

**РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА**  
**УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ” СКОПЈЕ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА КАРДИОЛОГИЈА**  
**СКОПЈЕ**



**Д-р СЛАВИЦА БЛАГОЕ МИТРОВСКА Мр.Сци.Мед**

**ЕХОКАРДИОГРАФСКИ И КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА**  
**ДИЈАБЕТИЧНАТА КАРДИОМИОПАТИЈА**

**- ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА -**

Скопје  
Мај, 2017 год.

**Ментор:** Проф. Д-р Силвана Јованова  
Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје

**Рецензентска комисија:**

1. Проф. Д-р. Сашко Кедев - претседател
2. Проф. Д-р. Силвана Јованова - ментор
3. Проф. Д-р. Сашко Јовев - член
4. Проф. Д-р. Татјана Миленковиќ - член
5. Проф. Д-р. Андреја Арсовски - член

**Членови на комисијата за одбрана на докторската дисертација:**

1. **Проф. Д-р. Сашко Кедев**  
Претседател на комисијата  
Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје
2. **Проф. Д-р. Силвана Јованова - ментор**  
Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје
3. **Проф. Д-р. Сашко Јовев - член на комисијата**  
Универзитетска клиника за државна кардиохирургија, Скопје
4. **Проф. Д-р. Татјана Миленковиќ - член на комисијата**  
Универзитетска клиника за ендокринологија, Скопје
5. **Проф. Др. Андреја Арсовски - член на комисијата**  
Универзитет "Гоце Делчев" - Штип

**Датум на одбрана на докторската дисертација: 26.05.2017**  
**Студиска подпрограма - Клиничка медицина**  
**Поле на истражување – Кардиологија**

*На мојот син Благоја кој донесе среќа во мојот живот и даде смисла  
на моето постоење ....*

*Академската определба е долго патување, проследено со бројни препреки, непознатици, разочарувања и задоволства. Завршувањето на докторската дисертација не претставува крајна дестинација, напротив, се отвораат **нови хоризонти**, се поставуваат **нови цели**, **нови истражувања**.*

*Благодарност до менторот, **проф. д-р Силвана Јованова** која раководеше со изработката на докторската дисертација, активно учествувајќи во оформување на трудот од самиот почеток до неговата финална верзија.*

*За реализирање на трудот од голема важност беше соработката со **академик проф. д-р Сашко Кедев** од универзитетската клиника за кардиологија, **проф. д-р Сашко Јовев** од универзитетската клиника за државна кардиохирургија, **проф. д-р Татјана Миленковиќ** од универзитетската клиника за ендокринологија **проф. д-р Андреја Арсовски** од Универзитетот "Гоце Делчев" – Штип и **проф. д-р Винченцо Бајлон**, директор на истражувачкиот институт-Њутон Луис - Малта, чии дискусии, како и размената на искуства од научен аспект, ми беа од особена важност.*

*Им благодарам на **моите родители** кои ми го овозможиле школувањето, но најмногу од се му должам на **мојот син Благоја**, за украдените часови од детската игра и посветени науката, за неговата насмевка и невин детски поглед кои ми беа најсилен мотив за работа.*

## Извадок

**Вовед.** Дијабетичната кардиомиопатија се дефинира како срцева слабост во отсуство на коронарна артериска болест, валвуларна патологија и хипертензија. Нејзината етиологија е мултифакториелна, но патогенезата сеуште не е доволно елаборирана. Хипергликемијата, хиперлипидемијата и високиот оксидативен стрес, водат кон структурни и функционални алтерации на левата комора (ЛК) и се промотори на дијабетичната кардиомиопатија.

Инципиентна промена претставува дијастолната дисфункција на ЛК. Таа има долг асимптоматски период, но со тек на време води кон губиток на контрактилната функција на ЛК. Затоа, идентификацијата на субклиничката форма на дијабетичната кардиомиопатија, има голема важност во превенција на срцевата слабост.

**Цел на студијата.** Нашата цел беше да ја анализираме функцијата на ЛК кај асимптоматски пациенти со дијабетес мелитус тип 2, како и нејзината корелација со клиничките и биохемиските параметри.

**Дизајн на студијата:** Студијата е дизајнирана како студија на пресек во која се вклучени вкупно 137 испитаници. Целната група е составена од 72 асимптоматски пациенти со дијабетес мелитус тип 2 (инсулин зависен/орални хипогликемици), во отсуство на хипертензија, коронарна артериска болест и валвуларна патологија. Контролната група ја сочинуваат 65 условно здрави субјекти. Земајќи го предвид фактот дека дијастолната дисфункција е почеста кај индивидуи постари од 70 години, селекцијата е направена така што испитаниците се во старосна граница од 30 до 65 годишна возраст.

