana početka studije i prvog dana nakon završetka studije. Svi uzorci su uzeti u duplikatu. Svi uzorci plazme su bili čuvani u polipropilenskim tubama na -80°C do trenutka merenja. Venska krv (4,5 ml) za analizu vrednosti fibrinogena, D-dimera, FII, FV, FVII, FX koagulacije, parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTT), trombinskog vremena (TT), protrombinskog vremena (PT) i von Willebrandovog faktora (vWF) je uzeta pomoću Vacutainer sistema koristeći 3,2 % trisodium citrat kao antokoagulant, nakon centrifugiranja na 2500 g obrtaja u toku 15 minuta. Koagulacioni testovi su urađeni na Beckman Coulter ACL Elite Pro, Coagulation Analyzer. APTT vreme je izraženo u sekundama sa normalnim opsegom između 24,3 i 35,0 sekundi. Trombinsko vreme je izraženo u sekundama sa referentnim vrednostima između 11,0-17,8 sekundi dok je protrombinsko vreme izraženo u sekundama sa referentnim vrednostima između 11,8-15,1 sekundi. Koagulacioni faktori se izraženi u procentima sa referentnim vrednostima za FII 50,0 %-150,0 %, FV 62,0 %-139,0 %, FVII 50,0 %-129,0 %, FX 77,0 %-131,0 %. Referentne vrednosti za D-dimer su 255 ng/ml a za fibrinogen između 2,0 i 4,8 g/L. Vrednost vWF je prikazana u procentim sa referentnim vrednostima od 55 % do 200 %.

3.9 Statističke metode

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za ispitivanje zavisnosti. Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test za dva zavisna uzorka, t- test za dva nezavisna uzorka, Wilcoxonov test i Mann-Whitney test. Od metoda za analizu zavisnosti korišćeni su Pearsonov koeficijent linearne korelacije, Spearmanov koeficijent korelacije ranga i linearna regresija. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

4. REZULTATI

4.1 Statističke vrednosti parametara inflamacije i koagulacije

Upoređujući prosečne vrednosti parametara inflamacije i koagulacije testirano na celom uzorku pre i posle studije pokazano je signifikantno smanjenje nivoa trombocita ($t=2.078$, $P=0.042$), von Willebrand faktora ($t=4.756$; $P<0.001$) i trombinskog vremena ($t=5.219$, $P<0.001$) i signifikantno povećanje nivoa faktora II ($Z=-2.168$, $P=0.030$), faktora VII ($t=-6.144$, $P<0.001$) i faktora X koagulacije ($t=-2.688$, $P=0.009$) u okviru referentnih vrednosti. Ostali parametri: fibrinogen, protrombinsko vreme, D-dimer i faktor V koagulacije nisu signifikatno promenjeni ($P>0.05$). (Tabela 1)

Tabela 1 Posećan nivo parametara inflamacije i kogulacije testirano na celom uzorku Pre (1) i posle (2) studije

Parametri	Vreme ispitivanja	MV $\pm$ SD	P
vWF (%) (55-200 %)	1	113.0 $\pm$ 30.3	<0.001*
	2	101.2 $\pm$ 29.7	
Trombociti (10 ⁹ /L) (158-424)	1	271.4 $\pm$ 67.5	0.042*
	2	258.8 $\pm$ 57.6	
Trombinsko vreme (s) (11.0-17.8)	1	14.7 $\pm$ 1.2	<0.001*
	2	14.0 $\pm$ 1.0	
Fibrinogen (g/L) (2.0-4.8)	1	4.9 $\pm$ 1.2	0.458*
	2	5.0 $\pm$ 1.0	
Protrombinsko vreme (s) (11.8-15.1)	1	13.7 $\pm$ 0.9	0.899**
	2	13.7 $\pm$ 0.9	
D-dimer (ng/L) (255)	1	224.7 $\pm$ 175.6	0.106**
	2	211.5 $\pm$ 121.5	
Faktor II (%) (50-150 %)	1	125.4 $\pm$ 105.4	0.030**
	2	128.9 $\pm$ 91.2	
Faktor V (%) (62-139 %)	1	115.2 $\pm$ 20.3	0.206*
	2	118.6 $\pm$ 20.9	
Faktor VII (%) (50-129 %)	1	107.3 $\pm$ 23.4	<0.001*
	2	121.5 $\pm$ 22.2	
Faktor X (%) (77-131 %)	1	101.3 $\pm$ 17.6	0.009*
	2	106.7 $\pm$ 15.9	
SE (mm/h)	1	11.5 $\pm$ 11.0	0.112*
	2	13.5 $\pm$ 12.8	
CRP (mg/L) (0-5)	1	2.86 $\pm$ 5.32	>0.05
	2	2.35 $\pm$ 2.77	
Leukociti (10 ⁹ /L) (3.4-9.7)	1	7.10 $\pm$ 1.94	>0.05
	2	7.04 $\pm$ 1.65	

*Student t-test; **Mann Whitney U-test

Prema analizama prosečnih vrednosti parametara inflamacije i koagulacije testirano na celom uzorku prema polu posle studije (Tabela 2 i 3) pokazano je signifikantno smanjenje nivoa vWF kod ispitanika muškog pola ($t=3.488$, $df=34$, $P<0.005$) i ženskog pola ($t=3.601$, $df=24$, $P<0.001$) kao i signifikantno smanjenje nivoa trombinskog vremena kod ispitanika muškog pola ($t=4.303$, $df=34$, $P<0.001$) i ženskog pola ($t=3.401$, $df=24$, $P<0.005$). Pokazano je signifikantno povećanje nivoa faktora VII koagulacije posle studije u okviru referentnih vrednosti kod ispitanika muškog pola ($t=-4.354$, $df=34$, $P<0.001$) i ženskog pola ($t=-4.398$, $df=24$, $P<0.001$). Takođe je pokazano signifikantno povećanje nivoa faktora X koagulacije posle studije kod ispitanika ženskog pola u okviru referentnih vrednosti ($t=-2.685$, $df=24$, $P<0.05$).

Fibrinogen, protrombinsko vreme, D-dimer, F II, FV, Le i APTT nisu pokazali signifikantne promene za vreme evaluacionog perioda ($P>0.05$).

Prosečno smanjenje nivoa vWF kod ispitanika muškog pola posle studije iznosi 10.32 sa 95 % intervalom poverenja 3.488. Eta skor od 0.26 ukazuje na veliki efekat intervencije.

Prosečno smanjenje trajanja trombinskog vremena kod ispitanika muškog pola posle studije iznosi 0.828 sa 95 % intervalom poverenja 4.303. Eta skor od 0.35 pokazuje veliki efekat intervencije.

Prosečno povećanje nivoa FVII koagulacije kod ispitanika muškog pola iznosi -11.45 sa 95 % intervalom poverenja -4.364. Eta skor od 0.35 pokazuje veliki efekat intervencije.

Prosečno smanjenje nivoa vWF kod ispitanika ženskog pola iznosi 15.88 sa 95 % intervalom poverenja 3.601. Eta skor od 0.35 pokazuje veliki efekat intervencije.

Prosečno smanjenje nivoa trombinskog vremena kod ispitanika ženskog pola iznosi 0.92 sa 95 % intervalom poverenja 3.401. Eta skor od 0.32 pokazuje veliki efekat intervencije.

Prosečno povećanje nivoa FVII koagulacije kod ispitanika ženskog pola iznosi 17.924 sa 95 % intervalom poverenja -4.398. Eta skor od 0.44 pokazuje veliki efekat intervencije.

Prosečno povećanje nivoa FX koagulacije kod ispitanika ženskog pola iznosi je 6.74 sa 95 % intervalom poverenja 2.685. Eta skor od 0. 23 pokazuje veliki efekat intervencije.

Tabela 2 Posećan nivo parametara inflamacije i kogulacije testirano kod ispitanika muškog pola pre (1) i nakon studije (2)

Parametri	Vreme ispitivanja	MV±SD	P
vWF (%) (55-200%)	1	106.26±32.618	<0.001*
	2	95.94±32.685	
Trombinsko vr. (s) (11.0-17.8)	1	14.63±1.34	<0.001*
	2	13.84±1.07	
Fibrinogen (g/L) (2.0-4.8)	1	4.65±1.09	>0.05
	2	4.75±1.06	
Protrombinsko vr. (s) (11.8-15.1)	1	13.86± .99	>0.05
	2	13.69± .95	
D-dimer (ng/mL) (255)	1	206.52±141.47	>0.05
	2	206.58±137.85	
Faktor II (%) (50-150%)	1	130.20±136.32	>0.05
	2	134.02±119.07	
Faktor V (%) (62-139%)	1	112.76±19.03	>0.05
	2	113.88±20.37	
Faktor VII (%) (50-129%)	1	102.60±22.84	<0.001*
	2	114.05±19.01	
Faktor X (%) (77-131%)	1	97.71±19.70	>0.05
	2	102.21±16.58	
CRP (mg/L) (0-5)	1	1.80±2.55	>0.05
	2	2.20±3.25	
APTT (s) (24.3-35.0)	1	26.50±2.19	>0.05
	2	26.34±2.35	
Leukociti (10 ⁹ /L) (3.4-9.7)	1	6.85±2.14	>0.05
	2	7.13±1.79	
SE (mm/h)	1	9.31± 12.84	>0.05
	2	9.89 ±12.86	

*Signifikatna korelacija pri P<0.05

Tabela 3 Posećan nivo parametara inflamacije i kogulacije testirano kod ispitanika ženskog pola pre (1) i nakon studije (2)

Parametri	Vreme ispitivanja	MV±SD	P
vWF (%) (55-200%)	1	124.28 ±24.62	<0.001*
	2	108.40±23.65	
Trombinsko vr. (s) (11.0-17.8)	1	14.94±1.32	<0.005*
	2	14.02±1.05	
Fibrinogen (g/L) (2.0-4.8)	1	5.21±1.20	>0.05
	2	5.27±0.88	
Protrombinsko vr. (s) (11.8-15.1)	1	13.56±0.72	>0.05
	2	13.64±0.74	
D-dimer (ng/L) (255)	1	208.16±55.30	>0.05
	2	211.64±94.86	
Faktor II (%) (50-150%)	1	118.71±29.88	>0.05
	2	121.80±15.79	
Faktor V (%) (62-139%)	1	118.69±21.95	>0.05
	2	125.15±20.12	
Factor VII (%) (50-129%)	1	113.87±23.10	<0.001*
	2	131.80±22.63	
Faktor X (%) (77-131%)	1	106.34±12.74	<0.05*
	2	113.08±12.59	
CRP (mg/L) (0-5)	1	2.55±2.57	>0.05
	2	2.49±2.04	
APTT (s) (24.3-35.0)	1	25.62 ±2.55	>0.05
	2	25.48±2.49	
Leukociti (10 ⁹ /L) (3.4-9.7)	1	7.44±1.60	>0.05
	2	6.91±1.45	
SE (mm/h)	1	14.56 6.94	>0.05
	2	18.52 10.98	

*Signifikantna korelacija pri P<0.05

Prema analizi bazalnih vrednosti evaluisanih parametara prema polu pre sprovođenja studije (Tabela 4) pokazana je signifikatna razlika u vrednosti vWF između ispitanika muškog pola(106.25±32.61)(t=-1.38,df=19) i ispitanika ženskog pola(124.28±24.62)(t=-1.396, df =18.77) (P<0.05) sa naznakom da su sve vrednosti u referentnim vrednostima. Pokazana je statistički značajno veća sedimentacija kod ispitanika ženskog pola (P< 0.05). Ostali parametri (Trombinsko vreme, Fibrinogen, Protrombinsko vreme, D-dimer, F II, FV, FVII, F X, Le, CRP, APTT) nisu pokazali signifikatnu razliku (P>0.05)

Tabela 4 Prosečan nivo parametara inflamacije i kogulacije testirano prema polu (ispitanici muškog pola =1, ispitanici ženskog pola =2) pre studije

Parametri	Pol	MV±SD	P
vWF (%) (55-200%)	1	106.26±32.61	<0.05*
	2	124.28±24.62	
Trombinsko vreme (s) (11.0-17.8)	1	14.63 ± 1.34	>0.05
	2	14.94 ±1.32	
Fibrinogen (g/L) (2.0-4.8)	1	4.65±1.09	>0.05
	2	5.21±1.20	
Protrombinsko vreme (s) (11.8-15.1)	1	13.86±0.99	>0.05
	2	13.56±0.72	
D-dimer (ng/L) (255)	1	206.52±141.47	>0.05
	2	208.16±55.30	
Faktor II (%) (50-150%)	1	130.20±136.32	>0.05
	2	118.71±29.88	
Faktor V (%) (62-139%)	1	112.76±19.03	>0.05
	2	118.69±21.95	
Faktor VII (%) (50-129%)	1	102.60±22.84	>0.05
	2	113.87±23.10	
Faktor X (%) (77-131%)	1	97.71±19.70	>0.05
	2	106.34±12.74	
CRP (mg/L) (0-5)	1	1.80±2.55	>0.05
	2	2.55±2.57	
APTT (s) (24.3-35.0)	1	26.50 ±2.19	>0.05
	2	25.63 ±2.55	
Leukociti (10 ⁹ /L) (3.4-9.7)	1	6.85±2.14	>0.05
	2	7.44±1.60	
SE (mm/h)	1	11.50±11.02	<0.05
	2	13.48± 12.76	

* Signifikantna korelacija pri P<0.05

Prema analizama prosečnih vrednosti evaluisanih parametara inflamacije i koagulacije sa razlikama prema polu (Tabela 5) pokazana je signifikantna razlika u nivou fibrinogena između ispitanika muškog pola (4.75±1.06)(t=-2.02,df=58) i ispitanika ženskog pola (5.27±0.88)(t=-2.08,df=56.57)(P<0.05), FV koagulacije između ispitanika muškog pola (113.88±20.37)(t=-2.12,df=58) i ispitanika ženskog pola (131.80±22.63)(t=-2.13,df=52.24) (P<0,05), FVII koagulacije između ispitanika muškog (114.05±19.01) (t=-3.291,df=58) i ispitanika ženskog pola (131.80±22.63)(t=-3.196, df=46.04)(P<0.005) kao i FX koagulacije između ispitanika muškog pola (102.21±16.58) (t=-2.75, df= 58)(P<0,01) i ispitanika ženskog pola (113.08±12.59) (t=-2.88, df= 57.76)(P<0.01) sa napomenom da su vrednosti u okviru referentnih vrednosti.

Tabela 5 Prosečan nivo parametara inflamacije i koagulacije testirano prema polu (ispitanici muškog pola =1, ispitanici ženskog pola = 2) posle studije

Parametri	Pol	MV±SD	P
vWF (%) (55-200%)	1	95.94±32.685	>0.05
	2	108.40±23.656	
Trombinsko vreme (s) (11.0-17.8)	1	13.84±1.07	>0.05
	2	14.02±1.05	
Fibrinogen (g/L) (2.0-4.8)	1	4.75±1.06	<0.05 *
	2	5.27±0.88	
Protrombinsko vreme (s) (11.8-15.1)	1	13.69±0.95	>0.05
	2	13.64±0.74	
D-dimer (ng/L) (255)	1	211.42 138.79	>0.05
	2	211.64±94.86	
Faktor II (%) (50-150%)	1	134.02±119.07	>0.05
	2	121.80±15.79	
Faktor V (%) (62-139%)	1	113.88±20.37	<0.05*
	2	125.15±20.12	
Faktor VII (%) (50-129%)	1	114.05±19.01	<0.005*
	2	131.80±22.63	
Faktor X (%) (77-131%)	1	102.21±16.58	<0.01 *
	2	113.08±12.59	
CRP (mg/L) (0-5)	1	2.20±3.25	>0.05
	2	2.55±1.97	
APTT (s) (24,3-35.0)	1	26.34±2.35	>0.05
	2	25.48±2.49	
Leukociti (10 ⁹ /L) (3,4-9,7)	1	7.13±1.79	>0.05
	2	6.91±1.45	
SE (mm/h)	1	9.89± 12.86	>0.05
	2	18.52± 10.98	

* Signifikantna korelacija pri P<0.05

4.2 Statističke analize korelacija između parametara inflamacije i koagulacije testirano prema polu

Prema analizama korelacije između bazalnih parametara inflamacije i koagulacije kod ispitanika muškog pola (Tabela 6) pokazana je veoma jaka pozitivna korelacija između D-dimera i FII koagulacije ($t=0.85$, $P<0.01$). Takođe je pokazana jaka pozitivna korelacija između CRP i FII koagulacije ($t=0.78$, $P<0.01$), D-dimera i fibrinogena ($t=0.67$, $P<0.01$), fibrinogena i FII koagulacije ($t=0.64$, $P<0.01$). Postoji slaba korelacija između CRP i FV koagulacije ($r=0.366$, $P<0.05$), CRP i F VII koagulacije ($r=0.373$, $P<0.05$), CRP i Le ($r=0.355$, $P<0.05$) kao i između FVII koagulacije i D-dimera

($r=0.37$, $P<0.05$). Pokazana je signifikantna umerena korelacija između CRP i fibrinogena ($r=0.49$, $P<0.05$), CRP i FX koagulacije ($r=0.40$, $P<0.05$) i između fibrinogena i FV koagulacije ($r=0.47$, $P<0.01$).

Tabela 6 Korelacije između parametara inflamacije i koagulacije testirano kod ispitanika muškog pola pre studije

Korelacioni matriks	CRP		D-dimer		Fibrinogen		vWF	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Fibrinogen	.492*	<0,05	.673**	<0.01	1		-.044	>0.05
Faktor II	.728**	<0.01	.851**	<0.01	.637**	<0.01	-.211	>0.05
Faktor V	.366**	<0.05	.327	>0.05	.467**	<0.01	-.185	>0.05
Faktor VII	.373*	<0.05	.367*	<0.05	.174	>0.05	-.021	>0.05
Faktor X	.400*	<0.05	.232	>0.05	.152	>0.05	.093	>0.05
vWF	-.144	>0.05	-.220	>0.05	-.044	>0.05	1	
APTT	.118	>0.05	.043	>0.05	.182	>0.05	-.007	>0.05
Trombinskovr.	-.070	>0.05	-.130	>0.05	-.542**	<0.01	.022	>0.05
Protrombin.vr.	-.165	>0.05	-.242	>0.05	-.385	>0.05	-.012	>0.05
Leukociti	.355*	<0.05	.203	>0.05	.298	>0.05	-.292	>0.05
CRP	1		.633**	<0.01	.492*	>0.05	-.144	>0.05
D-dimer	.633**	<0.01	1		.673**	<0.01	-.220	>0.05

** Korelacija je signifikantna pri $P<0.01$

* Korelacija je signifikantna pri $P<0.05$

Prema analizama korelacija između bazalnih parametara inflamacije i koagulacije kod ispitanika ženskog pola pre studije (Tabela 7) pokazana je signifikantna umereno jaka korelacija između CRP i fibrinogena ($r=0.52$, $P<0.05$) kao i između fibrinogena i F II koagulacije ($r=0.52$, $P<0.01$).

Tabela 7 Korelacije između parametara inflamacije i koagulacije kod ispitanika ženskog pola pre studije

Korelacioni matriks	CRP		D-dimer		Fibrinogen		vWF	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Fibrinogen	.516*	<0.01	-.172	>0.05	1		-.224	>0.05
Faktor II	.069	>0.05	-.294	>0.05	.518**	<0.01	-.206	>0.05
Faktor V	.025	>0.05	-.083	>0.05	.158	>0.05	.370*	<0.05
Faktor VII	.021	>0.05	.140	>0.05	.174	>0.05	.383*	<0.05
Faktor X	.050	>0.05	-.092	>0.05	.052	>0.05	.384*	<0.05
vWF	.100	>0.05	.127	>0.05	-.224	>0.05	1	
APTT	-.213	>0.05	-.238	>0.05	-.214	>0.05	-.139	>0.05
Trombin. vr.	-.435*	<0.05	-.065	>0.05	-.752**	<0.01	.107	>0.05
Prombin.vr.	-.318	>0.05	-.141	>0.05	-.074	>0.05	-.297	>0.05
Leukociti	-.045	>0.05	.128	>0.05	.308*	<0.05	-.286	>0.05
CRP	1		-.372	>0.05	.516*	<0.05	.100	>0.05
D-dimer	-.372	>0.05	1		-.172	>0.05	.127	>0.05

** Korelacija je signifikantna pri $P < 0.01$

* Korelacija je signifikantna pri $P < 0.05$

Prema analizi korelacija između parametara inflamacije i koagulacije kod ispitanika muškog pola posle studije (Tabela 8) pokazana je jaka pozitivna korelacija između D-dimera i fibrinogena ($r = 0.72$, $P < 0.01$), D-dimera i F II koagulacije ($r = 0.76$, $P < 0.01$) kao i između fibrinogena i FII koagulacije ($r = 0.61$, $P < 0.05$).