**Методи:** Сите пациенти беа подложени на ехокардиографска анализа на функцијата на ЛК со примена на конвенционалните (2Д, М-мод, Пулсна Доплер Анализа-ПДА на трансмитралниот проток) и современите техники на Ткивна Доплер Анализа-ТДА и анализа на деформација. Ја проценувавме поврзаноста на ехокардиографските параметри од трите техники со клиничките параметри (пол, возраст, БМИ, БСА, сооднос струк-колкови, должина на дијабетес) и биохемиските анализи (гликемиски профил, липиден профил, ЦРП), со помош на Pearson Product Moment of Correlation. Вредноста  $p < 0.05$  ја сметавме за статистички сигнификантна.

**Резултати:** Анализата на деформацијата идентификува најголем број на испитаници со отстапки во кинетиката на миокардот во целната група ( $n=45$ , 62%), во однос на другите ехокардиографски техники. Со ТДА нотирани се вкупно 40 пациенти (56%) со ДД и со ПДА вкупно 34 пациенти (47%). Нотиравме статистички значајна разлика во застапеноста на ДД меѓу двете групи, кај секоја ехокардиографска техника поединечно ПДА и ТДА ( $Z=2.3, p=0.01$ ;  $Z=2.9, p=0.003$ ). Бележевме силни негативни корелации на клиничките и биохемиските параметри со параметрите на ПДА и стреин анализата и силни позитивни корелации со параметрите на ТДА.

**Заклучок:** Доплер ехокардиографската анализа на ЛК кај пациенти со дијабетес овозможува идентификување на ЛК дисфункција во асимптоматска фаза и претставува важен дел во дијагностичкиот алгоритам кај дијабетичната кардиомиопатија. Современите ехокардиографски модалитети-ТДА и анализата на миокардната деформација, покажуваат супериорност во раната детекција на инципиентните промени во функцијата на ЛК и во идентификација на пациентите со дијабетес со висок ризик од развој на срцева слабост. Нивната примена во редовната клиничка пракса ќе овозможи навремена иницијација на третман на потенцијално модифицирачките фактори на ризик, со цел спречување на настанување на манифестна срцева слабост.

**Клучни зборови:** Дијабетична кардиомиопатија, дијабетес мелитус, дијастолна дисфункција на левата комора, ткивна доплер анализа, анализа на деформација.

## Abstract

**Background:** Diabetic cardiomyopathy is defined as heart failure independent of coronary artery, valve disease and hypertension. It has multifactorial etiology but the pathogenesis is incompletely understood. Hyperglycemia, hyperlipidemia and inflammation with high oxidative stress lead to structural and functional alterations of the left ventricle (LV) and promote diabetic cardiomyopathy.

Diastolic dysfunction is an early sign of diabetic cardiomyopathy. It has long asymptomatic period, but with time leads to loss of contractile function. Hence, the identification of subclinical diabetic cardiomyopathy and correction of potentially modified risk factors are very important in order to delay onset of heart failure.

**The aim:** We aimed to assess the LV function in asymptomatic diabetic patients and its correlation with clinical and biochemical parameters.

**Study design:** Cross-sectional study that include total number of 137 subjects. The target group consists of 72 asymptomatic normotensive patients with diabetes mellitus type 2, without coronary artery and valve diseases. The control group is composed of 65 apparently healthy subjects. Because diastolic dysfunction is very common in individuals older than 70 years, the participants were in timeframe of 30 to 65 years of age.

**Methods:** All patients were subject to echocardiography (conventional 2D, M-mode, PW Doppler analysis and contemporary techniques-TDI and 2D-Speckle-Tracking Echocardiography). We assessed the correlation between echocardiographic parameters and clinical (age, gender, BMI, BSA, waist to hip ratio, duration of diabetes) and biochemical analyses (glucose profile, lipid profile, CRP) by Pearson Product Moment of Correlation. A p-value of  $<0.05$  was considered to indicate significance.

**Results:** Analysis of deformation identify the greatest number of subjects with abnormal myocardial mechanics ( $n=45$ , 62%), compared to other echocardiographic techniques PDA ( $n=34$ , 47%) and TDA ( $n=40$ , 56%). We noted statistically significant difference between the groups regarding the LV dysfunction, in each imaging modality-PWD, TDI ( $Z=2.3$ ,  $p=0.01$ ;  $Z=2.9$ ,  $p=0.003$ ). There were strong negative correlations between clinical, biochemical and echocardiographic parameters of PW Doppler and 2D Speckle-Tracking Echocardiography, and strong positive correlations with TDI.