Tabela 8 Korelacije između parametara inflamacije i koagulacije testirano kod ispitanika muškog pola posle studije

Korelacioni matriks	CRP		D-dimer		Fibrinogen		vWF	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Fibrinogen	.449**	<0.01	.722**	<0.01	1		-.039	>0.05
Faktor II	.501**	<0.01	.759**	<0.01	.607**	<0.01	-.114	>0.05
Faktor V	.297	>0.05	.389*	<0.05	.348*	<0.05	-.052	>0.05
Faktor VII	.351*	<0.05	.296	>0.05	.232	>0.05	-.144	>0.05
Faktor X	.267	>0.05	.430**	<0.01	.336*	<0.05	-.170	>0.05
vWF	-.101	>0.05	.055	>0.05	-.039	>0.05	1	
APTT	.220	>0.05	-.120	>0.05	.198	>0.05	-.146	>0.05
Trombinsko vr.	-.083	>0.05	-.034	>0.05	-.340	>0.05	-.033	>0.05
Protrombin.vr.	-.195	>0.05	-.174	>0.05	-.262	>0.05	-.296	>0.05
Leukociti	.252	>0.05	.363*	<0.05	.523**	<0.01	.236	>0.05
CRP	1		.378*	<0.05	.449*	<0.05	-.101	>0.05
D-dimer	.378*	<0.05	1		.722**	<0.01	-.041	>0.05

** Korelacija je signifikantna pri $P < 0.0$ * Korelacija je signifikantna pri $P < 0.05$

Tabela 9 Korelacija između parametara inflamacije i koagulacije testirano kod ispitanika ženskog pola posle studije

Korelacioni matriks	CRP		D-dimer		Fibrinogen		vWF	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Fibrinogen	.059	>0.05	.006	>0.05	1		-.115	>0.05
Faktor II	-.068	>0.05	-.413*	<0.05	.432*	<0.05	-.171	>0.05
Faktor V	-.123	>0.05	-.224	>0.05	.031	>0.05	-.042	>0.05
Faktor VII	.011	>0.05	-.116	>0.05	-.136	>0.05	.105	>0.05
Faktor X	-.053	>0.05	-.126	>0.05	.082	>0.05	-.138	>0.05
vWF	.059	>0.05	-.018	>0.05	.102	>0.05	1	
APTT	-.086	>0.05	.272	>0.05	.031	>0.05	-.173	>0.05
Trombinsko vr.	-.010	>0.05	.104	>0.05	-.144	>0.05	-.108	>0.05
Protrombin.vr.	-.208	>0.05	.400	>0.05	.109	>0.05	-.308	>0.05
Leukociti	-.327	>0.05	.058	>0.05	.180	>0.05	.013	>0.05
CRP	1		-.465*	<0.05	.059	>0.05	.059	>0.05
D-dimer	-.465*	<0.05	1		.006	>0.05	-.018	>0.05

** Korelacija je signifikantna pri $P < 0.01$

* Korelacija je signifikantna pri $P < 0.05$

Analizom međusobnih korelacija između D-dimera, vWF, CRP i SE testirano na celom uzorku pre i posle studije, pokazane su umereno jake pozitivne korelacije između D-dimera i SE pre studije ($r=0.36$, $P=0.005$) i posle studije ($r=0.42$, $P=0.001$), kao i između CRP i SE pre studije ($r=0.28$, $P=0.031$) i posle studije ($r=0.36$, $P=0.005$).

Prema analizi korelacija između parametara inflamacije i koagulacije kod ispitanika ženskog pola posle studije (Tabela 9) pokazana je negativna korelacija između D-dimera i CRP ($r=-0.46$, $P<0.05$) kao i pozitivna korelacija između fibrinogena i FII koagulacije ($r=0.432$, $P<0.05$).

4.3 Statističke vrednosti parametara testa opterećenja

Tabela 10 Prosečan nivo vrednosti metaboličkog ekvivalenta (MET), Duke Tredmil Skora (DTS), subjektivne procene zamora (RPE), verovatnoće nastanka koronarne bolesti (p CHD), verovatnoće nastanka teške koronarne bolesti (s CHD), petogodišnjeg mortaliteta (5-god.mortalitet), srčane frekvence u miru (SF u miru) i vremena povratka srčane frekvence na vrednost u mirovanju (heart rate recovery, HRR) testirano na celom uzorku pre (1) i posle studije (2)

Parametri	Vreme ispitivanja	MV $\pm$ SD	P *
MET	1	7.7 $\pm$ 2.1	<0.001
	2	9.2 $\pm$ 1.6	
DTS	1	4.7 $\pm$ 5.5	0.099
	2	5.6 $\pm$ 5.0	
RPE	1	13.3 $\pm$ 1.7	<0.001
	2	9.4 $\pm$ 1.8	
pCHD (%)	1	28.6 $\pm$ 12.1	0.038
	2	26.1 $\pm$ 10.6	
sCHD (%)	1	22.0 $\pm$ 8.8	0.061
	2	20.4 $\pm$ 7.7	
5-god.mortalitet (%)	1	17.7 $\pm$ 4.2	0.033
	2	16.7 $\pm$ 3.4	
SF u miru (min)	1	96.65 $\pm$ 12.40	<0.001
	2	91.72 $\pm$ 16.35	
HRR (min)	1	1.48 $\pm$ 0.50	<0.001
	2	1.05 $\pm$ 0.22	

*Student t test

Postoji signifikantna razlika u prosečnim vrednostima MET ($t=-5.956$; $P<0.001$), RPE ($t=17.806$; $P<0.001$), p CHD ($t=2.121$, $P=0.038$), verovatnoće nastanka petogodišnjeg mortaliteta ($t=2.181$, $P=0.033$), SF u miru ($t=2.30$, $P<0.001$) i HRR ($t=6.71$, $P<0.001$) pre i posle studije. (Tabela 10)

4.4 Statističke vrednosti biohemijskih i parametara metaboličkog sindroma

Tabela 11 Prosečne vrednosti biohemijskih parametara testirano na celom uzorku pre (1) i posle studije (2)

Parametri	Vreme ispitivanja	MV±SD	P
Glikemija (mmol/L) (4.1-5.9)	1	7.84±1.6	<0.001
	2	7.02±1.7	
HbA1c (%) (6-8)	1	7.01 ± 1.58	<0.001
	2	7.33 ± 1.66	
TRI (mmol/L) (< 1.90)	1	1.95 ± 0.78	<0.05
	2	2.23 ±1.14	
SKP (mmHg)	1	129.67± 15.37	<0.001
	2	122.03 ± 14.77	
DKP (mmHg)	1	85.08 ± 9.45	<0.001
	2	79.28 ±9.62	
HOL (mmol/L) (5.18-6.19)	1	5.61 ± 0.93	<0.05
	2	5.91 ± 0.97	
HDL (mmol/L) (> 1.6)	1	1.29 ± 0.29	<0.001
	2	1.17 ± 0.26	
LDL (mmol/L) (1.53-4.14)	1	3.45 ± 0.90	<0.05
	2	3.70± 0.83	
Telesna težina (kg)	1	87.38± 13.49	>0.05
	2	87.20 ± 13.56	
Obim struka (cm)	1	100.38 ± 9.71	<0.01
	2	100.12 ± 9.74	
Obim kuka (cm)	1	109.32 ± 7.23	<0.01
	2	109.13 ± 7.13	
BMI	1	28.75 ± 4.36	>0.05
	2	28.68 ± 4.40	
Urea (mmol/L) (3.20-8.20)	1	5.78 ± 1.39	<0.01
	2	6.26 ± 1.51	
Kreatinin (umol/L) (53.0-97.0)	1	79.30 ± 13.54	>0.05
	2	77.73 ± 13.26	
Acidi urici (umol/L) (184.0-464.0)	1	299.75 ±71.48	<0.05
	2	315.17 ±80.34	
Eritrociti (10 ¹² /L) (3.4-9.7)	1	4.68 ± 0.41	>0.05
	2	4.73 ± 0.43	
Trombociti (10 ⁹ /L) (158-424)	1	271.42 ±67.46	<0.05
	2	258.82 ±57.57	
Hemoglobin (g/L) (119-175)	1	132.87 ± 11.28	<0.001
	2	139.63 ± 12.63	
Hematokrit (%) (35.0-53.0)	1	43.49 ± 3.31	>0.05
	2	43.81 ± 3.63	
Neutrofili (%) (30.0-70.0)	1	60.7 8.4±8.4	<0.05
	2	57.8 6.8±6.8	

*Signifikatna korelacija pri P<0.05

Postoji signifikantna razlika u prosečnim vrednostima nivoa glikemije ($t=3.360$; $P=0.001$), SKP ($t=3.595$; $P=0.001$), DKP ($t=4.16$, $P<0.001$), HDL ($t=4.84$, $P<0.001$), obima struka ($t=0.167$; $P=0.867$), trombocita ($t=2.07$, $P<0.05$), neutrofila ($P<0.05$) nakon studije u smislu smanjenja vrednosti kao i signifikantna razlika u prosečnim vrednostima triglicerida ($t=-2.06$, $P<0.05$) iznad referentne vrednosti, holesterola ($t=-2.42$, $P<0.05$) u vidu granične vrednosti, dok su vrednosti LDL ($t=-2.37$, $P<0.05$), uree ($T=-2.80$, $P<0.01$) i acidi urici ($t=-2.64$, $P<0.05$) povećane nakon studije u okviru referentnih vrednosti. (Tabela 11)

Analizom vrednosti parametara metaboličkog sindroma i biohemijskih parametara testirano prema polu testirano bazalno, pre studije, pokazana je statistički značajna razlika u vrednostima HOL u okviru graničnih vrednosti ($P<0.01$) i HDL u okviru graničnih vrednosti ($P<0.01$), LDL u okviru referentnih vrednosti ($P<0.01$). (Tabela 12)

Tabela 12 Prosečne vrednosti parametara metaboličkog sindroma i biohemijskih parametara testirano prema polu (ispitanici muškog pola =1, ispitanici ženskog pola =2) pre studije

Parametri	Pol	MV±SD	P
Glikemija (mmol/L) (4.1-5.9)	1	7.72 ±1.60	>0.05
	2	7.74 ± 1.58	
HbA1c (%) (6-8)	1	7.06 ±0.75	>0.05
	2	6.72 ±0.66	
TRI (mmol/L) (< 1.90)	1	1.64 ±0.48	>0.05
	2	1.60± 0.50	
SKP (mmHg)	1	131.1±4 16.80	>0.05
	2	127.60± 13.15	
DKP (mmHg)	1	86.57 ± 10.34	>0.05
	2	83.00 ± 7.77	
HOL (mmol/L) (5.18-6.19)	1	5.60± 0.81	<0.01
	2	5.61 ± 1.09	
HDL (mmol/L) (> 1.6)	1	1.18 ±0.21	<0.01
	2	1.46 ±0.41	
LDL (mmol/L) (1.53-4.14)	1	3.48 ±0.76	<0.01
	2	3.42 ±0.08	
BMI	1	28.36± 3.21	>0.05
	2	29.31±5.63	
Telesna težina (kg)	1	87.4 ±13.5	>0.05
	2	87.2 ±13.6	
Urea (mmol/L) (3.20-8.20)	1	5.88± 1.30	>0.05
	2	5.65 ±1.53	
Kreatinin (umol/L) (53.0-97.0)	1	85.24± 10.33	>0.05
	2	70.98 ±13.26	
Acidi urici (mmol/L) (184.0-464.0)	1	314.97 ±73.29	>0.05
	2	278.44± 64.34	
Eritrociti (10 ¹² /L) (3.4-9.7)	1	4.79 ±0.39	>0.05
	2	4.52± 0.39	
Trombociti (10 ⁹ /L) (158-424)	1	251.80 ±65.07	>0.05
	2	298.88 ±61.98	
Hemoglobin (g/L) (119-175)	1	136.80 ±9.50	>0.05
	2	127.36± 11.45	
Hematokrit (%) (35.0-53.0)	1	44.57 ±2.91	>0.05
	2	41.99 ±3.30	

*Signifikatna korelacija pri P<0.05

Analizom vrednosti parametara metaboličkog sindroma i biohemijskih parametara testirano prema polu testirano nakon studije, pokazana je statistički značajna razlika u vrednostima TRI (P<0.05) i HDL (P< 0.001). (Tabela 13)

Tabela 13 Prosečne vrednosti parametara metaboličkog sindroma i biohemijskih parametara testirano prema polu (ispitanici muškog pola =1, ispitanici ženskog pola =2) posle studije

Parametri	Pol	MV±SD	P
Glikemija (mmol/L) (4.1-5.9)	1	7.30± 1.50	>0.05
	2	6.63± 1.61	
HbA1c (%) (6-8)	1	7.31± 0.96	>0.05
	2	7.37± 0.74	
TRI (mmol/L) (< 1.90)	1	2.51± 1.31	<0.05
	2	1.83 ±0.70	
SKP (mmHg)	1	121.9±114.05	>0.05
	2	122.20 ± 16.01	
DKP (mmHg)	1	79.77 9.42	>0.05
	2	78.60 10.05	
HOL (mmol/L) (5.18-6.19)	1	6.02 ±1.04	>0.05
	2	5.75 ±0.87	
HDL (mmol/L) (> 1.6)	1	1.08 ±0.21	<0.001
	2	1.32 ±0.29	
LDL (mmol/L) (1.53-4.14)	1	3.79 ±0.87	>0.05
	2	3.58± 0.75	
Obim struka (cm)	1	101.60± 7.27	>0.05
	2	98.04 ±12.29	
Obim kuka (cm)	1	108.91± 4.96	>0.05
	2	109.44 ±9.49	
BMI	1	28.29± 3.32	>0.05
	2	29.22±5.63	
Urea (mmol/L) (3.20-8.20)	1	6.70±1.52	>0.05
	2	5.65±1.29	
Kreatinin (umol/L) (53.0-97.0)	1	84.25± 11.61	>0.05
	2	68.62 ±9.6 8	
Acidi urici (umol/L) (184.0-464.0)	1	326.54 79.91	>0.05
	2	299.24 79.80	
Eritrociti (10 ¹² /L) (3.4-9.7)	1	4.92 ±0.41	>0.05
	2	4.46 ±0.30	
Trombociti (10 ⁹ /L) (158-424)	1	245.94 ±49.81	>0.05
	2	276.84± 83.67	
Hemoglobin (g/L) (119-175)	1	146.23± 10.47	>0.05
	2	130.40± 9.20	
Hematokrit (%) (35.0-53.0)	1	45.61± 2.99	>0.05
	2	41.29 ±2.90	

*Signifikatna korelacija pri P<0.05

4.5 Korelacije između parametara testa opeterećenja, metaboličkog sindroma, inflamacije i koagulacije

Između metaboličkog ekvivalenta (MET) i Duke Tredmil Skora (DTS) testirano na celom uzorku postoji signifikantna pozitivna korelacija kako pre studije ($r=0.53$; $P<0.001$) tako i posle studije ($r=0.441$; $P<0.001$).

Pokazana je negativna korelacija između metaboličkog ekvivalenta (MET) i subjektive procene zamora merene pomoću Skale Subjektivne Procene Zamora (Rating of Perceived Exertion skale, RPE) pre ($P<0.001$) i nakon ($P<0.001$) studije, između metaboličkog ekvivalenta (MET) i verovatnoće nastanka koronarne bolesti (p CHD) pre ($P<0.001$) i posle studije ($P<0.001$), metaboličkog ekvivalenta (MET) i verovatnoće nastanka teške koronarne bolesti (s CHD) pre ($P<0.001$) i posle studije ($P<0.001$) kao i metaboličkog ekvivalenta (MET) i verovatnoće petogodišnjeg mortaliteta pre ($P<0.001$) i posle studije ($P<0.001$). (Tabela 14)

Tabela 14 Korelacije između i metaboličkog ekvivalenta (MET) i Duke Treadmil Skora (DTS), subjektivne procene zamora (RPE), verovatnoće nastanka koronarne bolesti (pCHD, sCHD), petogodišnjeg mortaliteta (5. god. mort.), body mass index-a (BMI) i parametara metaboličkog sindroma (glikemija, trigliceridi, sistolni krvni pritisak, dijastolni krvni pritisak, obim struka) testirano na celom uzorku pre (1) i posle studije (2)

Korelacioni Matriks	MET 1		MET 2	
	R	P *	R	P *
DTS	0,53	<0,001	0,44	<0,001
RPE	-0,75	<0,001	-0,43	<0,001
pCHD (%)	-0,53	<0,001	-0,33	<0,001
sCHD	-0,53	<0,001	-0,33	<0,001
5. god. mort. (%)	-0,54	<0,001	-0,36	<0,001
Glikemija (mmol/L)	-0,02	0,900	-0,12	0,370

TRI (mmol/L)	0,33	0,803	0,27	0,057
SKP (mm Hg)	-0,12	0,359	-0,41	0,001
DKP (mm Hg)	-0,04	0,790	-0,24	0,070
BMI	-0,09	0,480	-0,13	0,310
Obim struka (cm)	0,07	0,590	0,01	0,100

*Pearsons test

Analizom korelacija između metaboličkog ekvivalenta (MET) i parametara koagulacije i inflamacije testirano na celom uzorku pre i posle studije pokazane su negativne korelacije između MET i FVII koagulacije kako bazalno ($r=-0.28$, $P = 0.029$) tako i nakon studije ($r=-0.26$, $P < 0.042$). (Tabela 15) Analizom korelacionog matriksa vrednosti fibrinogena, holesterola, triglicerida, glikemije i srčane frekvence u miru i sistolnog krvnog pritiska testirano na celom uzorku pre studije, pokazana je negativna korelacija blizu značajne između fibrinogena i glikemije ($r=-0.24$, $P=0.057$).

Tabela 15 Korelacije između metaboličkog ekvivalenta (MET) i parametara koagulacije (FII, FV, FVII, FX, vWF) i inflamacije (CRP, fibrinogen) testirano na celom uzorku pre (1) i posle studije (2)

Korelacioni Matriks	MET 1		MET 2	
	Koeficijent korelacije	P *	Koeficijent korelacije	P *
FII	0.01	0.989	0.03	0.801
FV	-0.16	0.213	-0.06	0.667
FVII	-0.28	0.029	-0.26	0.042
FX	-0.25	0.059	-0.24	0.069
vWF	-0.07	0.605	0.01	0.996
CRP	0.09	0.496	0.07	0.578
Fibrinogen	-0.03	0.815	-0.17	0.183

Tabela 16 – Korelacioni matriks vrednosti fibrinogena, holesterola, triglicerida, glikemije i srčane frekvence u miru (HR mir) i sistolnog krvnog pritiska (SKP) testirano na celom uzorku pre studije

Parametri	Fibrinogen	Holesterol	Trigliceridi	Glikemija	HR mir
Holesterol	r=0,055 p=0,677				
Trigliceridi	rs=-0,084 p=0,526	rs=0,363 p=0,004			
Glikemija	r=-0,247 p=0,057	r=0,113 p=0,388	rs=0,084 p=0,521		
HR mir	r=0,230 p=0,077	r=0,214 p=0,100	rs=-0,015 p=0,907	r=-0,033 p=0,801	
SKP	r=-0,048 p=0,718	r=0,016 p=0,904	rs=-0,157 p=0,230	r=0,240 p=0,065	r=0,015 p=0,910

Tabela 17 Linearna regresija sa kardiovaskularnim kapacitetom u MET-ima nakon studije kao zavisnom varijablom testirano na celom uzorku pre studije

Nezavisna varijabla	B	Beta	P
Obim struka	<0,000	<0,000	0,997
Glikemija	-0,113	-0,117	0,374
HDL	-0,775	-0,130	0,322
SKP	-0,044	-0,402	0,001
DKP	-0,039	-0,236	0,069
Duke Tredmil Skor	0,122	0,378	0,003
Recovery time	0,016	0,016	0,903
Broj faktora rizika	-0,225	-0,186	0,156
Fibrinogen	-0,273	-0,174	0,183
Leukociti	-0,239	-0,246	0,058

U prostim linearnim regresionim modelima kao statistički značajni prediktori dobijene su varijable: Sistolni krvni pritisak (B=-0,044; beta=-0,402; p=0,001) pri čemu povećanje sistolnog krvnog pritiska dovodi do smanjenja vrednosti skora kardiovaskularnog kapaciteta; Duke Tredmil Skora (B=0,122; beta=0,378; p=0,003) pri

čemu veće vrednosti Duke Tredmil Skora dovode do većih vrednosti skora kardiovaskularnog kapaciteta.

Višestruka linearna regresija

Tabela 18 U multipli regresioni model su uključene varijable koje su u prostim linearnim regresionim modelima značajne na nivou od 0,1. Model sadrži 5 prediktora navedenih u koji su upoređeni na celom uzorku pre studije.

Nezavisna varijabla	B	Beta	P
SKP	-0,064	-0,586	0,003
DKP	0,042	0,250	0,183
Duke Tredmil Skor	0,107	0,330	0,003
Leukociti	-0,230	-0,237	0,030

Dobijen je statistički značajan multipli linearni regresioni model ($F=7,984$; $p<0,001$). Ovim modelom objašnjeno je 42,5 % ukupne varijanse ($R^2=0,425$). Statistički značajne su varijable: Sistolni krvni pritisak ($B=-0,064$; $\beta=-0,586$; $p=0,003$) pri čemu povećanje sistolnog krvnog pritiska dovodi do smanjenja vrednosti skora kardiovaskularnog kapaciteta; Duke Tredmil Skor ($B=0,107$; $\beta=0,330$; $p=0,003$) pri čemu veće vrednosti Duke Tredmil Skora dovode do većih vrednosti skora kardiovaskularnog kapaciteta; Leukociti ($B=-0,230$; $\beta=-0,237$; $p=0,030$) pri čemu povećanje broja leukocita dovodi do smanjenja vrednosti skora kardiovaskularnog kapaciteta.

Tabela 19 Korelacija vrednosti CRP sa BMI i parametrima metaboličkog sidroma testirano na celom uzorku pre (1) i posle studije (2)

Parametri	CRP 1		CRP 2	
	Koeficijent korelacije	P *	Koeficijent korelacije	P *
BMI	-0.70	0.44	0.36	0.01
Glikemija	-0.08	0.55	-0.06	0.64
Obim struka	0.10	0.44	0.35	0.007
HDL	-0.31	0.10	-0.07	0.619
TRI	0.21	0.10	-0.06	0.64
SKP	0.16	0.20	0.12	0.36
DKP	0.22	0.09	0.21	0.11

Postoji osrednja statistički značajna korelacija između vrednosti CRP i BMI ($r_s=-0,36$ $P< 0.05$) kao i CRP i obima struka ($r_s=0,35$; $p<0.01$) bazalno. Između ostalih parametara i CRP ne postoje statistički značajne korelacije. (Tabela 19)

Tabela 20 Korelacija vrednosti fibrinogena sa parametrima metaboličkog sindroma testirano na celom uzorku pre (1) i posle studije (2)

Parametri	Fibrinogen 1		Fibrinogen 2	
	Koeficijent korelacije	P *	Koeficijent korelacije	P *
BMI	0.02	0.88	0.08	0.54
Glikemija	-0.04	0.73	-0.25	0.057
Obim struka	0.13	0.33	0.14	0.29
HDL	0.06	0.63	0.09	0.51
TRI	-0.02	0.85	0.01	0.99
SKP	0.12	0.38	-0.05	0.72
DKP	0.01	0.99	-0.07	0,61

Između vrednosti fibrinogena i ispitivanih varijabli navedenih u Tabeli 20 ne postoje statistički značajne korelacije, uz napomenu da je koeficijent korelacije veoma blizak značajnosti između vrednosti fibrinogena i glikemije ($p=0,057$).