**Conclusion:** Doppler echocardiography is valuable imaging technique for identifying LV dysfunction in asymptomatic patients with diabetes, and is important part of diagnostic algoritam in diabetes cardiomyopathy. Novel Doppler-echocardiographic techniques as Tissue Doppler Imaging and Speckle-Tracking Echocardiography show superiority over other echocardiographic methods, regarding the early detection of LV functional abnormalities in asymptomatic diabetic population. Its introduction in daily routine will contribute to the timely initiation of treatment of risk factors, in order to prevent development of heart failure.

**Key words:** Diabetic cardiomyopathy, Diabetes mellitus, Left ventricular dysfunction, Tissue Doppler Imaging, Strain analysis.

## Содржина

1. Апстракт (македонски јазик).....	6
2. Апстракт (англиски јазик).....	7
3. Вовед.....	12
4. Епидемиолошки показатели.....	12
5. Дефинирање на дијабетичната кардиомиопатија.....	13
6. Етиологија.....	14
7. Метаболни фактори.....	14
8. Нарушен метаболизам на гликоза и гликотоксичност.....	14
<i>Гликолиза</i> .....	14
<i>Хипергликемија</i> .....	16
<i>Крајни производи на наредната гликолиза</i> .....	16
<i>Инсулинска резистенција и хиперинсулинемија</i> .....	18
9. Нарушен метаболизам на липиди и липотоксичност.....	19
<i>Дислипидемија</i> .....	19
<i>Липотоксичност</i> .....	20
10. Зголемен оксидативен стрес, зголемена продукција на реактивни видови на кислород.....	21
11. Улогата на фактор-1 на транскрипцијата (FOXO1) во контролата и експресијата на гени во патогенезата на дијабетичната кардиомиопатија.....	23
12. Патофизиолошки механизми во развојот на дијабетичната кардиомиопатија.....	24
Патофизиолошки механизми на систолната срцева слабост.....	24
Целуларни механизми на развој на систолна срцева слабост.....	24
Нарушена хомеостаза на калциум.....	25
Хемодинамика на развој на систолна срцева слабост.....	25
13. Патофизиолошки механизми на дијастолната срцева слабост.....	25
Нарушена релаксација на левата комора.....	25
Намалена комплијанса (прилагодливост) на левата комора.....	26
14. Активација на компензаторни механизми.....	27
Активација на хемодинамски механизми (механизам на Франк-Старлинг за одржување на рамнотежа).....	27
Процес на ремоделирање на левата комора.....	28
Активација на неурохуморалниот систем (активација на симпатичниот нервен систем и на системот ренин-ангиотензин-алдостерон).....	29
15. Дијагноза на дијабетичната кардиомиопатија.....	29
16. Клинички карактеристики на дијабетичната кардиомиопатија.....	31
17. Процена на функцијата на левата комора.....	32
18. Ехокардиографска анализа на левата комора.....	32
Конвенционални техники-дводимензионална (2Д) и М-мод ехокардиографија.....	33
Одредување на димензиите и волумените на левата преткомора.....	34
Пулсна доплер анализа.....	35
Стадиуми на дијастолна дисфункција.....	35
Пулсна доплер анализа на протокот низ белодробните вени.....	36
Ткивна доплер анализа-ТДА.....	37
Колор М-мод техника.....	39
Дводимензионална анализа на деформација и рата на деформација на сегментите на миокардот (2D Speckle Tracking Echocardiography-СТЕ, strain, strain-rate).....	40
19. Мотив за изработка на студијата.....	43
20. Хипотеза.....	43

21. Цел на трудот.....	43
22. Дизајн на студијата.....	44
23. Методи на работа.....	45
Клиничка процена. Клинички знаци и симптоми на срцева слабост.....	45
Ехокардиографска анализа.....	48
Конвенционална 2Д и М-мод ехокардиографија.....	48
<i>Димензии и волумени на ЛК и ејекциона фракција.....</i>	48
<i>Димензии и волумен на левата преткомора.....</i>	48
<i>Маса на левата комора.....</i>	48
Пулсна Доплер анализа на трансмитралниот проток.....	48
Ткивна доплер анализа-ТДА.....	49
2D speckle-tracking ехокардиографија (СТЕ).....	49
Биохемиски анализи.....	52
24. Статистичка обработка на податоци.....	54
25. Резултати.....	55
26. Компарација меѓу ехокардиографските техники во поглед на детекција на дијастолната дисфункција.....	64
27. Корелација меѓу клиничките карактеристики и ехокардиографските параметри.....	65
28. Корелација меѓу демографските/клиничките карактеристики и функцијата на левата комора.....	72
29. Корелација меѓу антропометриските карактеристики и функцијата на левата комора.....	72
30. Корелации меѓу лабораториско-биохемиските параметри и функцијата на левата комора.....	86
31. Корелација меѓу гликемискиот профил и функцијата на левата комора.....	86
32. Корелација меѓу липидниот профил и функцијата на левата комора.....	95
33. Корелација меѓу хиперлипидемијата и функцијата на левата комора.....	108
34. Корелација меѓу маркерот на инфламација ЦРП и функцијата на левата комора.....	112
35. Корелација меѓу масата на левата комора и функцијата на левата комора.....	116
36. Корелација меѓу примената на статини и функцијата на левата комора.....	129
37. Корелација меѓу видот на третманот на дијабетесот и функцијата на левата комора.....	134
38. ДИСКУСИЈА.....	137
39. ЗАКЛУЧОК.....	149
40. ЛИТЕРАТУРА.....	151