4.6 Prosečne vrednosti parametara inflamacije i koagulacije u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

Prosečna vrednost leukocita kod ispitanika bez metaboličkog sindroma iznosi $6,4 \pm 1,8 \times 10^9$ a prosečna vrednost leukocita kod ispitanika sa metaboličkim sindromom iznosi $7,3 \pm 1,6 \times 10^9$. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima leukocita između ispitivanih grupa ($t=-1,769$; $p=0,082$). (Tabela 21)

Tabela 21 Prosečne vrednosti leukocita u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

Leukociti		Sd	Med	Min	Max
Bez metaboličkog Sindroma	6,4	1,8	6,3	4,2	10,4
Sa metaboličkim sindromom	7,3	1,6	6,7	4,4	10,3
Ukupno	7,0	1,7	6,7	4,2	10,4

Prosečna vrednost CRP kod ispitanika bez metaboličkog sindroma iznosi $2,4 \pm 2,3$ a prosečna vrednost CRP kod ispitanika sa metaboličkim sindromom iznosi $2,3 \pm 2,9$. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima CRP između ispitivanih grupa ($U=312,0$; $p=0,663$). (Tabela 22)

Tabela 22 Prosečne vrednosti CRP u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

CRP		Sd	Med	Min	Max
Bez metaboličkog Sindroma	2,4	2,3	1,6	0,2	7,1
Sa metaboličkim sindromom	2,3	2,9	1,2	0,0	13,6
Ukupno	2,4	2,8	1,2	0,0	13,6

Prosečna vrednost fibrinogena kod ispitanika bez metaboličkog sindroma iznosi $4,9 \pm 1,1$ a prosečna vrednost fibrinogena kod ispitanika sa metaboličkim sindromom iznosi $5,0 \pm 1,0$. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima fibrinogena između ispitivanih grupa ($t=-0,196$; $p=0,846$). (Tabela 23)

Tabela 23 Prosečne vrednosti fibrinogena u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

Fibrinogen		Sd	Med	Min	Max
Bez metaboličkog Sindroma	4,9	1,1	4,7	3,6	7,5
Sa metaboličkim sindromom	5,0	1,0	4,9	3,3	8,4
Ukupno	5,0	1,0	4,9	3,3	8,4

Prosečna vrednost protrombinskog vremena kod ispitanika bez metaboličkog sindroma iznosi $13,6 \pm 0,8$ a prosečna vrednost protrombinskog vremena kod ispitanika sa metaboličkim sindromom iznosi $13,7 \pm 1,0$. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima protrombinskog vremena između ispitivanih grupa ($t=-0,175$; $p=0,862$). (Tabela 24)

Tabela 24 Prosečne vrednosti protrombinskog vremena u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

Protrombinsko vreme		Sd	Med	Min	Max
Bez metaboličkog Sindroma	13,6	0,8	13,3	12,5	15,4
Sa metaboličkim sindromom	13,7	1,0	13,4	11,4	16,2
Ukupno	13,7	0,9	13,4	11,4	16,2

Prosečna vrednost APTT kod ispitanika bez metaboličkog sindroma iznosi $26,0 \pm 2,6$ a prosečna vrednost APTT kod ispitanika sa metaboličkim sindromom iznosi $25,9 \pm 2,3$. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima APTT između ispitivanih grupa ($t=0,105$; $p=0,916$). (Tabela 25)

Tabela 25 Prosečne vrednosti APTT u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

APTT		Sd	Med	Min	Max
Bez metaboličkog Sindroma	26,0	2,6	25,4	23,0	31,8
Sa metaboličkim sindromom	25,9	2,3	25,5	21,4	33,6
Ukupno	25,9	2,4	25,5	21,4	33,6

Prosečna vrednost trombinskog vremena kod ispitanika bez metaboličkog sindroma iznosi $14,0 \pm 1,0$ a prosečna vrednost trombinskog vremena kod ispitanika sa metaboličkim sindromom iznosi $14,0 \pm 1,0$. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima trombinskog vremena između ispitivanih grupa ($t=0,007$; $p=0,994$). (Tabela 26)

Tabela 26 Prosečne vrednosti trombinskog vremena u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

Trombinsko vreme		Sd	Med	Min	Max
Bez metaboličkog Sindroma	14,0	1,0	14,1	11,9	15,9
Sa metaboličkim sindromom	14,0	1,0	14,0	12,0	16,2
Ukupno	14,0	1,0	14,1	11,9	16,2

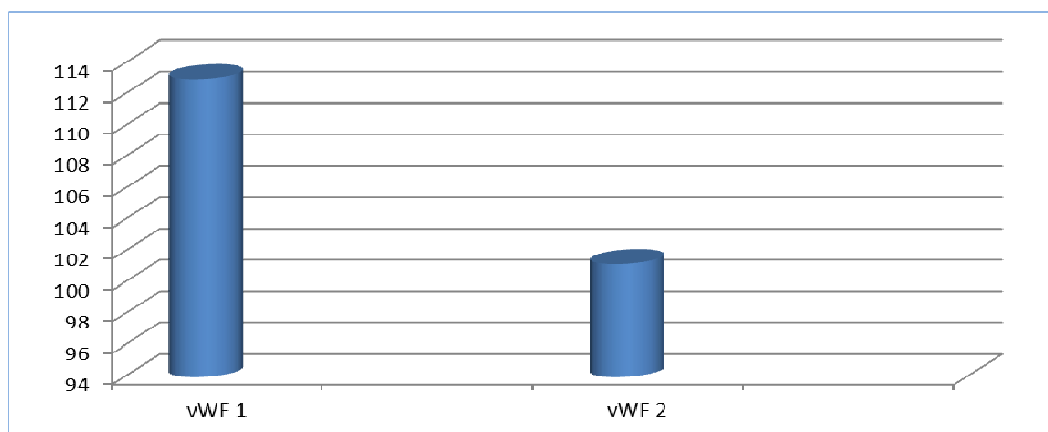
Prosečna vrednost D-dimera kod ispitanika bez metaboličkog sindroma iznosi $176,5 \pm 62,2$ a prosečna vrednost D-dimera kod ispitanika sa metaboličkim sindromom iznosi $223,2 \pm 134,2$. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima D-dimera između ispitivanih grupa ($U=253,0$; $p=0,149$). (Tabela 27)

Tabela 27 Prosečne vrednosti D-dimera u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

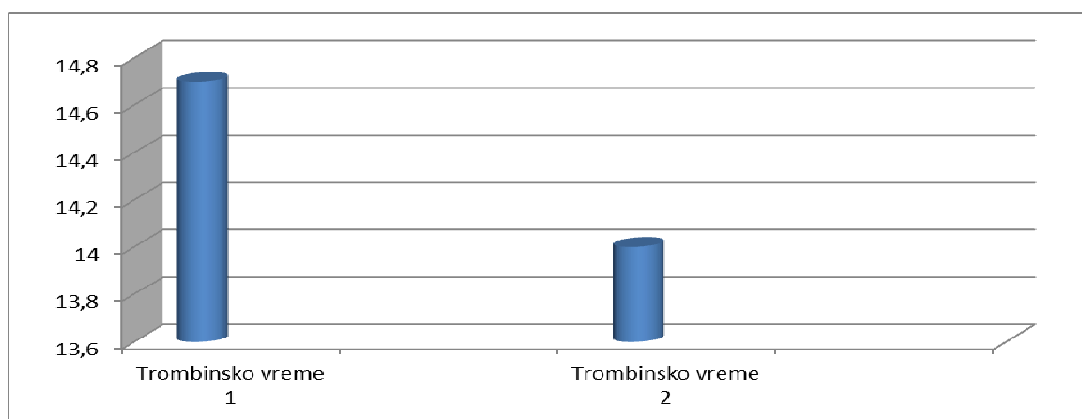
D-dimer		Sd	med	Min	Max
Bez metaboličkog Sindroma	176,5	62,2	165,0	124,0	374,0
Sa metaboličkim sindromom	223,2	134,2	172,0	127,0	810,0

Ukupno	211,5	121,5	168,0	124,0	810,0
--------	-------	-------	-------	-------	-------

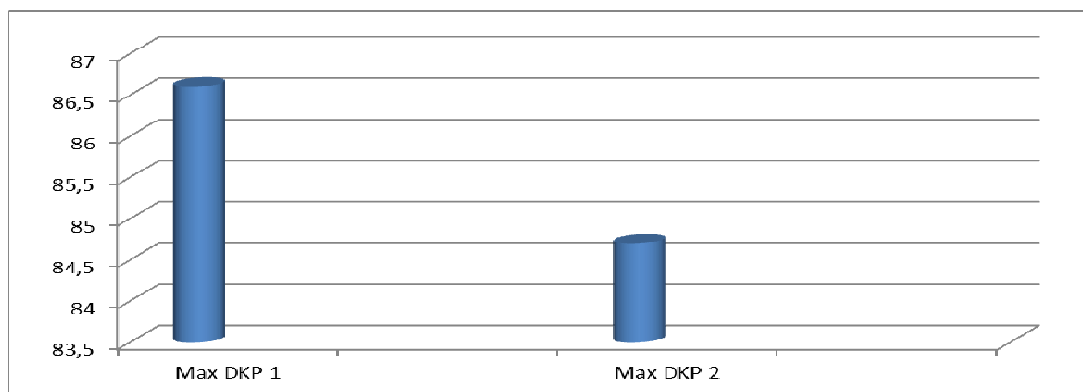
4.7 Grafički prikaz rezultata



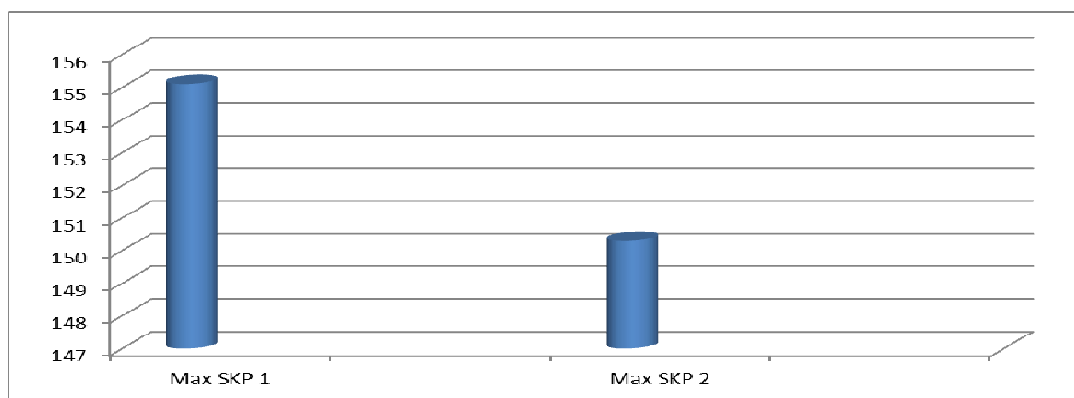
Grafikon 1 Prosečne vrednosti vWF testirano na celom uzorku testirano pre (vWF 1) i posle studije (vWF 2)



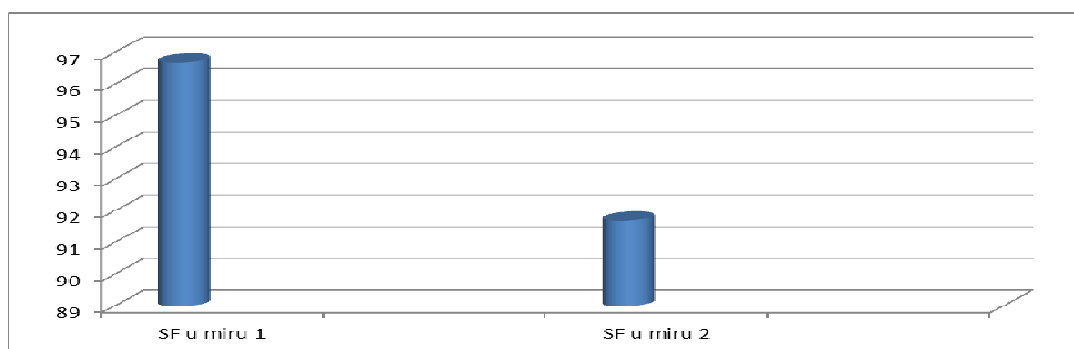
Grafikon 2 Prosečne vrednosti trombinskog vremena testirano na celom uzorku pre (Trombinsko vreme 1) i posle studije (Trombinsko vreme 2)



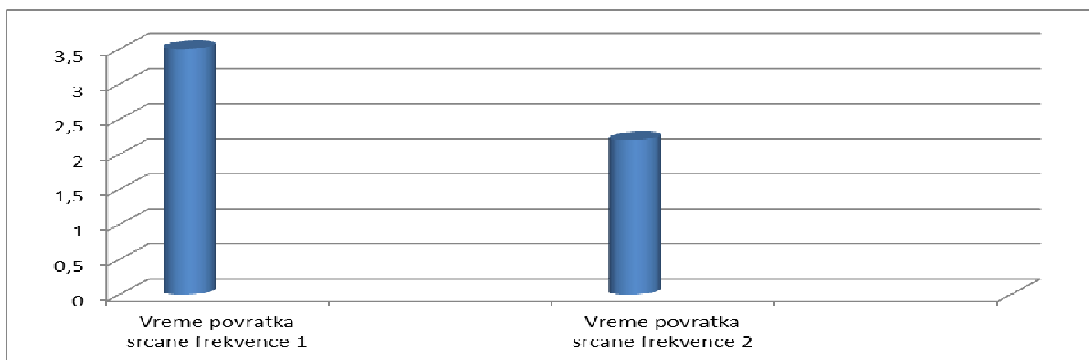
Grafikon 3 Prosečne vrednosti maksimalnog dijastolnog krvnog pritiska u mm Hg postignutog na testu opterećenja testirano na celom uzorku na početku (Max DKP1) i posle studije (Max DKP 2)



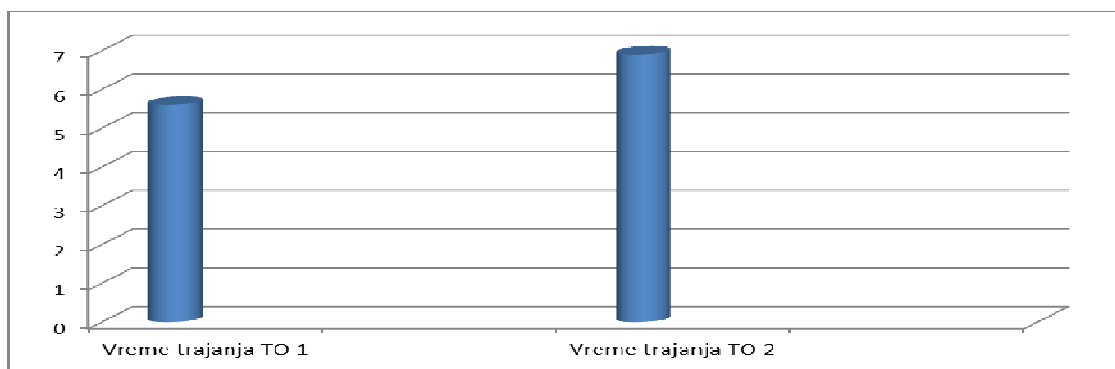
Grafikon 4 Prosečne vrednosti maksimalnog sistolnog krvnog pritiska u mm Hg na testu opterećenja testirano na celom uzorku pre (Max SKP1) i posle studije (Max SKP 2)



Grafikon 5 Prosečne vrednosti srčane frekvence u miru testirano na celom uzorku pre (SF u miru 1) i posle studije (SF u miru 2)

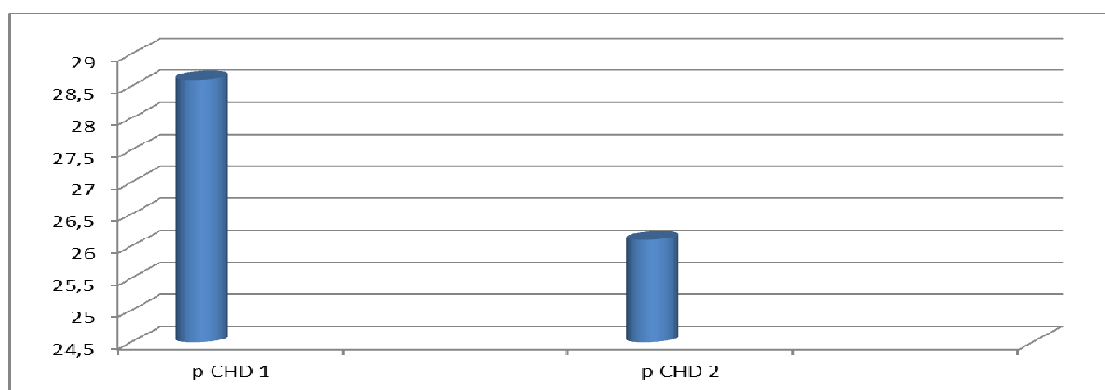


Grafikon 6 Prosečne vrednosti vremena povratka srčane frekvence na vrednost u miru testirano na celom uzorku pre (vreme povratka srčane frekvence 1) i posle studije (vreme povratka srčane frekvence 2)

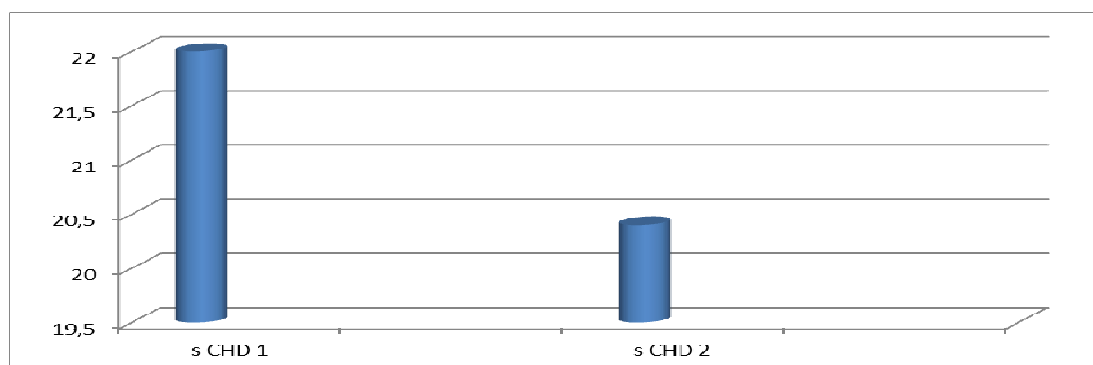


Grafikon 7 Prosečne vrednosti trajanja testa opterećenja na tredmilu testirano na celom uzorku pre (vreme trajanja TO 1) i posle studije (vreme trajanja TO 2)

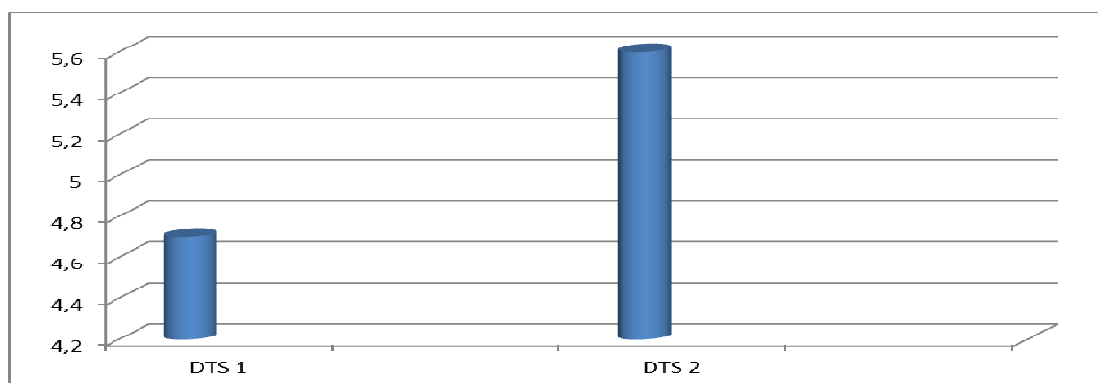
Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima vremena trajanja opterećenja pre i posle studije ($t=-5,863$; $p<0,001$), testirano na celom uzorku. (Grafikon 7)



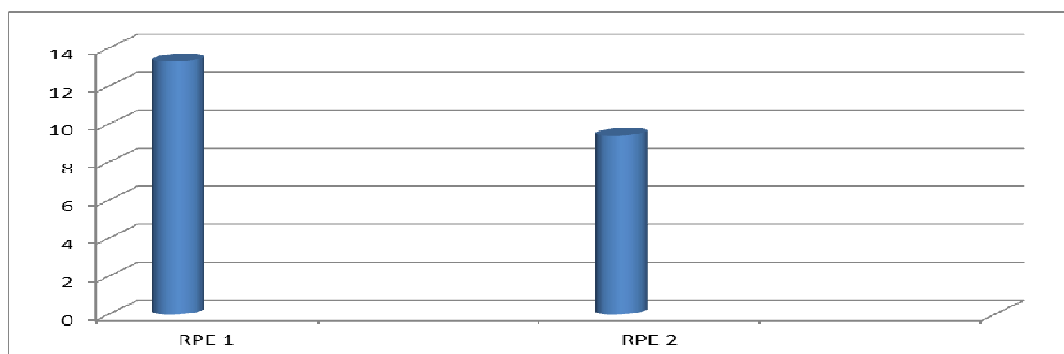
Grafikon 8 Prosečne vrednosti verovatnoće nastanka koronarne bolesti testirano na celom uzorku pre (p CHD1) i posle studije (p CHD 2)



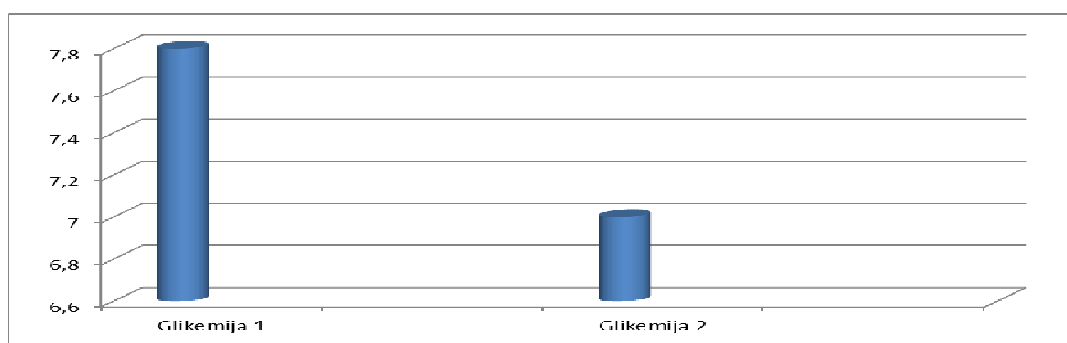
Grafikon 9 Prosečne vrednosti verovatnoće nastanka teške koronarne bolesti (severe coronary heart disease) testirano na celom uzorku pre (sCHD 1) i posle studije (sCHD 2)



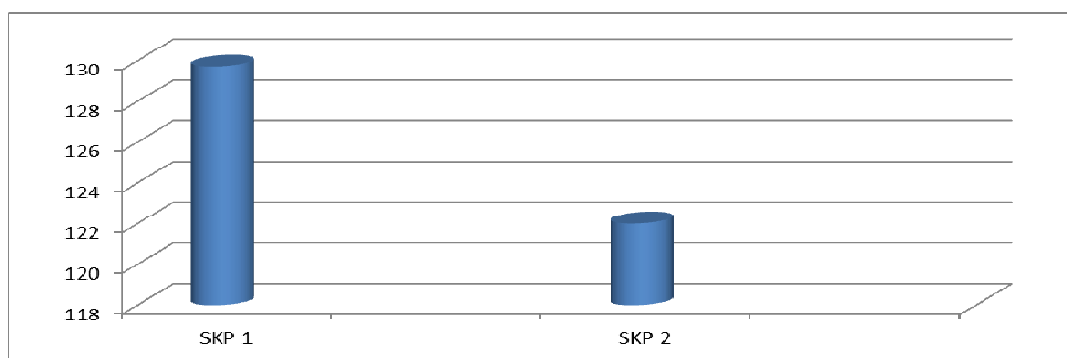
Grafikon 10 Prosečne vrednosti Duke Tredmil Skora testirano na celom uzorku pre (DTS1) i posle (DTS2) studije



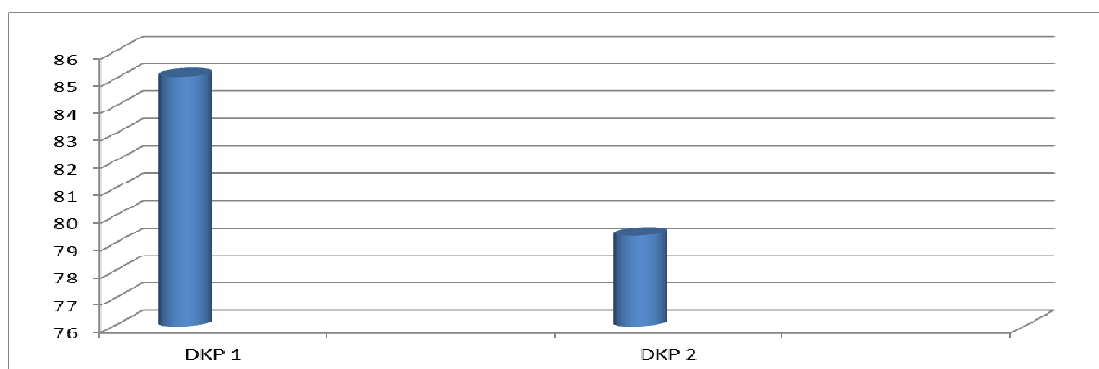
Grafikon 11 Prosečne vrednosti subjektivne procene zamora po RPE skali testirano na celom uzorku pre (RPE 1) i posle studije (RPE2)



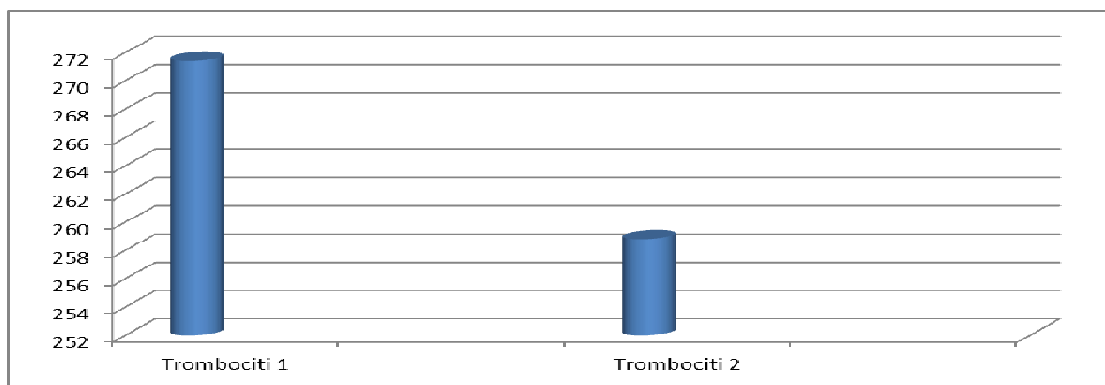
Grafikon 12 Prosečne vrednosti glikemije testirano na celom uzorku pre (glikemija 1) i posle studije (glikemija 2)



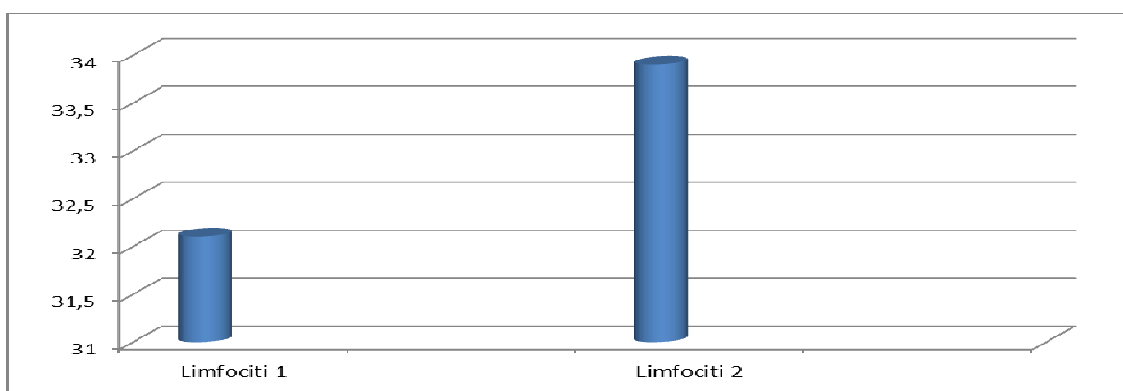
Grafikon 13 Prosečne vrednosti sistolnog krvnog pritiska (SKP) u mm Hg testirano na celom uzorku pre (SKP 1) i posle studije (SKP 2)



Grafikon 14 Prosečne vrednosti dijastolnog krvnog pritiska (DTA) u mm Hg testirano na celom uzorku pre (DKP 1) i posle studije (DKP 2)

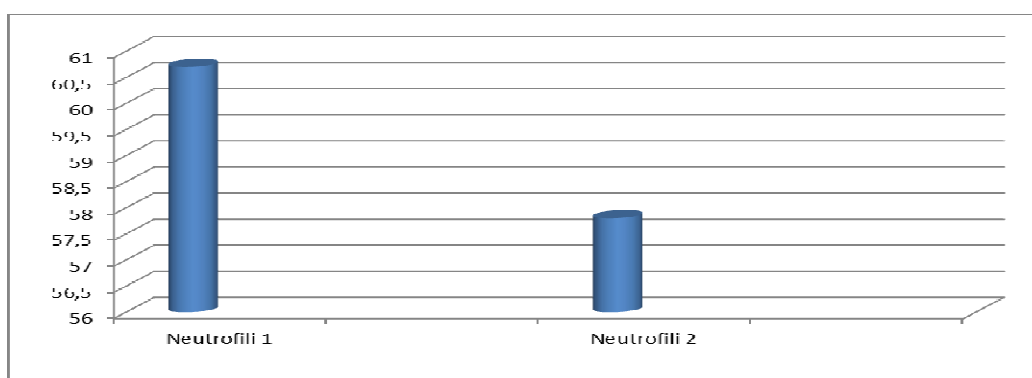


Grafikon 15 Prosečne vrednosti trombocita testirano na celom uzorku pre (Trombociti 1) i posle studije (Trombociti 2)

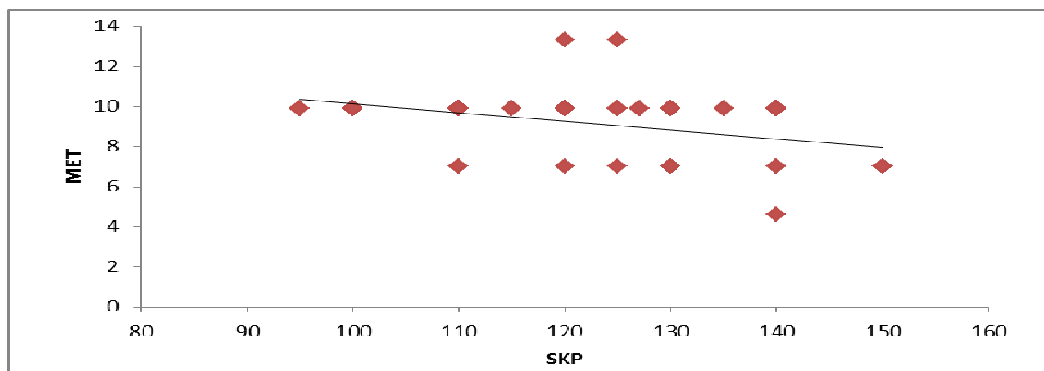


Grafikon 16 Prosečne vrednosti limfocita u procentima testirano na celom uzorku pre (Limfociti 1) i posle studije (Limfociti 2)

Statistička razlika u prosečnim vrednostima procenta limfocita pre i posle studije ($t=-1,928$; $p=0,059$) je blizu značajne, testirano na celom uzorku. (Grafikon 16)

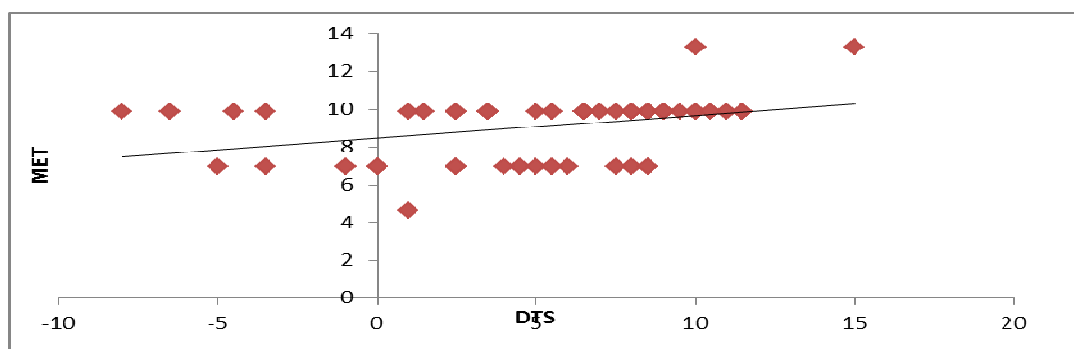


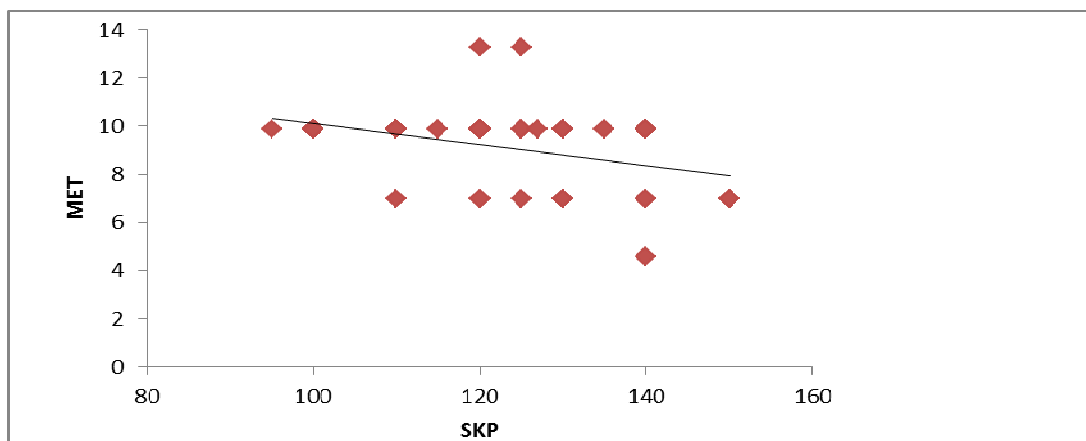
Grafikon 17 Prosečne vrednosti neutrofila u procentima testirano na celom uzorku pre (Neutrofili 1) i posle studije (Neutrofili 2)



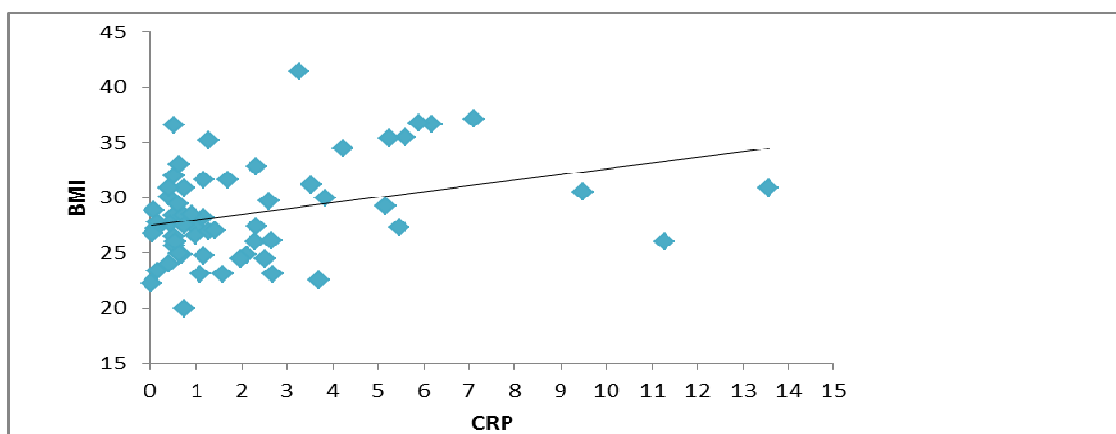
Grafikon 18 Korelacija između metaboličkog ekvivalenta (MET) i sistolnog krvnog pritiska (SKP) testirano na celom uzorku posle studije

Linearom regresijom je pokazano da je Duke Tredmil Skor signifikantan prediktor ($B=0.122$, $\beta=0.378$, $P=0.003$), gde veće vrednosti Duke Tredmil Skora dovode do većih vrednosti metaboličkog ekvivalenta (MET).

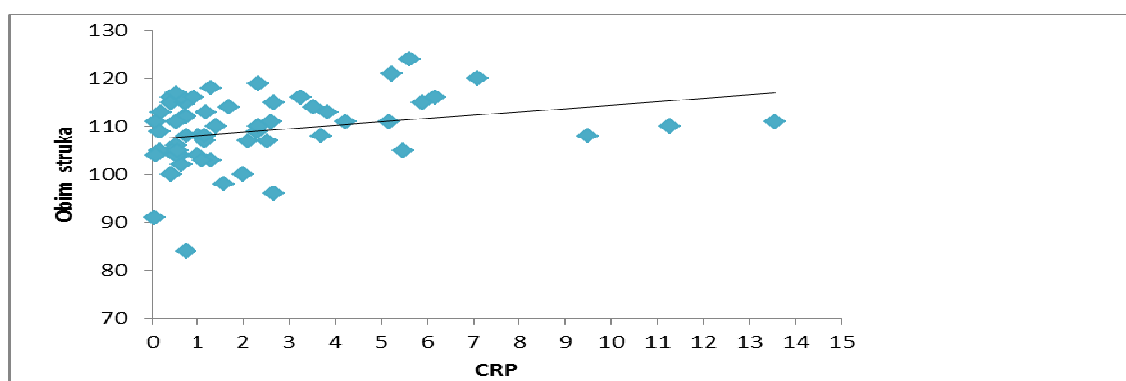




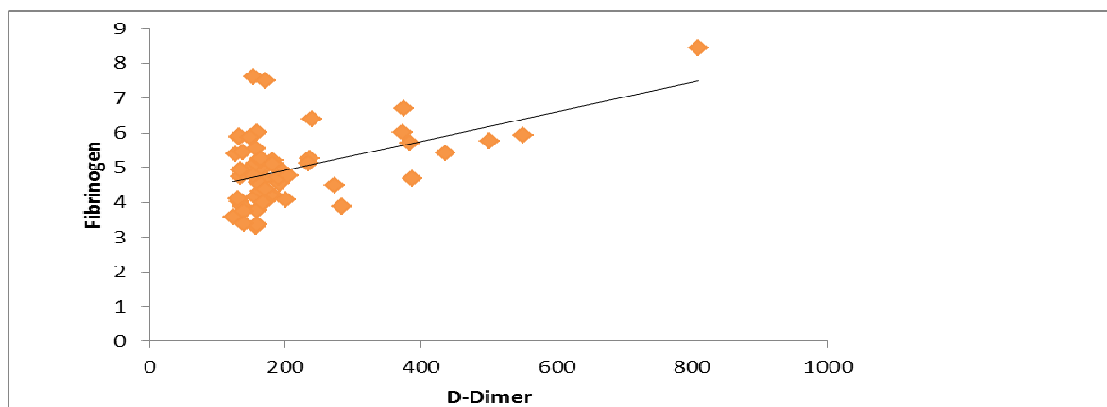
Grafikon 20 Korelacija između metaboličkog ekvivalenta (MET) i sistolnog krvnog pritiska (SKP) testirano na celom uzorku posle studije



Grafikon 21 Korelacija između CRP i BMI testirano na celom uzorku pre studije



Grafikon 22 Korelacija između CRP i obima struka testirano na celom uzorku pre studije



Grafikon 23 Korelacija između vrednosti D-dimera i fibrinogena testirano na celom uzorku pre studije

4.8 Deskriptivna statistička analiza

Prosečna starost ispitanika u istraživanju iznosi $54,6 \pm 5,3$ godina. Najmlađi ispitanik imao je 41 a najstariji 60 godina. Prosečna dužina trajanja dijabetes melitusa kod ispitanika iznosila je $6,7 \pm 5,0$ godina, dok je najkraće trajanje dijabetes melitusa iznosilo jednu godinu a najduže devetnaest godina. (Tabela 28)

Tabela 28 Prosečne vrednosti starosti i dužine trajanja dijabetes melitusa

	N		Sd	med	Min	Max
Starost	60	54,6	5,3	56,0	41,0	60,0
Dužina trajanja dijabetes melitus	60	6,7	5,0	5,5	1,0	19,0

Od ukupnog broja ispitanika njih 24 (40 %) je imalo negativnu porodičnu anamnezu, dok je 26 (60 %) ispitanika imalo pozitivnu porodičnu anamnezu. (Tabela 29)

Tabela 29 Distribucija ispitanika prema porodičnoj anamnezi

	Porodična anamneza	
	N	%
Negativna	24	40,0

Pozitivna	36	60,0
Ukupno	60	100,0

Tabela 30 Distribucija ispitanika prema polineuropatiji

	Polineuropatija	
	N	%
Nema	14	23,3
Ima	46	76,7
Ukupno	60	100,0

Tabela 31 Distribucija ispitanika prema retinopatiji

	Retinopatija	
	N	%
Nema	43	71,7
Ima	17	28,3
Ukupno	60	100,0

Tabela 32 Distribucija ispitanika prema hiperenziji (HTA)

	HTA	
	N	%
Nema	24	40,0
Ima	36	60,0
Ukupno	60	100,0

Tabela 33 Distribucija ispitanika prema hiperlipoproteinemiji (HLP)

	HLP	
	N	%
Nema	21	35,0
Ima	39	65,0
Ukupno	60	100,0

Tabela 34 Distribucija ispitanika prema fizičkoj aktivnosti

	Fizička aktivnost	
	N	%
Nema	29	48,3
Ima	31	51,7
Ukupno	60	100,0

Tabela 35 Distribucija ispitanika prema navici pušenja

	Navika pušenja	
	N	%
nepušači	36	60,0
pušači	24	40,0
Ukupno	60	100,0

Tabela 36 Prosečne vrednosti broja faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja

n	Sd	med	Min	Max
---	----	-----	-----	-----

Broj faktora rizika	60	2,9	1,3	3,0	0,0	6,0
---------------------	----	-----	-----	-----	-----	-----

Medijana broja faktora rizika iznosi 3 (opseg 0-6).

Tabela 37 Distribucija ispitanika prema pristustvu metaboličkog sindroma

	Metabolički sindrom	
	N	%
Nema	15	25,0
Ima	45	75,0
Ukupno	60	100,0

5. DISKUSIJA

Prema rezultatima našeg istraživanja, primena osmonedeljnog fizičkog treninga ne dovodi do statistički značajnog smanjenja nivoa hs-CRP testirano na celom uzorku. Prema meta-analizi iz 2016. godine o efektu fizičkog treninga na nivo CRP kod dijabetičara izvedenoj na šesnaest studija, signifikantno smanjenje nivoa CRP postiže se nakon četiri meseca primene fizičkog treninga. ⁽²¹⁹⁾ Može pretpostaviti da je osmonedeljna primena fizičkog treninga, primenjena kao intervencija u našem istraživanju, nedovoljno duga da bi izazvala takav efekat. Po istraživanjima Konnova i saradnika, ⁽²¹⁶⁾Levinger i saradnika ⁽²¹⁷⁾ i Swift i saradnika, ⁽²¹⁸⁾ nije dokazano signifikantno smanjenje nivoa CRP kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 pri primeni fizičkog treninga, što odgovara našim rezultatima. Prema Niklas i saradnicima, nivo CRP se značajnije smanjuje tek sa smanjenjem telesne težine. ⁽⁴⁴⁾ Drugim istraživanjima je potvrđeno da dugotrajna i redovna primena fizičke aktivnosti visokog intenziteta ima antiinflamatorni efekat ostvaren putem značajnog smanjenja nivoa CRP. ^(39, 40, 41) Specijalni oblik treninga u vidu kružnog treninga u trajanju od dvanaest nedelja dovodi do smanjenja nivoa CRP kod dijabetičara. ⁽⁴²⁾ Redovan fizički trening u vidu plivanja u trajanju od deset nedelja efikasno smanjuje nivo CRP kod eksperimentalnih životinja sa indukovanim dijabetes melitusom tip 2. ⁽⁴³⁾ Po studiji Abd El-Kader i

saradnika aerobni trening u trajanju od dvanaest nedelja efikasno smanjuje nivo CRP kod pacijenata sa obstruktivnom bolesti pluća. ⁽²²⁰⁾

Naša studija pokazuje postojanje umereno jake pozitivne korelacije između CRP i fibrinogena testirano na celom uzorku bazalno kao i približno istu jačinu korelacije kod ispitanika muškog pola posle studije, dok je kod ispitanika ženskog pola jačina ove korelacije oslabila do nesignifikantne posle studije, ukazujući na značajan efekat intervencije u smislu slabljenja inflamatornog potencijala. Naši rezultati pokazuju jaku pozitivnu korelaciju između CRP i fibrinogena kod dijabetičara i koreliraju u potpunosti sa rezultatima Thor i saradnika ⁽³²⁾ kao i rezultatima Dehnavi i saradnika ⁽³¹⁾ i rezultatima Speedwell studije, ⁽³⁶⁾ ukazujući na povezanost inflamacije i koagulacije u dijabetesu. Prema našim rezultatima, postoji umereno jaka pozitivna korelacija između CRP i D-dimera bazalno što bi trebalo ispitati u narednim istraživanjima. Po rezultatima Crop i saradnika, postoji pozitivna korelacija između CRP i D-dimera kod pacijenata sa embolijom pluća. ⁽³⁵⁾ Našim istraživanjem je pokazana jača korelacija između CRP i D-dimera nego između CRP i fibrinogena kod ispitanika muškog pola bazalno. Takođe je pokazana negativna korelacija između CRP i D-dimera kod ispitanika ženskog pola pre i posle studije. Prema skorašnjem istraživanju Topçiu-Shufta i saradnika iz 2015.godine, CRP korelira pozitivno sa fibrinogenom i D-dimerom kod pacijenata na hemodijalizi. ⁽³⁷⁾ Ti rezultati koreliraju sa našim rezultatima koji pokazuju jaku pozitivnu korelaciju između CRP i D-dimera kao i CRP i fibrinogena kod ispitanika muškog pola bazalno. Kod ispitanika ženskog pola je pokazana jaka korelacija između CRP i fibrinogena bazalno kao i potpuno odsustvo te korelacije posle studije, ukazujući na veliki uticaj intervencije. Naši rezultati ukazuju na sposobnost aerobnog fizičkog treninga da utiče na jačinu međusobne povezanosti između inflamatornih i koagulacionih parametara. Našim istraživanjem nije potvrđena korelacija između CRP i vWF testirano prema polu, što korelira sa rezultatima istraživanja Haghjooyjavanmard i saradnika. ⁽⁷³⁾ Prema našim rezultatima, pokazana je jaka korelacija bazalno između CRP i FII koagulacije kod ispitanika muškog pola kao i slabljenje te korelacije do umerene posle studije, što ukazuje na uticaj aerobnog treninga na smanjenje jačine povezanosti između parametara inflamacije i koagulacije. Pored toga, naše istraživanje pokazuje da ne postoji korelacija između CRP i FII koagulacije kod ispitanika ženskog pola kako bazalno tako ni posle

studije, što ukazuje na slabiju povezanost između parametara inflamacije i koagulacije kod ispitanika ženskog pola u odnosu na ispitanike muškog pola. Naši rezultati koji pokazuju pozitivnu korelaciju između nivoa CRP i obima struka testirano na celom uzorku koreliraju sa rezultatima Huffman, Junqueira i Ebrahimi. ^(33,34,23) Baba i saradnici su pokazali da bazalni nivo CRP kod zdravih osoba korelira sa rizikom za razvoj akutnog infarkta miokarda i da dijabetičari imaju signifikantno veću vrednost CRP u poređenju sa kontrolnom grupom. Njihovom studijom je pokazana pozitivna korelacija između vrednosti CRP i glikemije naše kod dijabetičara, ⁽¹⁵⁾ što našom studijom nije pokazano testirano na celom uzorku. Po Ebrahimi i saradnicima, između vrednosti CRP sa jedne strane i nivoa glikemije naše i obima struka sa druge strane postoji pozitivna korelacija, ⁽²³⁾ dok je našom studijom potvrđena korelacija između nivoa CRP i obima struka ali ne i između CRP i glikemije testirano na celom uzorku. Naši rezultati pokazuju statistički značajno smanjenje vrednosti procenta neutrofila nakon intervencije testirano na celom uzorku, što ukazuje na slabljenje inflamatornog statusa.

Prema našim rezultatima, nivo fibrinogena kod ispitanika ženskog pola je iznad referentne vrednosti kako bazalno tako i posle studije, dok je kod ispitanika muškog pola u referentnim vrednostima. Slične rezultate publikovali su Kafle i Shrestha. Oni su, pored toga, pokazali da je nivo fibrinogena signifikantno viši kod pacijenata sa dijabetesom koji imaju pridruženu koronarnu bolest nego kod pacijenata koji imaju samo dijabetes ili koronarnu bolest. ⁽⁴⁹⁾ Intervencija u našoj studiji nije dovela do promene nivoa fibrinogena, testirano na celom uzorku. Po rezultatima Bizheh i saradnika, primena jednokratnog treninga sa otporom ne menja nivo fibrinogena kod sedenternih sredovečnih muškaraca. ⁽²²¹⁾ Prema skorašnjim rezultatima istraživanja Mongirdiene i saradnika, fizički trening u trajanju od godinu dana može signifikantno smanjiti nivo fibrinogena kod pacijenata sa koronarnom bolesti. Ova studija je pokazala kako signifikantno povećanje nivoa fibrinogena nakon pojedinačne sesije vežbi, tako i smanjenje nivoa fibrinogena nakon dugotrajne i redovne primene fizičkog treninga. ⁽⁵⁵⁾

Po istraživanju Koeehler i Bottoni, fizički trening ne dovodi do smanjenja nivoa D-dimera, ⁽⁹⁷⁾ što korelira sa rezultatima naše studije, testirano na celom uzorku kao i

prema polu. Nasuprot tome, istraživanje Sanaz i saradnika je pokazalo značajno smanjenje nivoa D-dimera nakon osmonedeljnog programa kardiološke rehabilitacije. ⁽²²²⁾ Po istraživanju Sand i saradnika i Parker i saradnika, jednokratno intenzivno fizičko opterećenje dovodi do porasta vrednosti D-dimera kod zdravih ispitanika, ^(223,224) dok je Balagopal pokazao da fizički trening dovodi do smanjenja nivoa D-dimera kod gojazne dece. ⁽²²⁵⁾ Svi ovi rezultati su oprečni i uticaj fizičkog treninga na nivo D-dimera kako u zdravoj populaciji tako i u populaciji dijabetičara i kardiovaskularnih pacijenata bi trebalo ispitati u narednim istraživanjima.

Povećanje nivoa D-dimera kod pacijenata sa dijabetes melitusom ukazuje na progresiju makro- i mikrovaskularnih komplikacija. Po rezultatima istraživanja Nwose i saradnika i Soares i saradnika, postoji pozitivna korelacija između nivoa D-dimera i makrovaskularnih oštećenja, odnosno pojave karotidnih plakova kod ispitanika ženskog pola sa dijabetes melitusom tip 2. ^(226, 227) Ispitujući korelacije između koagulacionih i inflamatornih parametara u septičnom stanju, Fu i saradnici su pokazali pozitivne korelacije između D-dimera i APTT sa inflamatornim markerima sepse. ⁽²²⁸⁾ Našom studijom je potvrđena pozitivna korelacija između D-dimera i fibrinogena testirano na celom uzorku kako bazalno tako i posle studije. Kada je urađena analiza prema polu, naši rezultati su pokazali jaku pozitivnu korelaciju između D-dimera i fibrinogena kod ispitanika muškog pola i bazalno i posle studije što ukazuje na promenjen koagulacioni status kod ispitanika muškog pola. Nasuprot našim istraživanjima, po rezultatima Long i saradnika nije pokazana pozitivna korelacija između D-dimera i fibrinogena kod dijabetičara. ⁽²²⁹⁾ Našim istraživanjem nije pokazana korelacija između D-dimera i vWF testirano na celom uzorku kao i prema polu, što odgovara rezultatima Kathleen i saradnika. ⁽²³⁰⁾

Naše istraživanje pokazuje smanjenje nivoa vWF posle studije testirano na celom uzorku kao i prema polu, što korelira sa rezultatima Das ⁽²³¹⁾ i Creighton i saradnika, ⁽⁸²⁾ dokazujući povoljan uticaj fizičkog treninga na stanje endotela a time i na koagulacioni status kod dijabetičara. Creighton i saradnici su pokazali da jednokratna primena vežbi sa otporom dovodi do signifikatnog smanjenja nivoa vWF kako kod utreniranih tako i kod sedenternih ispitanika. ⁽⁸²⁾ Androulakis i saradnici su, ispitujući uticaj

sedmodnevnog treninga visokog intenziteta na endotelnu funkciju kod profesionalnih sportista, pokazali signifikantno smanjenje nivoa vWF i ukazali na potencijalni benefit fizičkog treninga na stanje endotelijuma. ⁽⁸⁴⁾ Po Jahangard, nivo vWF kod sedenternih postmenopauzalnih žena se signifikantno smanjuje nakon deset sesija submaksimalnih aerobnih vežbi. ⁽⁸⁵⁾ Po istraživanju Lee i saradnika i Huskens i saradnika, fizički trening visokog intenziteta u vidu statičkog opterećenja utiče na hemostatički sistem povećavajući aktivnost trombocita i nivo vWF, troponina T i raznih interleukina, ^(87, 89) dok je našom studijom potvrđeno da redovni aerobni trening umerenog intenziteta efikasno smanjuje nivo vWF koji je osnovni uzrok endotelne disfunkcije kod dijabetičara. Naši rezultati su pokazali signifikantnu razliku u prosečnim vrednostima vWF testirano prema polu bazalno u vidu povećane vrednosti kod ispitanika ženskog pola u okviru referentnih vrednosti.

Naši rezultati pokazuju umereno jaku korelaciju između nivoa vWF sa jedne strane i FV, FII i FX koagulacije ali samo kod ispitanika ženskog pola kao i da navedene korelacije postaju nesignifikantne posle studije, ukazujući na antikoagulantni efekat aerobnog fizičkog treninga, što bi u narednim istraživanjima trebalo ispitati.

Jedno istraživanje iz 2015. godine je pokazalo pozitivnu korelaciju između vWF i sistolnog krvnog pritiska ukazujući na to da abnormalnosti u hemostazi mogu biti mogući faktor koji doprinosi stanju hipertenzije, ⁽²³²⁾ što našom studijom nije potvrđeno, sa preporukom za nova istraživanja u tom pravcu.

Našim istraživanjem je pokazana statistički značajna razlika u prosečnom trajanju trombinskog vremena testirano na celom uzorku i prema polu. Vrednosti parcijalnog tromboplastinskog vremena, protrombinskog vremena i FII koagulacije nisu promenjene nakon naše studije, testirano na celom uzorku i prema polu, što korelira sa istraživanjem Lamprechts. ⁽²³³⁾ Prema rezultatima nekih istraživanja, jednokratna primena fizičkog treninga dovodi do smanjenja vrednosti parcijalnog tromboplastinskog vremena ^(234, 235, 236) i protrombinskog vremena. ^(236, 237) Prema našim rezultatima pokazano je statistički značajno smanjenje vrednosti trombocita testirano na celom uzorku, što ukazuje na smanjenje trombotičnog potencijala u dijabetes melitusu tip 2.

FII koagulacije je glavni uzrok hiperkoagulacionog stanja i poslednji stupanj koagulacione kaskade i ima odlučujuću ulogu u inicijaciji vaskularnih komplikacija kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa. Prema rezultatima naše studije, postoji jaka korelacija između FII koagulacije i D-dimera kod ispitanika muškog pola bazalno koja postaje umereno jaka nakon studije, ukazujući na efekat intervencije na slabljenje koagulacionog potencijala. Kod ispitanika ženskog pola, nasuprot tome, pokazana je negativna korelacija između FII koagulacije i D-dimera bazalno i posle studije. Prema našim rezultatima, pokazana je jaka pozitivna korelacija između D-dimera i fibrinogena bazalno kod ispitanika muškog pola koja ostaje nepromenjena nakon studije, dok je ista korelacija negativna kod ispitanika ženskog pola bazalno i posle studije ukazujući na slabiji međusobnu povezanost između inflamatornih i koagulacionih parametara kod ispitanika ženskog pola sa dijabetes melitusom tip 2. Naši rezultati pokazuju i pozitivnu korelaciju između fibrinogena i FII koagulacije kod ispitanika muškog pola kako bazalno tako i nakon studije, koja nije pokazana kod ispitanika ženskog pola. Veoma je interesantan i rezultat naše studije koji pokazuje slabljenje jačine pozitivnih korelacija između CRP sa jedne strane i fibrinogena, FII, FV, FVII, FX, leukocita i D-dimera sa druge strane kod ispitanika muškog pola nakon intervencije, ukazujući na jedinstvenu ulogu fizičkog treninga u slabljenju koagulacionog potencijala kod dijabetičara. Naše istraživanje pokazuje jaču povezanost između koagulacionih parametara kod ispitanika muškog pola u odnosu na ispitanike ženskog pola sa dijabetes melitusom tip 2, što bi u narednim istraživanjima trebalo ispitati.

Naše istraživanje je pokazalo da pozitivna korelacija između bazalnih nivoa vWF i FV koagulacije kod ispitanika ženskog pola značajno slabi posle studije, ukazujući na efekat intervencije na slabljenje koagulacionog potencijala. Po Dayer i saradnicima, FV koagulacije se može vezati za vWF. Pored toga, Dayer ukazuje na pozitivnu korelaciju između FV koagulacije i vWF kod pacijenata sa dijabetesom, što odgovara našim rezultatima. ⁽⁸⁸⁾

Naši rezultati pokazuju jaku korelaciju između FV koagulacije i fibrinogena kod ispitanika muškog pola bazalno koja postaje slaba posle studije, ukazujući na efekat

fizičkog treninga na koagulacioni status. Kod ispitanika ženskog pola nije pokazana korelacija između fibrinogena i FV koagulacije kako bazalno tako ni posle studije, ukazujući na slabiji koagulacioni status.

Po Alehagen i saradnicima, pacijenti sa suspektom srčanom slabošću i niskom plazma koncentracijom FII, FVII i FXI koagulacije imaju signifikantno veći mortalitet praćeno u desetogodišnjem periodu u odnosu na pacijente sa višim vrednostima ovih parametara. ⁽²³⁸⁾ Naši rezultati pokazuju signifikatno povećanje nivoa faktora VII koagulacije u okviru referentnih vrednosti posle studije kod ispitanika muškog pola, dok je kod ispitanika ženskog pola pokazano povećanje nešto iznad referentne vrednosti. Po Ruiz-Saez i saradnicima, afibrinogenemia i deficijencija FVII i XI koagulacije je povezana sa venskom i arterijalnom trombozom. ⁽²³⁹⁾ Nivo FVII koagulacije je signifikantno povišen kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. ⁽²⁴⁰⁾ Deficijencija FVII koagulacije je prema novijim istraživanjima udružena sa nastankom tromboze kod pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom. ⁽²⁴¹⁾ Shodno tome, moglo bi se zaključiti da bi povećanje nivoa FVII koagulacije u okviru referentnih vrednosti moglo smanjiti rizik od arterijske i venske tromboze. Eventualni zaštitni efekat povećanja nivoa FVII koagulacije trebalo bi ispitati u budućim studijama. Povećana plazma koncentracija FVII koagulacije nakon intervencije u okviru referentnih vrednosti testirano na celom uzorku i prema polu, kako je pokazano našim istraživanjem, bi mogla imati potencijalni zaštitni efekat.

Po istraživanju Menzel i Hilberg, nivo faktora II, VII, VIII, IX, XI, XII koagulacije i nivo protrombina se povećavaju sa životnom dobi, a primena fizičkog opterećenja dovodi do njihovog porasta. Njihova studija je pokazala da su markeri koagulacije i fibrinolize povišeni kod sredovečnih ispitanika u odnosu na mlađe ispitanike, kao i da je povećanje vrednosti parametara koagulacije praćeno povećanjem vrednosti parametara fibrinolize što održava neutralnim balans sistema hemostaze. ⁽¹⁰⁶⁾ Prosečna starost ispitanika u našoj studiji iznosi $54,6 \pm 5,3$ godina, dok je prosečna dužina trajanja dijabetesa $6,7 \pm 5,0$ godina. U kojoj meri bi godine starosti i/ ili dužina trajanja dijabetesa mogle uticati na koagulacioni status trebalo bi ispitati u narednim istraživanjima.

Najnovija istraživanja pokazuju jako interesantne rezultate vezane za jednu od mogućih funkcija faktora FXa koagulacije. Rezultati Ku i saradnika iz 2015. godine ukazuju da je ekspresija IIA phospholipase A2 povećana u inflamatornim oboljenjima i da lipopolisaharidi povećavaju ovu ekspresiju. FXa faktor deluje supresivno na aktivaciju enzima phospholipase A2 putem oslobađanja ekstracelularnih kinaza.⁽⁹⁹⁾ Po rezultatima Bukowskaa, FX a moduliše inflamatorni signalni put u atrijskom tkivu.⁽¹⁰⁰⁾ Gleeson je takođe ukazao na novu, neispitanu funkciju faktora X koagulacije kao regulatora proinflamatorne aktivnosti mijeloidnih ćelija. Ekspozicija faktoru X koagulacije značajno smanjuje produkciju proinflamatornih citokina putem inhibicije aktivacije nuklearnog faktora kappa-B u THP-1 ćelijama uz pomoć phosphatidylinositol 3-kinase preko koje se ostvaruje ovaj antiinflamatorni efekat.⁽¹⁰¹⁾

Naše istraživanje pokazuje značajno povećanje nivoa faktora X koagulacije u okviru referentnih vrednosti kod ispitanika ženskog pola posle studije. Pored toga, pokazana je i umereno jaka pozitivna korelacija između CRP i FX koagulacije kod ispitanika muškog pola bazalno koja prelazi u slabu korelaciju posle studije, dok kod ispitanika ženskog pola ista korelacija nije značajna ni bazalno ni nakon studije. Povećanje nivoa FX koagulacije u okviru referentnih vrednosti koje je pokazano našom studijom mogao bi biti jedan od načina antiinflamatornog delovanja fizičkog treninga, što bi u budućim studijama trebalo ispitati. Statistički značajna razlika u plazma koncentracijama FVII i FX koagulacije u smislu povećanja vrednosti nakon studije može, shodno predhodno pomenutim istraživanjima, ukazivati na mogući protektivni uticaj aerobnog fizičkog treninga kako na stanje inflamacije tako i na normalizovanje koagulacionog stanja.

Mi smo pokazali statistički značajnu razliku u prosečnim vrednostima FII, FVII i FX koagulacije testirano na celom uzorku u smislu povećanja vrednosti posle intervencije. Moguće je da povećanje vrednosti FII koagulacije u okviru referentnih vrednosti i FVII koagulacije nešto iznad referentnih vrednosti posle studije ima protektivan efekat. Naime, prema istraživanju Alehagen i saradnika, niska koncentracija FII, FVII i FXI koagulacije korelira pozitivno sa povećanim mortalitetom kod kardioloških pacijenata.⁽²³⁸⁾ Mogući antiinflamatorni i protektivni efekat aerobnog fizičkog treninga putem uticaja na pojedine faktore koagulacije bi trebalo ispitati u budućim istraživanjima.

Najvažniji prognostički marker u testu opterećenja je maksimalni funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema koji, ukoliko je nizak, ukazuje na povećan kardiovaskularni i ukupni mortalitet. ⁽²⁴³⁾ Poboljšanje funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema od jednog metaboličkog ekvivalenta povezano je sa smanjenjem nefatalnih srčanih događaja za 17-29 % i fatalnih srčanih događaja za 28-51 %. ⁽²⁴⁴⁾ Duže trajanje i veća učestalost fizičke aktivnosti kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, gojaznosti i tipom 2 dijabetes melitusa dovodi do signifikantnog povećanja maksimalne konzumacije kiseonika. ⁽²⁴⁵⁾

Rezultati našeg istraživanja pokazuju povećanje metaboličkog ekvivalenta za 1, 5 MET testirano na celom uzorku, što u potpunosti korelira sa rezultatima Libardi i saradnika. ⁽¹¹⁷⁾ Naši rezultati su približni rezultatima Crowe i saradnika koji su pokazali da osmonedeljna primena fizičkog treninga rezultira prosečnim povećanjem metaboličkog ekvivalenta za 1, 1 MET. ⁽¹¹⁸⁾ Pored toga, naši rezultati u potpunosti koreliraju sa rezultatima van den Berg i saradnika koji su pokazali da sedmonedeljna primena fizičkog treninga efikasno poboljšava funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema. U njihovoj studiji je primenjen nizak intenzitet treninga dok je u našoj studiji primenjen umeren intenzitet treninga, ali su obe studije pokazale efikasnost treninga u povećanju vrednosti funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema. ⁽²⁴²⁾ Willoughby i saradnici su dokazali da se fizičkim treningom u trajanju od samo četiri nedelje može značajno poboljšati kardiovaskularni kapacitet. ⁽¹¹⁹⁾ Po jednoj studiji iz 2016. godine, aerobni fizički trening pokazuje bolji efekat u smanjenju nivoa inflamatornih parametara u odnosu na trening sa otporom. ⁽²²⁰⁾ Primena intervalnog i kontinuiranog aerobnog treninga kod osoba sa metaboličkim sindromom u trajanju od šesnaest nedelja signifikantno povećava nivo kardiovaskularnog kapaciteta, što u potpunosti odgovara rezultatima naše studije. ⁽²⁴⁷⁾

Našim istraživanjem je pokazana negativna korelacija između funkcionalnog kardiovaskularnog kapaciteta u MET-ima i sistolnog krvnog pritiska u miru bazalno testirano na celom uzorku, što odgovara rezultatima istraživanja Raber i saradnika prema kojem hipertenzija pridodata dijabetesu dovodi do smanjenja funkcionalnog

kapaciteta kardiovaskularnog sistema. ⁽²⁴⁸⁾ Prema Svacinova i saradnicima, aerobni trening u trajanju od dvanaest nedelja dovodi do smanjenja vrednosti sistolnog krvnog pritiska i povećanja kardiovaskularnog kapaciteta kod dijabetičara što je potvrđeno i našom studijom. ⁽²⁴⁹⁾ Po rezultatima HART-D studije iz 2016. godine, primena fizičkog treninga bilo u vidu aerobnog treninga ili treninga sa otporom dovodi do značajnog povećanja kardiovaskularnog kapaciteta kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2. ⁽²⁵⁰⁾

Po The Stockholm Female Coronary Risk studiji postoji signifikantna korelacija između kardiovaskularnog kapaciteta i vWF kao i kardiovaskularnog kapaciteta i FVII koagulacije. ⁽¹⁰⁴⁾ Prema našim rezultatima, između metaboličkog ekvivalenta i FVII koagulacije bazalno postoji negativna korelacija koja neznatno slabi posle studije, dok nije pokazana korelacija između metaboličkog ekvivalenta i vWF testirano na celom uzorku i prema polu.

Po Leehey, aerobni trening u trajanju od osam meseci dovodi do produženja trajanja opterećenja na tredmilu ukazujući na bolju kondicioniranost kardiovaskularnog i respiratornog sistema, ⁽²⁵¹⁾ što je potvrđeno našom studijom testirano na celom uzorku. Po Segerstrom i saradnicima, aerobni trening u trajanju od dvanaest nedelja dovodi do povećanja dužine trajanja testa opterećenja kod dijabetičara i povećanja maksimalne konzumacije kiseonika, ⁽²⁵²⁾ što korelira sa našim rezultatima. U našoj studiji primenjen je intervalni aerobni trening zbog prednosti u odnosu na kontinuirani trening. Studijom Karstoft i saradnika iz 2016. godine ukazano je na bolji efekat intervalnog treninga na kardiovaskularni kapacitet u odnosu na kontinuirani trening kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2. ⁽²⁵³⁾ Po Coquart i saradnicima, primena fizičkog treninga po tipu intermitentnog treninga kod osoba sa dijabetesom rezultuje značajnim smanjenjem subjektivne procene zamora kao i smanjenjem vrednosti srčane frekvence u miru, što u potpunosti korelira sa našim rezultatima testirano na celom uzorku. ⁽²⁵⁴⁾

Po istraživanju Jae i saradnika, nivo funkcionalnog kapaciteta inverzno korelira sa nivoom CRP, fibrinogena i leukocita kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2. ⁽²⁴⁶⁾ Našom studijom je pokazana negativna korelacija između nivoa funkcionalnog

kapaciteta i leukocita testirano na celom uzorku, što odgovara rezultatima predhodno pomenute studije.

Prosečna vrednost Duke Tredmil Skora pre sprovođenja naše studije iznosi 4,7 testirano na celom uzorku, svrstavajući ispitanike u grupu umerenog rizika za nastanak koronarne bolesti. Nakon intervencije prosečna vrednost Duke Tredmil Skora iznos 5,0 testirano na celom uzorku, svrstavajući ispitanike u grupu malog rizika za nastanak koronarne bolesti. Ovo ukazuje na značajno protektivno delovanje osmonedeljnog aerobnog treninga na nastanak koronarne bolesti. Vrednost Duke Tredmil skora ispod 5 je povezana sa povećanjem ukupnog mortaliteta za 2,2 puta i kardiovaskularnog mortaliteta za 2,5 puta u odnosu na vrednost Duke Tredmil Skora iznad 5, ⁽²⁵⁵⁾ čime se potvrđuje protektivna uloga aerobnog fizičkog treninga u smanjenju ukupnog mortaliteta i kardiovaskularnog mortaliteta, što je potvrđeno našom studijom.

Našom studijom je pokazana pozitivna korelacija između vrednosti kardiovaskularnog kapaciteta i Duke Tredmil Skora testirano na celom uzorku. Povećanje Duke Tredmil Skora je povezano sa smanjenjem rizika za nastanak koronarne bolesti.

Naši rezultati pokazuju statistički značajnu razliku u prosečnim vrednostima verovatnoće nastanka umerene i teške koronarne bolesti u narednih pet godina kao i verovatnoće petogodišnjeg mortaliteta testirano na celom uzorku. Pored toga, pokazana je i negativna korelacija između nivoa kardiovaskularnog kapaciteta i verovatnoće nastanka koronarne bolesti kao i nivoa kardiovaskularnog kapaciteta i verovatnoće nastanka petogodišnjeg mortaliteta testirano na celom uzorku. Lee i saradnici su pokazali slične rezultate, naime po njihovim rezultatima povećanje funkcionalnog kapaciteta kardiorespiratornog sistema dovodi do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta. ⁽⁸⁷⁾

Našom studijom je pokazano da postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima srčane frekvence u miru testirano na celom uzorku nakon studije i ovo ukazuje na značajnu ulogu aerobnog treninga u stabilizovanju autonomnog nervnog sistema kod dijabetičara. Mi smo pokazali statistički značajnu razliku u prosečnim

vrednostima vremena povratka srčane frekvence na vrednost u mirovanju nakon testa opterećenja što ukazuje na bitnu ulogu fizičkog treninga u uspostavljanju ravnoteže autoimunog sistema, posebno kada se ima u vidu od ranije pokazana pozitivna korelacija između produženog povratka srčane frekvence na vrednost u miru i povećanog mortaliteta. ^(256, 257)

Redovno sprovođenje fizičkog treninga poboljšava srčanu funkciju i dugoročno preživljavanje kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Po istraživanju O'Connor i saradnika ⁽²⁵⁸⁾ i Oliveira i saradnika, ⁽²⁵⁹⁾ redukcijom tonusa simpatikusa u vidu smanjenja vrednosti srčane frekvence u miru i smanjenja učestalosti hronotropne inkompetence dolazi do supresije razvoja srčane insuficijencije. Efekat treninga na smanjenje vrednosti srčane frekvence u miru potvrđen je i našom studijom, testirano na celom uzorku.

Našim istraživanjem je pokazana statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima glikemije pre i nakon intervencije testirano na celom uzorku i prema polu, što korelira sa istraživanjem Burr i saradnika u kome se navodi da je najznačajniji efekat primene fizičkog treninga upravo poboljšanje glikemijske kontrole kod osoba koje su u predijabetičkom stadijumu ili imaju dijabetes melitus tip 2. ⁽¹³⁶⁾ Po istraživanju Geirsdottir i saradnika, primena osmonedeljnog aerobnog treninga ne dovodi do smanjenja nivoa glikemije našte kao ni glikoliziranog hemoglobina, ⁽²⁶⁰⁾ dok je našom studijom pokazano smanjenje nivoa glikemije ali ne i glikoliziranog hemoglobina, testirano na celom uzorku. Po rezultatima ranije pomenute nedavne meta-analize iz 2016. godine, ⁽²¹⁹⁾ četvoromesečna primena redovne fizičke aktivnosti rezultira signifikantnim smanjenjem nivoa glikoliziranog hemoglobina, dok po HART-D studiji iz 2013. godine devetomesečna primena fizičke aktivnosti efikasno smanjuje nivo glikoliziranog hemoglobina. ⁽²⁵⁰⁾ Može se pretpostaviti da je za smanjenje nivoa glikoliziranog hemoglobina potrebno sprovesti dugotrajniji program fizičke aktivnosti. Po skorašnjim istraživanjima Umpierre i saradnika, fizički trening u trajanju od dvanaest nedelja u kombinaciji sa dijetalnim režimom ishrane dovodi do značajnog smanjenja nivoa glikoliziranog hemoglobina, ^(139, 140) uz napomenu da u našoj studiji nije primenjen dijetalni režim ishrane. Istraživanjem Kadoglou i saradnika pokazano je da

aerobni trening kod pacijenata sa dijabetesom rezultira povećanjem maksimalne konzumacije kiseonika i poboljšanjem glikemijske kontrole kao i smanjenjem vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, što korelira sa rezultatima naše studije. ⁽¹¹⁵⁾ Alvarez i saradnici su pokazali da primena aerobnog intervalnog treninga visokog intenziteta uspešno dovodi do smanjenja nivoa glikemije i sistolnog krvnog pritiska, što korelira sa rezultatima naše studije. ⁽²⁶⁷⁾

Mi smo pokazali statistički značajno smanjenje vrednosti sistolnog krvnog pritiska testirano na celom uzorku, što u potpunosti odgovara rezultatima istraživanja Mc Neilly i saradnika ⁽¹⁵¹⁾ i Strasser i saradnika, ⁽¹⁵²⁾ kao i smanjenje vrednosti dijastolnog krvnog pritiska testirano na celom uzorku, što odgovara rezultatima Monteiro i saradnika. ⁽¹⁵⁴⁾ Prema ranije pomenutoj meta-analizi iz 2016. godine, primena fizičke aktivnosti rezultira smanjenjem vrednosti dijastolnog krvnog pritiska nakon šest meseci primene, dok je našom studijom taj efekat pokazan nakon dvomesečne intervencije. Jedno istraživanje na eksperimentalnim životinjama sa metaboličkim sindromom potvrdilo je signifikantno smanjenje sistolnog krvnog pritiska i povoljne efekte na metaboličke i kardiovaskularne faktore rizika kao efekat desetonedeljnog aerobnog treninga bez primene dijetetskog režima ishrane. ⁽²⁶¹⁾ Prema meta analizi iz 2014. godine, trening visokog intenziteta u trajanju od minimalno sto pedeset minuta nedeljno bilo u vidu aerobnog ili treninga sa otporom efikasno dovodi do smanjenja nivoa krvnog pritiska kod dijabetičara. ⁽¹⁵³⁾ Čak i pojedinačna primena aerobnog treninga lakog do umerenog intenziteta dovodi do značajnog smanjenja vrednosti krvnog pritiska u stanjima rezistentne hipertenzije. Nedavno istraživanje Santos-a i saradnika je pokazalo da jednokratna primena aerobnog treninga efikasno snižava krvni pritisak kod osoba sa rezistentnom hipertenzijom. ⁽²⁶²⁾ Naša studija pokazuje statistički značajnu razliku u prosečnim vrednostima maksimalnog sistolnog krvnog pritiska postignutog na testu opterećenja testirano na celom uzorku, odnosno vrednost maksimalnog sistolnog krvnog pritiska posle studije se smanjuje na isto zadato opterećenje na tredmilu što ukazuje na bolju kondicioniranost kardiovaskularnog sistema, dok nije pokazana statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima maksimalnog dijastolnog krvnog pritiska testirano na celom uzorku. Po rezultatima meta-analize iz 2014. godine, trening visokog intenziteta u trajanju od najmanje sto pedeset minuta nedeljno efikasno snižava krvni

pritisak kod dijabetičara. ⁽¹⁵³⁾ Naše istraživanje je pokazalo da osmonedeljna primena aerobnog fizičkog treninga signifikantno smanjuje vrednost kako sistolnog tako i dijastolnog krvnog pritiska i time deluje protektivno na kardiovaskularni sistem.

Primena osmonedeljnog aerobnog fizičkog treninga ne dovodi do normalizovanja lipidnog statusa prema našim rezultatima. Istraživanjem Zou i saradnika pokazano je da dugotrajna primena fizičkog treninga rezultira povećanjem vrednosti HDL-holesterola. Po Ring-Dimitriou i saradnicima, povećanje nivoa HDL-holesterola uzrokovano fizičkim treningom zavisi od intenziteta treninga, pola i genetike. Duže trajanje i veći intenzitet treninga signifikantnije povećavaju nivo HDL-holesterola. ⁽²⁶³⁾ Po Kirwan i saradnicima, primena fizičkog treninga u kombinaciji sa dijetalnim režimom ishrane sa niskim sadržajem ugljenih hidrata nakon dvanaest nedelja dovodi do smanjenja nivoa plazma triglicerida i telesne težine kod gojaznih osoba sa dijabetes melitusom, ⁽²⁶⁴⁾ dok u našoj studiji koja nije bila praćena dijetalnim režimom ishrane nije registrovano smanjenje nivoa plazma triglicerida, testirano na celom uzorku. Po meta-analizi na osnovu šesnaest studija, tek šestomesečna primena fizičke aktivnosti dovodi do signifikantnog smanjenja nivoa triglicerida. Izostanak promene nivoa triglicerida u našoj studiji mogao bi značiti da je osmonedeljni aerobni trening prekratak da bi izazvao takav efekat. Pored toga, treba uzeti u obzir da intervencija u našem istraživanju nije bila praćena dijetetskim režimom ishrane. Po Irwin i saradnicima, primena fizičkog treninga dovodi do smanjenja abdominalnih masti, što pozitivno korelira sa rezultatima naše studije koja pokazuje značajno smanjuje obima struka nakon intervencije, testirano na celom uzorku. ⁽²⁶⁵⁾ Slične rezultate dobijene pri približno istom trajanju aerobnog treninga kao u našoj studiji objavili su Winnick i saradnici. ⁽²⁶⁶⁾

6. ZAKLJUČCI

1. Naše istraživanje dokazuje veliku efikasnost aerobnog fizičkog treninga u vidu smanjenja rizika za nastanak koronarne bolesti i mortaliteta, poboljšanja kardiometaboličkog statusa i povećanja funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema čak i pri relativno kratkom trajanju primene od osam nedelja.
2. Naše istraživanje ukazuje na postojanje većeg broja pozitivnih korelacija između inflamatornih i koagulacionih parametara kod ispitanika muškog pola u odnosu na ispitanike ženskog pola sa dijabetes melitusom tip 2 a time i moguće povećan koagulacioni i inflamatorni potencijal kod ispitanika muškog pola, što bi trebalo ispitati u narednim istraživanjima.
3. Slabljenje jačine mnogih pozitivnih korelacija između parametara inflamacije i koagulacije nakon intervencije kod ispitanika oba pola ukazuje na efekat aerobnog treninga na smanjenje jačine povezanost između inflamatornih i

koagulacionih parametara u dijabetes melitusu tip 2, što bi trebalo ispitati u budućnosti.

4. Naše istraživanje ukazuje na jedinstveni efekat osmonedeljnog aerobnog treninga na poboljšanje stanja endotela putem smanjenja nivoa von Willebrand faktora koji je jedan od glavnih uzroka endotelne disfunkcije kod dijabetičara.
5. S obzirom na to da su nedavna istraživanja ukazala na mogući antiinflamatorni efekat faktora X koagulacije i da naše istraživanje pokazuje signifikantno povećanje nivoa faktora X koagulacije nakon osmonedeljnog aerobnog treninga, neohodno je sprovesti dalja klinička ispitivanja u tom pravcu.
6. Ispitivanje stanja koagulacije i inflamacije kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 bi trebalo da bude sastavi deo rutinskih ispitivanja, dok bi primena aerobog fizičkog treninga zbog svog jedinstvenog uticaja na kardiometabolički, inflamatorni i koagulacioni status trebala da ima nezaobilazno mesto u lečenju ovih bolesnika.

7.Literatura

- 1.World Health Organization, Global Report on Diabetes. (<http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>) Geneva, 2016.
- 2.IDF Diabetes Atlas, 6 th edn, 2013. www.idf.org/diabetesatlas.
- 3.Skrha J.Type 2 diabetes mellitus as a subclinical inflammation.Cas Lek Cesk. 2010;149(6):277-281.
- 4.American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014.Diabetes Care 2014;37(1):14-80.
- 5.Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F et al.ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. Diab Vasc Dis Res. 2014;11(3):133-173.
- 6.Pedersen BK. The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. J Physiol. 2009;587:5559-5568.
- 7.Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011 ;11(2):98-107.

- 8.Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2010 ;12(2):99-104.
9. Ortega Martinez de Victoria E, Xu X, Koska J, Francisco AM, Scalise M, Ferrante Jr AW, Krakoff J. Macrophage content in subcutaneous adipose tissue: associations with adiposity, inflammatory markers, and whole-body insulin action in healthy Pima Indians. *Diabetes.* 2009; 58: 385–393.
10. Guest CB, Park MJ, Johnson DR, Freund GG. *Front Biosci.* The implication of proinflammatory cytokines in type 2 diabetes. *Front Biosci.* 2008; 1(13):5187-5194.
11. Effoe VS, Correa A, Chen H, Lacy ME, Bertoni AG. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Associated With Incident Type 2 Diabetes Among African Americans: The Jackson Heart Study. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1694-1700.
12. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2010; 33(4):804-810.
13. Ridker PM, Silverman JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis *J Periodontol.* 2008;79(8):1544-1551.
14. Knudsen SH, Pedersen BK. Targeting inflammation through a physical active lifestyle and pharmaceuticals for the treatment of type 2 diabetes . *Curr Diab Rep.* 2015 ;15 : 82.
15. Baba MM, Kolawole BA, Ikem RT, Arogundade FA, et al .Serum C-reactive protein in Nigerians with type II diabetes mellitus. *Nig Q J Hosp Med.* 2010;20(3):108-113.
16. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, et al. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2008;15(3):278-284.
17. Zheng N, Shi X, Chen X, Lv W. Associations Between Inflammatory Markers, Hemostatic Markers, and Microvascular Complications in 182 Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Lab Med.* 2015;46(3):214-220.
18. Mugabo Y, L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. *Focus on preclinical findings.* 2010; 6(1):27-34.
19. Verma S, Kuliszewski MA , Li SH ,et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease . *Circulation.* 2004 ;109 (17) : 2058 – 2067.
20. Deichgräber P, Witte DR, Møller HJ, Skriver MV, Richelsen B, Jørgensen ME, Johansen NB, Sandbæk A. Soluble CD163, adiponectin, C-reactive protein and

progression of dysglycaemia in individuals at high risk of type 2 diabetes mellitus: the ADDITION-PRO cohort. *Diabetologia*. 2016 Nov;59(11):2467-2476.

21.Ridker PM,Wilson PW,Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109(23):2.

22.Barac A,Wang H, Shara NM, de Simone G,et al.Markers of inflammation, metabolic risk factors, and incident heart failure in American Indians: the Strong Heart Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(1):13-19.

23.Ebrahimi M, Heidari-Bakavoli AR, Shoeibi S, Mirhafez SR,Moohebat M, et al. Association of Serum hs-CRP Levels With the Presence of Obesity, Diabetes Mellitus, and Other Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):672-676.

24.Tutuncu Y, Satman I, Celik S, Dinccag N, Karsidag K, et al.A Comparison of hs-CRP Levels in New Diabetes Groups Diagnosed Based on FPG, 2-hPG, or HbA1c Criteria. *J Diabetes Res*. 2016; 2016:5827041.

25.Mirhafez SR, Ebrahimi M, Saberi Karimian M, Avan A, et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1298-1304.

26.Song J, Chen S, Liu X, Duan H, Kong J, Li Z.Relationship between C-Reactive Protein Level and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 ;10(12):e0144406.

27.Sen D, Ghosh S, Roy D¹.Correlation of C-reactive protein and body mass index with diabetic retinopathy in Indian population. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(1):28-29.

28.Yang XF, Deng Y, Gu H, Lim A, Snelligen T, et al. C-reactive protein and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol*. 2016 ;9(1):111-118.

29.Liu Q¹, Jiang CY, Chen BX, Zhao W, Meng D.The association between high-sensitivity C-reactive protein concentration and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(23):4558-4568.

30.Fatema N¹, Deebea F, Akter S, Sultana N, Nasrin B, Ali L, Begum SA. CRP (C-reactive protein) in Early Pregnancy Predictor for Development of GDM. *Mymensingh Med J*. 2016;25(2):271-276.

31.Alizadeh Dehnavi R, Beishuizen ED, van de Ree MA, Le Cessie S,et al. The impact of metabolic syndrome and CRP on vascular phenotype in type 2 diabetes mellitus.*Eur J Intern Med*.2008;19(2):115-121.

- 32.Thor M, Yu A, Swedenborg J. Markers of inflammation and hypercoagulability in diabetic and nondiabetic patients with lower extremity ischemia. *Thromb Res.* 2002 1;105(5):379-383.
- 33.Huffman FG, Whisner S, Zarini GG, Nath S. Waist circumference and BMI in relation to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Cuban Americans with and without type 2 diabetes.*Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(3):842-852.
- 34.Junqueira AS, Romêo Filho LJ,Junqueira Cde L. Evaluation of the degree of vascular inflammation in patients with metabolic syndrome .*Arq Bras Cardiol.* 2009;93(4):360-6, 353-359.
- 35.Crop MJ, Siemes C, Berendes P, van der Straaten F, et al .Influence of C-reactive protein levels and age on the value of D-dimer in diagnosing pulmonary embolism. *Eur J Haematol.* 2014;92(2):147-155.
- 36.Gordon D. O. Lowe, John W. G. Yarnell, Ann Rumley, David Bainton, Peter M. Sweetnam. C-Reactive Protein, Fibrin D-Dimer, and Incident Ischemic Heart Disease in the Speedwell Study.Are Inflammation and Fibrin Turnover Linked in Pathogenesis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*2001; 21: 603-610.
- 37.Topçiu-Shufta V, Haxhibeqiri V, Begolli L, Baruti-Gafurri Z, et al.Correlation of Inflammation and Lipoprotein (a) with Hypercoagulability in Hemodialysis Patients. *Med Arch.* 2015;69(4):232-235.
- 38.Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW ,et al .The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc .*2007; 39:1714–1719.
- 39.Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sütters K, et al Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study.Finnish Diabetes Prevention Study Group.2009;52(3):433-442.
- 40.Belalcazar LM, Reboussin DM, Haffner SM, Hoogeveen RC, et al.Look AHEAD Research Group. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2297-2303.
- 41.Balducci S,Zanuso S,Nicolucci A,Fernando F,et al.Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss.*Nutr Metab Cardiovasc Dis.*2010;20(8):608-617.
- 42.Kim KB¹. Effect of different training mode on Interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2014;18(4):371-378.
- 43.Ghiasi R¹, Ghadiri Soufi F, Mohaddes G, Alihemmati A, Somi MH, Ebrahimi H, Mirzaie Babil F, Alipour MR. Influence of regular swimming on serum levels of CRP, IL-6, TNF- α in high-fat diet-induced type 2 diabetic rats. *Gen Physiol Biophys.* 2016;35(4):469-476.

44. Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(11):2045-2052.
45. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Lin SS, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation and monocyte adhesion in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(3):249-259.
46. A. Mongirdienė, L. Kuršvietienė, A. Kašauskas. The coagulation system changes in patients with chronic heart failure. *Medicina (Kaunas).* 2010; 46 (9) : 642–647.
47. F. Ribeiro, A.J. Alves, A.J. Duarte, J. Oliveira. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol.* 2010; 141: 214–221.
48. C.J. Hammett, H. Prapavessis, J.C. Baldi, N. Varo, U. Schoenbeck, R. Ameratunga, et al. Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. *Am Heart J.* 2006;151:366–367.
49. Kafle DR, Shrestha P. Study of fibrinogen in patients with diabetes mellitus. *Nepal Med Coll J.* 2010;12(1):34-37.
50. Green D, Foiles N, Chan C, Schriener PJ, Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis :the CARDIA study. *Atherosclerosis.* 2009;202(2):623-631.
51. Le DS, Miles R, Savage PJ, Cornell E, Tracy RP ,et al. The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(3):317-323.
52. Velcheva I, Damianov P, Antonova N, Stoyneva Z, et al. Hemorheology and vascular reactivity in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):505-511.
53. Sakakibara H, Fujii C, Naito M. Plasma fibrinogen and its association with cardiovascular risk factors in apparently healthy Japanese subjects. 2004;19(3):144-148.
54. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, Lee CD, Choi YH, Fernhall B, Franklin BA. Relation of C-reactive protein, fibrinogen, and cardiorespiratory fitness to risk of systemic hypertension in men. *Am J Cardiol.* 2015 J;115(12):1714-1719.
55. Mongirdienė A, Kubilus R. Effect of physical training on indices of platelet aggregation and fibrinogen concentration in patients with chronic heart failure. *Medicina (Kaunas).* 2015;343-350.
56. K.M. Beavers, T.E. Brinkley, B.J. Nicklas. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta.* 2010;401:785-793.

57. Adamopoulos, J. Parissis, D. Karatzas. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble fas/soluble fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*.2002;39:653-663.
58. Wolfson N, Gavish D, Matas Z, Boaz M, Shargorodsky M. Relation of adiponectin to glucose tolerance status, adiposity, and cardiovascular risk factor load. *Exp Diabetes Res*.2012;2012:25062
59. Ryan AS , Berman DM , Nicklas BJ , Sinha M ,et al .Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes care* .2003;26 (8) : 2383 –2388.
60. Kadowaki TYT : Adiponectin and adiponectin receptors . *Endocr Rev*.2005; 26 : 439-451.
61. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol*. 2007;40(2):55-67.
62. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. *Diabetes Metab J*. 2015 ;39(5):363-372.
63. Pedersen BK, Febbraio MA . Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*.2008; 88:1379-1406.
64. Moran CN, Barwell ND, Malkova D, Cleland SJ, et al. Effects of diabetes family history and exercise training on the expression of adiponectin and leptin and their receptors *Metabolism*. 2011;60(2):206-214.
65. Simpson KA, Singh MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 ;16(2):241-256.
66. Joseph JJ, Echouffo-Tcheugui JB, Golden SH, Chen H, Jenny NS, et al. Physical activity, sedentary behaviors and the incidence of type 2 diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016; 23;4:1.
67. Blüher M, Zimmer P. Metabolic and cardiovascular effects of physical activity, exercise and fitness in patients with type 2 diabetes. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010 ;135(18):930-934.
68. Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*.2009;15:6-41.

69. Di Penta JM, Green-Johnson JM, Nurphy RJ. Type 2 diabetes mellitus, resistance training and innate immunity: is there a common link? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(6):1025-1035.
70. Carr ME. Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2001;5(1):44-45.
71. Saboor M, Moinuddin, Ajmal M, Ilyas S. Functional status of vascular endothelium in diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(2):239-243.
72. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW et al. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1999; 22 (11):1865 – 1870.
73. Haghooyjavanmard S, Nematbakhsh M, Monajemi A, Soleimani M. von Willebrand factor, C-reactive protein, nitric oxide, and vascular endothelial growth factor in a dietary reversal model of hypercholesterolemia in rabbit. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2008;152(1):91-95.
74. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):738-745.
75. Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, Wilson PW, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Toftler GH. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the Framingham Offspring study. *Circulation*. 2008;118(24):2533-2539.
76. Payne AB, Miller CH, Hooper WC, Lally C, Austin HD. High factor VIII, von Willebrand factor, and fibrinogen levels and risk of venous thromboembolism in blacks and whites. *Ethn Dis*. 2014;24(2):169-174.
77. Green D, Tian L, Greenland P, Liu K, Kibbe M, Tracy R, et al. Association of the von Willebrand Factor-ADAMTS13 Ratio With Incident Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016 Jun 17. pii: 1076029616655615.
78. Zareba W, Pancio G, Moss AJ, Kalaria VG, et al. Increased level of von Willebrand factor is significantly and independently associated with diabetes in postinfarction patients. *THROMBO Investigators. Thromb Haemost*. 2001(3):791-799.
79. Verkleij CJ, Bruijn RD, Meesters EW, Gerdes VE, Meijers JC, Marx PF. The Hemostatic System in Patients With Type 2 Diabetes With and Without Cardiovascular Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):57-63.

- 80.Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, Gomes KB, Fernandes AP. Hypercoagulability and cardiovascular disease in diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta*. 2013;415:279-285.
- 81.Xiang Y, Cheng J, Wang D, Hu X, et al. Hyperglycemia repression of miR-24 coordinately upregulates endothelial cell expression and secretion of von Willebrand factor. *Blood*. 2015;125(22):3377-3787.
82. Creighton BC, Kupchak BR, Aristizabal JC, Flanagan SD, et al. Influence of training on markers of platelet activation in response to a bout of heavy resistance exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(9):2203-2209.
- 83.Gómez-Banoy N, Mockus I. MicroRNAs: circulating biomarkers in type 2 Diabetes Mellitus and physical exercise. *Rev Med Chil*. 2016 ;144(3):355-363.
- 84.Androulakis NE, Koundourakis NE, Nioti E, Spatharaki P, et al. Vasc Health Risk Manag. Preseason preparation training and endothelial function in elite professional soccer players.2015 ;11:595-599.
- 85.Jahangard T, Torkaman G, Ghosheh B, Hedayati M, Dibaj A. The effect of short-term aerobic training on coagulation and fibrinolytic factors in sedentary healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2009; 64(4):223-227.
- 86.Shimizu R, Hotta K, Yamamoto S, Matsumoto T, Kamiya K, et al. Low-intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(4):749-757.
- 87.Lee DC, Sui X, Artero EG, Lee IM, Church TS, et al.Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2011 ;124(23):2483-2490.
- 88.van Loon JE, Sonneveld MA, Praet SF, de Maat MP, Leebeek FW. Performance related factors are the main determinants of the von Willebrand factor response to exhaustive physical exercise. *PLoS One*. 2014;9(3):e91687.
- 89.Huskens D¹, Roest M, Remijn JA, Konings J, et al. Strenuous exercise induces a hyperreactive rebalanced haemostatic state that is more pronounced in men. *Thromb Haemost*. 2016;115(6):1109-1119.
- 88.M. R. Dayer, M. Mard-Soltani, M. S.Dayer, and S. M. R. Alavi.Causality relationships between coagulation factors in type 2 diabetes mellitus: path analysis approach. *Med J Islam Repub Iran*. 2014; 28: 59.
- 89.Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-172.

- 90.Konieczynska M, Fil K, Bazanek M, Undas A1.Prolonged duration of type 2 diabetes is associated with increased thrombin generation, prothrombotic fibrin clot phenotype and impaired fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 2014;111(4):685-693.
- 91.Zorlu A, Yilmaz MB, Yucel H, Bektasoglu G, Refiker Ege M, Tandogan I.Increased d-dimer levels predict cardiovascular mortality in patients with systolic heart failure.*J Thromb Thrombolysis.* 2012;33(4):322-328.
- 92.Wakabayashi I, Masuda H. Association of D-dimer with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 ;27(1):29-35.
- 93.Domingueti CP, Fóscolo RB, Reis JS, Campos FM, Dusse LM, Carvalho Md, Braga Gomes K, Fernandes AP.Association of Haemostatic and Inflammatory Biomarkers with Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2315260.
- 94.Domingueti CP, Fuzatto JA, Fóscolo RB, Reis JS, Dusse LM, Carvalho Md, Gomes KB, Fernandes AP.Association between Von Willebrand factor, disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif member 13, d-Dimer and cystatin C levels with retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 2016;459:1-4.
- 95.Domingueti CP, Dusse LM, Fóscolo RB, Reis JS, Annichino-Bizzacchi JM, et al.Von Willebrand Factor, ADAMTS13 and D-Dimer Are Correlated with Different Levels of Nephropathy in Type 1Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132784.
- 96.Soares AL, Sousa Mde O, Dusse LM, Fernandes AP ,et al.Type 2 diabetes: assessment of endothelial lesion and fibrinolytic system markers. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007; 18(5):395-399.
- 97.Koehler KS, Bottoni T.The effect of exercise on D-dimer levels. *Mil Med.* 2014;179(2):225-230.
98. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Celik S, Ovali E, et al .Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract.* 2005 ;14(1):22-30.
- 99.Ku SK, Bae JS. Inhibitory Effect of FXa on Secretory Group IIA Phospholipase A2. *Inflammation.* 2015;38(3):987-994.
- 100.A. Bukowskaa, I. Zachariasa, S.e Weinertb, K.Skoppa, et al.Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. *European Journal of Pharmacology.*2013; 718 (1-15):114-123.
- 101.Gleeson EM, O'Donnell JS, Hams E, Ni Ainle F, et al. Activated factor X signaling via protease-activated receptor 2 suppresses pro-inflammatory cytokine production from LPS-stimulated myeloid cells. *Haematologica.* 2014;99(1):185-193.

- 102.Szeremeta M, Kemona-Chetnik I, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, et al.The relations between platelet count, mean platelet volume and HbA1C in patients with type 2 diabetes. *Przegl Lek.* 2009;66(12):1049-1051.
- 103.Ribeiro J ,Almeida-Dias A ,Oliveira AR , Mota J,et al.Exhaustive exercise with high eccentric components induces prothrombotic and hypofibrinolytic responses in boys.*Int J Sports Med.* 2007;28 (3) :193-196.
- 104.Nagy E, Janszky I, Eriksson-Berg M, Al-Khalili F, Schenck-Gustafsson K. The effects of exercise capacity and sedentary lifestyle on haemostasis among middle-aged women with coronary heart disease. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):899-904.
- 105.Hilberg T, Menzel K, Gläser D, Zimmermann S, Gabriel HH.Exercise intensity: platelet function and platelet-leukocyte conjugate formation in untrained subjects. *Thromb Res.* 2008;122(1):77-84.
- 106.Menzel K,Hilberg T.Coagulation and fibrinolysis are in balance after moderate exercise in middle –aged participants.*Clin Appl Thromb Hemost.*2009;15(3):348-355.
107. Hämäläinen H, Rönnemaa T, Virtanen A, Lindström J ,et al. Improved fibrinolysis by an intensive lifestyle intervention in subjects with impaired glucose tolerance. The Finnish Diabetes Prevention Study; Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Diabetologia.* 2005;48(11):2248-2253.
- 108.Ribisl PM,Lang W,Jaramillo SA,Jakicic JM,et al.;Exercise capacity and cardiovascular/metabolic characteristics of overweight and obese individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD clinical trial. Look AHEAD Research Group. *Diabetes Care.* 2007 ;30(10):2679-2684.
- 109.Hassinen M,Lakka TA,Hakola L,Savonen K,Komulainen P ,et al Cardiorespiratory fitness and metabolic syndrome in older men and women:the dose response to Exercise Training(DR's EXTRA)study.*Diabetes Care.*2010;33(7):1655-1657.
- 110.Korpelainen R, Lämsä J, Kaikkonen KM, Korpelainen J, Laukkanen J, et al. Exercise capacity and mortality - a follow-up study of 3033 subjects referred to clinical exercise testing. *Ann Med.* 2016;48(5):359-366.
- 111.Laukkanen JA, Zaccardi F, Khan H, Kurl S, Jae SY, Rauramaa R. Long-term Change in Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality: A Population-Based Follow-up Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1183-1188.
- 112.Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Bawner CA, Al-Mallah MH. Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation: Results From the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation.* 2015;131(21):1827-1834.
- 113.Juraschek SP, Blaha MJ, Blumenthal RS, Bawner C, Qureshi W, Keteyian SJ, Schairer J, Ehrman JK, Al-Mallah MH.Cardiorespiratory fitness and incident

diabetes: the FIT (Henry Ford Exercise Testing) project. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1075-1081.

114.Zaccardi F, O'Donovan G, Webb DR, Yates T, Kurl S, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes mellitus: A 23-year cohort study and a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2015 Nov;243(1):131-137.

115.Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Sailer N, et al. Cardiorespiratory capacity is associated with favourable cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2009;23(3):160-166.

116.Sui X, Hooker SP, Lee IM, Church TS, Colabianchi N, et al. A prospective study of cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2008;31(3):550-555.

117.Libardi CA, Souza GV, Gáspari AF, Dos Santos CF, et al. Effects of concurrent training on interleukin-6, tumour necrosis factor- α and C-reactive protein in middle-aged men. *J Sports Sci*. 2011;29(14):1573-1581.

118.Crowe C, Gibson I, Cunningham K, Kerins C, Costello C, et al. Effects of an eight week supervised, structured lifestyle modification programme on anthropometric, metabolic and cardiovascular risk factors in severely obese adults. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:37.

119.Willoughby TN¹, Thomas MP¹, Schmale MS¹, Copeland JL¹, Hazell TJ². Four weeks of running interval training improves cardiorespiratory fitness in young and middle-aged adults. *J Sports Sci*. 2015:1-8.

120.Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;46(8):1071-1081.

121.Matsuo T, So R, Shimojo N, Tanaka K. Effect of aerobic exercise training followed by a low-calorie diet on metabolic syndrome risk factors in men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(9):832-8.

122.Kemi OJ, Ceci M, Condorelli G, Smith GL, Wisloff U. Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase function is increased by aerobic interval training. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2008;15(2):145-148.

123.Lahaye S¹, Delamarche A, Malardé L, Vincent S, et al. Intense exercise training induces adaptation in expression and responsiveness of cardiac β -adrenoceptors in diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:72.

124.Serra AJ, Santos MH, Bocalini DS, Antonio EL, et al. Exercise training inhibits inflammatory cytokines and more than prevents myocardial dysfunction in rats with sustained beta-adrenergic hyperactivity. *J Physiol*. 2010;588(13):2431-2442.

125. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:665–671.
126. Brassard P, Legault S, Garneau C, Bogaty P, Dumesnil JG, Poirier P. Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(11):1896-901.
127. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: update on pathophysiological mechanisms. *Herz.* 2008;33(3):184-190.
128. Miguel Luiz Batista Júnior I; Renato Delascio Lopes II, III; Marília Cerqueira Leite Seelaender I; Antonio Carlos Lopes II. Antiinflammatory effect of physical training in heart failure role of TNF- α and IL-10. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009;93(6):643-651.
129. Ross R, Despres JP. Abdominal obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: contribution of physical activity/exercise. *Obesity.* 2009;17(3):1-2.
130. Conen D, Rexrode KM, Creager MA, Ridker PM, Pradhan AD. Metabolic syndrome, inflammation, and risk of symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective study. *Circulation.* 2009;120(12):1041-1047.
131. Tucker PS, Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Can exercise minimize postprandial oxidative stress in patients with type 2 diabetes? *Curr Diabetes Rev.* 2008 ;4(4):309-319.
132. Wang Y, Simar D, Fiatarone Singh MA. Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25(1):13-40.
133. Cao SC, Zhao G, Chang B, Zhang H. Effects of exercise on expression and phosphorylation of PI3K and PKB in insulin signaling in the skeletal muscles of type 2 diabetic rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010;30(6):1217-1221.
134. Hussey SE, McGee SL, Garnham A, McConell GK, Hargreaves M. Exercise increases skeletal muscle GLUT4 gene expression in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(8):768-771.
135. Stephens NA, Xie H, Johannsen NM, Church TS, Smith SR, Sparks LM. A transcriptional signature of "exercise resistance" in skeletal muscle of individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2015 ;64(9):999-1004.
136. Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC. The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. *Phys Sportsmed.* 2010;38(1):72-82.

137. Kadoglou N, Iliadis F, Angelopoulou N, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2007;14(6):837-843.
138. Sénéchal M, Swift DL, Johannsen NM, Blair SN, Earnest CP, Lavie CJ, Church TS. Changes in body fat distribution and fitness are associated with changes in hemoglobin A1c after 9 months of exercise training: results from the HART-D study. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2843-9.
139. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-9.
140. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*. 2013;56(2):242-51.
141. Ciangura C. Physical activity in type 2 diabetes. *Rev Prat*. 2010;60(4):490-494.
142. Bweir S, Al-Jarrah M, Almalaty AM, Maayah M, et al. Resistance exercise training lowers HbA1c more than aerobic training in adults with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1:27.
143. Fatone C, Guescini M, Balducci S, Battistoni S, et al. Two weekly sessions of combined aerobic and resistance exercise are sufficient to provide beneficial effects in subjects with Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(7):489-495.
144. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, Kenny GP, et al. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a modeling trial. *Diabetologia*. 2010;53(4):632-640.
145. Kasimay O, Ergen N, Bilsel S, Kacar O, et al. Diet-supported aerobic exercise reduces blood endothelin-1 and nitric-oxide levels in individuals with impaired glucose tolerance. *J Clin Lipidol*. 2010;4(5):427-434.
146. Bordenave S, Brandou F, Manetta J, Fédou C, et al. Effects of acute exercise on insulin sensitivity, glucose effectiveness and disposition index in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2008;34(3):250-257.
147. Frösig C, Rose AJ, Treebak JT, Kiens B, et al. Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160. *Diabetes*. 2007; 56: 2093–2102.
148. Chahwala V, Arora R. Cardiovascular manifestations of insulin resistance. *Am J Ther*. 2009;16(5):14-28.

- 149.Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2016 ;40(4):253-71.
- 150.Rizvi AA. Hypertension, obesity, and inflammation: the complex designs of a deadly trio.*Metab Syndr Relat Disord*. 2010 ;8(4):287-294
- 151.McNeilly AM, McClean C, Murphy M, McEneny J,et al.Exercise training and impaired glucose tolerance in obese humans. *J Sports Sci*. 2012;30(8):725-732.
- 152.Strasser B, Siebert U, Schobersberger W.Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med*. 2010;40(5):397-415.
- 153.Figueira FR, Umpierre D, Cureau FV, Zucatti AT, Dalzochio MB, Leitão CB, Schaan BD.Association between physical activity advice only or structured exercise training with blood pressure levels inpatients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2014 ;44(11):1557-1572.
- 154.Monteiro LZ, Fiani CR, Freitas MC, Zanetti ML, Foss MC. Decrease in blood pressure, body mass index and glycemia after aerobic training in elderly women with type 2 diabetes. *Arq Bras Cardiol*. 2010 ;95(5):563-570.
- 155.Simões GC, Moreira SR, Kushnick MR, Simões HG, Campbell CS. .Postresistance exercise blood pressure reduction is influenced by exercise intensity in type-2 diabetic and nondiabetic individuals. *J Strength Cond Res*. 2010;24(5):1277.
- 156.Takeki Suzuki, Ronit Katz, Nancy Swords Jenny,Neil A. Zakai,et al. Metabolic Syndrome, Inflammation, and the Incident Heart Failure in the Elderly: the Cardiovascular Health Study.*Circ Heart Fail*.2008;1(4):242-248.
- 157.Valle Gottlieb MG, da Cruz IB, Duarte MM, Moresco RN, Wiehe M, et al. Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):586-591.
- 158.Nakano S, Kuboki K, Matsumoto T, Nishimura C, Yoshino G. Small, dense LDL and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in metabolic syndrome with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(4):410-415.
- 159.Madsen SM1, Thorup AC1, Bjerre M2, Jeppesen PB1. Does 8 weeks of strenuous bicycle exercise improve diabetes-related inflammatory cytokines and free fatty acids in type 2 diabetes patients and individuals at high-risk of metabolic syndrome? *Arch Physiol Biochem*. 2015; 121(4):129-38.

- 160.Iborra RT,Ribeiro IC,Neves MQ,Charf AM,et al. Aerobic exercise training improves the role of high-density lipoprotein antioxidant and reduces plasma lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus.Scand J Med Sci Sports. 2008;18(6):742-750.
- 161.Gavin C,Sigal RJ,Cousins M,Menard ML,Atkinson M,et al.Resistance exercise but not aerobic exercise lowers remnant-like lipoprotein particle cholesterol in type 2 diabetes :A randomized controlled trial.Atherosclerosis.2010;213(2):552-557 .
- 162.Bye A, Tjønnå AE, Stølen TO, Røsjørgen RE, Wisløff U. Transcriptional changes in blood after aerobic interval training in patients with the metabolic syndrome.Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16(1):47-50.
- 163.Zisser H, Riddell MC.Exercise equipment and diabetes.Int J Clin Pract Suppl.2010; (166):64-69.
164. Burr JF,Rowan CP,Jamnik VK,Riddell MC,et al.The role of physical activity in the type 2 diabetes prevention:physiological and practicalperspectives.Phys Sportsmed.2010;38(1);72-78.
- 165.Okada S,Hiuge A,Makino H,Nagumo A,et al.Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.J Atheroscler Thromb.2010;17(8):828-833.
- 166.Sanz C,Gautier JF,Hanaire H. Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes. Diabetes Metab.2010;36(5):346-351.
- 167.Madden KM. Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes.Diabetes Metab Syndr Obes. 2013 ;6:233-239.
- 168.Su Y, Liu XM, Sun YM, Wang YY, Luan Y, Wu Y. Endothelial dysfunction in impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2008;102(4):497-498.
- 169.Cypress M , Tomky D . Microvascular complications of diabetes . Nurs Clin North Am . 2006 ; 41 (4) : 719-736.
170. Reyes-Soffer G, Holleran S, Di Tullio MR, Homma S, Boden-Albala B, Ramakrishnan R, Elkind MS, Sacco RL, Ginsberg HN.Endothelial function in individuals with coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2010 ;59(9):1365-1371.
- 171.Goldfine AB , Beckman JA , Betensky R ,et al. Family history of diabetes is a major determinant of endothelial function . J Am Coll Cardiol . 2006 ; 47 (12) : 2456 – 2461.
- 172.Mafrici A,Proietti R.Atherothrombosis in patients with type 2 diabetes mellitus:an overview of pathophysiology.G Ital Cardiol.2010;11(6):467-477.

- 173.Kostidou E,Koliakos G, Paletas K,Kaloyianni M.Monocyte attachment and migration through collagen IV in diabetes mellitus. *Mol Cells*. 2008;25(3):452-456.
174. Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, Kutala VK. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Clin Biochem*. 2016 Oct;31(4):372-379.
- 175.Maiti R, LAgrawalNK. Atherosclerosis in diabetes mellitus: role of inflammation.*Indian J Med Sci*.2007;61(5):292-306.
- 176.Hermans MP.Diabetes and the endothelium. *Acta Clin Belg*. 2007;62(2):97-101.
- 177.Cameron JD,Cruickshank JK.Glucose,insulin,diabetes and mechanism of arterial dysfunction.*Clin Exp pharmacol Physiol*.2007;34(7):677-682.
- 178.Polenova NV, Iavelov IS, Gratsianskiĭ NA. Factors associated with low ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *Kardiologia*. 2009;49(9):9-16.
- 179.Rizvi AA.Cytokine biomarkers,endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome:emerging concepts.*Am J Med Sci*.2009;338(4):310-318.
- 180.Jansson PA.Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes.*J Intern Med*. 2007;262(2):173-183.
- 181.Meyer MF, Lieps D, Schatz H, Pfohl M.Impaired flow-mediated vasodilation in type 2 diabetes: lack of relation to microvascular dysfunction.*Microvasc Res*. 2008;76(1):61-65.
- 182.Conti AA, Macchi C.Protective effects of regular physical activity on human vascular system. *Clin Ter*. 2013;164(4):293-294.
- 183.Pedralli ML, Waclawovsky G, Camacho A, Markoski MM, Castro I, Lehnen AM.Study of endothelial function response to exercise training in hypertensive individuals (SEFRET): studyprotocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016 ;17:84.
184. Haram PM, Adams V, Kemi OJ, Brubakk A, et al. Time-course of endothelial adaptation following acute and regular exercise. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:585–591.
- 185.Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, et al. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest*. 2000;105(11):1631–1639.
- 186.Heidarianpour A,Hajizadeh S,Ali N,Abbas G,Bigdili,Mohammad Reza,et al.Effects of chronic exercise and insulin signaling on endothelial dysfunction and insulin signaling of cutaneous microvascular in streptozotocin-induced diabetics rats.*European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*.2008;14(6):764-752.

187. Adams V, Linke A, Kränkel N, et al. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(5):555–562.
188. Passino C, Ry S, Severino S, et al. C-type natriuretic peptide expression in patients with chronic heart failure :effects of aerobic training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* .2008;15(2):168-172.
189. Cohen ND , Dunstan DW , Robinson C , Vulikh E ,et al . Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes . *Diabetes Res Clin Pract* . 2008 ; 79 (3) : 405-411.
190. De Meirelles L.R., Mendes-Ribeiro A.C., Mendes M.A.P., Da Silva M.N.S.B., John Clive Ellory J.C., et al. Chronic exercise reduces platelet activation in hypertension: upregulation of the L-arginine-nitric oxide pathway. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*.2009; 19(1):67–74.
191. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(8):543-549.
192. Tobin LW, Kiens B, Galbo H. The effect of exercise on postprandial lipidemia in type 2 diabetic patients. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102(3):361-370.
193. Walther C, Adams V, Bothur I, Drechesler K, Fikenzer S, et al. Increasing physical education in high school students: effects on concentration of circulating endothelial progenitor cells. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2008;15(4):416-422.
194. Guo Y, Ledesma RA, Peng R, Liu Q, Xu D. The Beneficial Effects of Cardiac Rehabilitation on the Function and Levels of Endothelial Progenitor Cells. *Heart Lung Circ*. 2017;26(1):10-17.
195. Waclawovsky G, Umpierre D, Figueira FR, De Lima ES, Alegretti AP, Schneider L, Matte US, Rodrigues TC, Schaan BD. Exercise on Progenitor Cells in Healthy Subjects and Patients with Type 1 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(2):190-199.
196. Gómez-Banoy N, Mockus I. MicroRNAs: circulating biomarkers in type 2 Diabetes Mellitus and physical exercise. *Rev Med Chil*. 2016 ;144(3):355-363.
197. Hesselink MK, Schrauwen-Hinderling V, Schrauwen P. Skeletal muscle mitochondria as a target to prevent or treat type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):633-645
198. Hey-Mogensen M, Hojlund K, Vind BF, Wang L, et al. Effect of physical training on mitochondrial respiration and reactive oxygen species release in skeletal muscle in patients with obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(9):1796-1785.

- 199.Meex RC,Schrauwen-HinderlingVB,Moonen-Kornips E,Schaart G,et al.Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity. *Diabetes*. 2010; 59(3):572-579.
- 200.Phielix E,Meex R,Moonen-Kornpris E,Hesselink MK,Schrauwen P.Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals.*Diabetologia*.2010; 53(8):1714-1721.
201. Tantiwong P, Shanmugasundaram K, Monroy A, Ghosh S, Li M,et al. NF- κ B activity in muscle from obese and type 2 diabetic subjects under basal and exercise-stimulated conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.2010;299(5):794-801.
- 202.Adams V, Linke A, Gielen S, Erbs S, et al.Modulation of Murf-1 and MAF bx expression in the myocardium by physical exercise training.*European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*.2008;15(3):293-299.
203. Cheng SM, Ho TJ, Yang AL, Chen IJ, Kao CL ,et al.Exercise training enhances cardiac IGFI-R/PI3K/Akt and Bcl-2 family associated pro-survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Cardiol*. 2013 ;167(2):478-485.
- 204.Oberbach A.Timmerman, Michael G. Flynn, Paul M. Coen, Melissa M. Markofski.Exercise training-induced lowering of inflammatory(CD14_CD16)monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J. Leukoc. Biol*.2008; 84(5):1271-1278.
205. Castellano V, Patel DI, White LJ.Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol*.2008; 105:473-478.
- 206.Kilpeläinen TO, Laaksonen DE, Lakka TA, Herder C ,et al.The rs1800629 polymorphism in the TNF gene interacts with physical activity on the changes in C-reactive protein levels in the Finnish Diabetes Prevention Study.. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(10):757-759.
- 207.Karstoft K, Pedersen BK.Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* ;19(4):270-275.
208. Pederson Et. Al. Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate? *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 2003;24:113-119.
- 209.Makris AC, Sotzios Y, Zhou Z, Makropoulou M ,et al.Nitric oxide stimulates interleukin-6 production in skeletal myotubes. *J Interferon Cytokine Res*. 2010;30(5):321-327.

210. Blain H, Jaussent A, Béziat S, Dupuy AM, et al. Low serum IL-6 is associated with high 6-minute walking performance in asymptomatic women aged 20 to 70 years. *Exp Gerontol*. 2012 ;47 (2):143-148.
211. Hingorani AD, Casas JP. *Lancet*. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379(9822):1214-1224.
212. Bernecker C, Scherr J, Schinner S, Braun S, Scherbaum WA, Halle M. Evidence for an exercise induced increase of TNF- α and IL-6 in marathon runners. *Scand J Med Sci Sports*;2013 ;23(2):207-214.
213. Kubaszek, et al. Promoter polymorphisms of the TNF alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2003;52:1872-1876.
214. Rosa Neto JC, Lira FS, Oyama LM, Zanchi NE, et al. Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. *Eur J Appl Physiol*. 2009 ;106(5):697-704.
215. Friedberg M, Zoumakis E, Hiroi N, Bader T, Chrousos GP, Hochberg Z. Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in mature human adipocytes by hypothalamic messengers. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88(1):385-393.
216. Konnov MV, Dobordzhinidze LM, Deev AD, Gratsianskiĭ NA. Waist circumference below metabolic syndrome harmonizing criteria is associated with increased cardiovascular risk. *Kardiologiia*. 2010;50(9):23-27.
217. Levinger I, Goodman C, Peake J, Garnham A, et al. Inflammation, hepatic enzymes and resistance training in individuals with metabolic risk factors. *Diabet Med*. 2009;26:220–227.
218. Swift DL¹, Johannsen NM, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effect of exercise training modality on C-reactive protein in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 ;44(6):1028-1034.
219. Zou Z, Cai W, Cai M, Xiao M, Wang Z. Influence of the intervention of exercise on obese type II diabetes mellitus: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2016 ;10(3):186-201.
220. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH, Al-Shreef FM. Plasma inflammatory biomarkers response to aerobic versus resisted exercise training for chronic obstructive pulmonary disease patients. *Afr Health Sci*. 2016;16(2):507-515.
221. Bizheh N, Jaafari M. The Effect of a Single Bout Circuit Resistance Exercise on Homocysteine, hs-CRP and Fibrinogen in Sedentary Middle Aged Men. *Iran J Basic Med Sci*. 2011;14(6):568-573.

222. Mirzayan Shanjani Sanaz , Matin Homaei Hasan , Azarbijani Mohammad Ali and Ettefagh Leila. Effect of a cardiac rehabilitation program on fibrinogen and D-dimer in patients under coronary artery bypass grafting surgery. *European Journal of Experimental Biology*. 2014, 4(3):632-638.
223. Sand KL, Flatebo T, Andersen MB, Maghazachi AA. Effects of exercise on leukocytosis and blood hemostasis in 800 healthy young females and males. *World J Exp Med*. 2013 ;3(1):11-20.
224. Parker BA, Augeri AL, Capizzi JA, Ballard KD, Kupchak BR, Volek JS, Troyanos C, Kriz P, D'Hemecourt P, Thompson PD. Effect of marathon run and air travel on pre- and post-run soluble d-dimer, microparticle procoagulant activity, and p-selectin levels. *Am J Cardiol*. 2012;109(10):1521-1525.
225. Balagopal D.G., Sweeten W, Mann K.J. Zarandi H. et al. Response of fractional synthesis rate (FSR) of fibrinogen, concentration of D-dimer and fibrinolytic balance to physical activity-based intervention in obese children P. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 (6) : 1296–1303.
226. Nwose EU, Richards RS, Jelinek HF, Kerr PG. D-dimer identifies stages in the progression of diabetes mellitus from family history of diabetes to cardiovascular complications. *Pathology*. 2007;39(2):252-225.
227. Soares AL, Rosário PW, Borges MA, Sousa MO, et al. PAI-1 and D-dimer in type 2 diabetic women with asymptomatic macrovascular disease assessed by carotid Doppler. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(2):204-208.
228. Fu Y, Jiang H, Li LX, Chen J, Niu Q, Li RX. Correlation of coagulation indicators with inflammatory markers for sepsis in the patients with hematological malignancies. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2014;22(5):1381-1385.
229. Long ZF, Qu GY, Xu M. Relationship between the level of plasma D-dimer and diabetic microangiopathy. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2001 ;26(5):434-436.
230. Kathleen L, Wilson, M.S, Lianne Tomfohr, M.S, Kate Edwards, et al. Effects of Aerobic Fitness and Adiposity on Coagulation Biomarkers in Men vs. Women with Elevated Blood Pressure. *Eur J Cardiovasc Med*. 2012 ; 2(2): 122–128.
231. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001;17:953.
232. Nikolic SB, Adams MJ, Otahal P, Edwards LM, Sharman JE. Association of von Willebrand factor blood levels with exercise hypertension. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(5):1057-1065.
233. M. Lamprecht, H. Moussalli, G. Ledinski, B. Leschnik, et al. Effects of a single bout of walking exercise on blood coagulation parameters in obese women. *Journal of Applied Physiology* . 2013; 115(1): 57-63.

234. Beltan E, Chalabi T, Tripette J, Chout R, Connes P. Coagulation responses after a submaximal exercise in sickle cell trait carriers. *Thromb Res*, 2011; 127: 167–169.
235. Mahmoud S. El-Sayed Effects of Exercise on Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelet Aggregation. *Sports Medicine*. November 1996 ;22 (5) : 282-298.
236. Karampour S¹, Gaeini AA². The response of coagulation and anti-coagulant factors of elite athletes following acute resistance and high intensity interval exercises. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017 Apr 26. doi: 10.23736/S0022-4707.17.06822-0. [Epub ahead of print]
237. Lekakis J¹, Triantafyllidi H, Galea V, Koutroumbi M, Theodoridi T, Komporozos C, Ikonomidis I, Christopoulou-Cokkinou V, Kremastinos DT. The immediate effect of aerobic exercise on haemostatic parameters in patients with recently diagnosed mild to moderate essential hypertension. *J Thromb Thrombolysis*. 2008 ;25(2):179-184.
238. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Low plasma concentrations of coagulation factors II, VII and XI indicate increased risk among elderly with symptoms of heart failure. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(1):62-69.
239. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(6):684-920.
240. Rehab S. El-Hagracy, Gihan M. Kamal, Inas M. Sabry, Abeer A. Saad, Nahla F. Abou El Ezz, and Hesham A.R. Nasr. Tissue Factor, Tissue Factor Pathway Inhibitor and Factor VII Activity in Cardiovascular Complicated Type 2 Diabetes Mellitus Oman Med J. 2010; 25(3): 173–178.
241. Ip HL, Chan AY, Ng KC, Soo YO, Wong LK. Case Report: A 70-Year-Old Man with Undiagnosed Factor VII Deficiency Presented with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(8):664-666.
242. Van den Berg R, de Groot S, Swart KM, van der Woude LH. Physical capacity after 7 weeks of low-intensity wheelchair training. *Disabil Rehabil*. 2010;32(26):2244-2252.
243. Laukkanen J, Rauramaa R, Kurl S, et al. Exercise workload, coronary risk evaluation and risk of cardiovascular and all-cause death in middle-aged men. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2008;15(3):285-292.
244. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, et al. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population based cohort study. *Eur Heart J*. 2004;25:1428–1437.
245. Hansen D, Dendale P, van Loon LJ, Meeusen R. The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports Med*. 2010;40(11):921-940.

- 246.Jae Sy,Heffernan KS, Lee KM, Fern fall B,et al.Relation of cardiorespratory fitness to inflammatory markers, fibrinolytic factors and lipoprotein(a) in patients with type 2 diabetes mellitus.Am J Cardiol.2008;102(6):700-703.
- 247.Sari-Sarraf V, Aliasgarzadeh A, Naderali MM, Esmaeili H, Naderali EK. A combined continuous and interval aerobic training improves metabolic syndrome risk factors in men. Int J Gen Med. 2015 ;8:203-10.
- 248.Raber W, Raffesberg W, Waldhäusl W, Gasic S, Roden M. Exercise induces excessive normetanephrine responses in hypertensive diabetic patients . Eur J Clin Invest.2003;33 : 480-487.
- 249.Svacinová H, Nováková M, Placheta Z, Kohzuki M, et al. Benefit of combined cardiac rehabilitation on exercise capacity and cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes. Tohoku J Exp Med. 2008;215(1):103-111.
- 250.Pandey A, Swift DL, McGuire DK, Ayers CR, Neeland IJ, et al.Metabolic Effects of Exercise Training Among Fitness-Nonresponsive Patients With Type 2 Diabetes: The HART-D Study. Diabetes Care. 2015;38(8):1494-1501.
- 251.Leehey DJ, Moinuddin I, Bast JP, Qureshi S, Jelinek CS, et al. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. Cardiovasc Diabetol. 2009 ;8:62 .
- 252.Segerström AB, Glans F, Eriksson KF, Groop L, et al.Assessment of exercise capacity in women with type 2 diabetes. Clin Physiol Funct Imaging. 2008;28(5):294-298.
- 253.Karstoft K, Wallis GA, Pedersen BK, Solomon TP. The effects of interval- vs. continuous exercise on excess post-exercise oxygen consumption and substrate oxidation rates in subjects with type 2 diabetes. Metabolism. 2016 ;65(9):1316-1325.
- 254.Coquart JB, Lemaire C, Dubart AE, Luttenbacher DP, et al. Intermittent versus continuous exercise: effects of perceptually lower exercise in obese women. Med Sci Sports Exerc. 2008;40(8):1546-1553.
- 255.Gulati M1, Arnsdorf MF, Shaw LJ, Pandey DK, Thisted RA, et al. Prognostic value of the duke treadmill score in asymptomatic women. Am J Cardiol. 2005;96(3):369-375.
- 256.Jae SY, Carnethon MR, Heffernan KS, Fernhall B, Lee MK, Park WH.Heart rate recovery after exercise and incidence of type 2 diabetes in men. Clin Auton Res. 2009;19(3):189-192.

- 257.Goulopoulou S,Baynard T,Franklin RM,Fernfall B,et al.Exercise training improves cardiovascular autonomic modulation in response to glucose ingestion in obese adults with and without type 2 diabetes mellitus.Metabolism.2010;59(6):901-910.
- 258.O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial.JAMA.2009; 30(14):1439-1450.
- 259.Oliveira RS, Ferreira JC, Gomes ER, Paixao NA, et al. Cardiac anti-remodelling effect of aerobic training is associated with a reduction in the calcineurin/NFAT emodelin pathway in heart failure mice.J Physiol. 2009 ;587(15):3899-3910.
- 260.Geirsdottir OG, Arnarson A, Briem K, Ramel A,et al. Effect of 12-Week Resistance Exercise Program on Body Composition, Muscle Strength, Physical Function, and Glucose Metabolism in Healthy, Insulin-Resistant, and Diabetic Elderly Icelanders.J Gerontol A Biol Sci Med Sci.2012;67(11):1259-1265.
- 261.Paula Wesendonck Caponi,I Alexandre Machado Lehen,I Graziela Hünning Pinto,I Júlia Borges, et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68(7): 1010–1017.
- 262.Santos LP¹, Moraes RS, Vieira PJ, Ash GI, Waclawovsky G, Pescatello LS, Umpierre D.Effects of aerobic exercise intensity on ambulatory blood pressure and vascular responses in resistant hypertension: a crossover trial. J Hypertens. 2016;34(7):1317-1324.
- 263.Ring-Dimitriou S , von Duvillard SP , Paulweber B , et al . Nine months aerobic fitness induced changes on blood lipids and lipoproteins in untrained subjects versus controls . Eur J Appl Physiol .2007 ; 99 (3) : 291 – 299.
- 264.Kirwan JP, Barkoukis H, Brooks LM, Marchetti CM, et al. Exercise training and dietary glycemic load may have synergistic effects on insulin resistance in older obese adults. Ann Nutr Metab. 2009;55(4):326-333.
- 265.Irwin ML , Yasui Y , Ulrich CM , et al . Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in25postmenopausal women: a randomized controlled trial . JAMA .2003 ; 289 (3) : 323-330.
- 266.Winnick JJ, Gaillard T, Schuster DP. Resistance training differentially affects weight loss and glucose metabolism of White and African American patients with type 2 diabetes mellitus. Ethn Dis.2008;18(2):152–156.
- 267.Alvarez C, Ramirez-Campillo R, Martinez-Salazar C, Mancilla R, Flores-Opazo M, et al. Low-Volume High-Intensity Interval Training as a Therapy for Type 2 Diabetes. Int J Sports Med. 2016 ;37(9):723-729.

Biografija

Dr Divna Trebinjac je rođena 07.07.1972.godine u Beogradu. Završila je gimnaziju prirodno-matematičkog smera i srednju muzičku školu „Stanković”, odsek klavir. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je završila 1998.godine sa prosečnom ocenom 9,03. Magistarsku tezu pod nazivom : ”Uticaj rehabilitacije na funkcionalni status bolesnika sa dijabetes melitusom nakon infarkta miokarda” odbranila je pod mentorstvom Prof.dr Gordane Popović 2010. godine sa odličnom ocenom. Specijalizaciju iz fizikalne medicine i rehabilitacije završila je 2006.godine na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu sa odličnom ocenom. Od 2013. godine radi u Oslu kao specijalista fizijatar na odeljenju fizikalne medicine i rehabilitacije Univerzitetske bolnice Ullevål. Udata je i majka je dvoje dece od 17. i 15. godina.

Potpisani-a

Olivera Trebinjac

broj upisa

06-17512/62-12

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Uticaj aerobnog treninga na biokemijske parametre inflamacije, regulacije imuniteta i kapacitet kardiovaskularnog sistema kod bolesnika sa dijabetes mellitusom Tip 2

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celosti ili u delovima nije bila predložena za odbranu bilo koje diplome proma studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navršeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu.

Oslo, 11.06.2017

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Olga Trebunjac
Broj upisa 06-17512/62-12
Studijski program doktorske studije
Naslov rada Uloga društvenog branjiva na bratskojse pmaunbe inflacione i
Mentor Prof. dr. Ivana Petrović Marković koopelacije i
funkcionalni aspektet
Potpisani Olga Trebunjac zardovaskularnog sistema
uod bolesnic sa
dijabetes melitusom tip 2

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.

Polje doktoranda

U Beogradu

Oslo, 11.06.2017.

Olga Trebunjac

Izjava o korišćenju

Ovlašćenjem Univerzitetskog biblioteke "Svetozar Marković" da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

*Uticaj sredstva na brojeve poravnate naftne i
kafkanske i funkcionalne različitosti različitih
vidi odnosa za dijaloge i učitavanje tipa*

koja je moje autorsko delo.

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

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

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

Potpis doktoranda

Olivera Vrećina

10.11.2013. U Beogradu,