## Кратенки

**А-бран**- контракција на ЛП ДКП-дијастолен крвен притисок  
**АДА**- Американска асоцијација за дијабетес  
**АДП**- аденозин-ди-фосфат  
**АМВК-1**- адхезивен молекул на васкуларните клетки  
**АНП**-(atrial natriuretic-peptide) – натриуретичен пептид од лева преткомора  
**АТП**- аденозин-три-фосфат  
**Ацетил-КоА**- ацетил-коензим А  
**АО**-азот оксид,  
**АРПП- $\alpha$** - активација на рецепторот за пролиферација на пероксизомите  
**Ар-бран** - ретрограден проток при систола на ЛП

**Ба/Цн/СОД**- Бакар/Цинк/ супероксид дизмутаза  
**БКП**- белодробен капиларен притисок  
**БНП**-(brain natriuretic peptide)- мозочен натриуретичен пептид  
**БСА**- телесна површина  
**БМИ**- индекс на телесна маса

**ВЛП**- волумен на левата преткомора

**Глут 1**- транспортер на гликозата 1  
**Глут 4**- транспортер на гликозата 4  
**ГП**- глутатион пероксидаза  
**ГЛС**- глобален лонгитудинален стреин  
**ГРС**- глобален радијален стреин  
**ГЦС**- глобален циркумферентен стреин.  
**Г6Паза-(G6Pase)**- glucose 6-phosphatase

**2Д**- дводимензионална ехокардиографија  
**ДД**- дијастолна дисфункција  
**ДКП**- дијастолен крвен притисок  
**ДМ**-дијабетес мелитус  
**ДМТ2**- дијабетес мелитус тип 2  
**ДНК**- дезоксирибонуклеинска киселина  
**ДТ**- време на децелерација на Е-бранот

**Е- бран** - рано полнење на ЛК

**ЗS**- заден сид на ЛК

**ИЛ-1**- интерлеукин-1  
**ИВРТ**- изоволуменско време на релаксација

**КАБ**- коронарна артериска болест  
**КДВ**- крајно-дијастолен волумен  
**КДВИ**- крајно-дијастолен волумен индекс  
**КДПЛК**- крајно-дијастолен притисок во ЛК  
**КМЗПК-(СаМКР)**- калмодулин-зависна протеин киназа  
**КПНГ**- крајни продукти на напредната гликолиза  
**КСВ**- крајно-систолан волумен

**КСВИ-** крајно-систолен волумен индекс

**ЛК-** лева комора

**ЛКМИ-** индекс на маса на левата комора

**ЛДЛ-ц-** липопротеини со мала густина-ц

**ЛП-** лева преткомора

**ЛПВИ-** волумен индекс на левата преткомора

**ЛКДД-** внатрешни димензии на ЛК во фаза на дијастола

**ЛКСД-** внатрешни димензии на ЛК во фаза на систола

**ЛКХ-** хипертрофија на ЛК

**МАР-** митоген-активирачки протеин киназа

**МКП-** меѓукоморна преграда

**ММПс-** матрикс металопротеинази,

**ММПс/ТИМПс-**сооднос-(матрикс металопротеин-ази/ткивен инхибитор на матрикс металопротеинази)

**МнСОД-** манган супероксид дизмутаза

**МРТР-** митохондријална транзициона пора

**Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> - АТП-аза-** натриум-калциумовата пумпа-adenosine-tri-phosphatase

**НАДФ-** никотин-амид-ди-нуклеотид-фосфат

**НАДНФ-** никотин-амид-ди-нуклеотид-фосфат-хидрогеназа

**НГ-кВ-** нуклеарен фактор-кВ

**НТ-про-БНП-Н-** терминален фрагмент на про-БНП

**НХ<sub>2</sub>-** аминокислотна група

**ЕР-** ендоплазматски ретикулум

**ЕФ-** ејекциона фракција

**ЕТЛ-** ланец на електронски трансфер

**ОГТТ-** орален гликоза тест на толеранција

**ПАИ-1** - инхибитор на активаторот на плазминогенот

**ПДА-** пулсна доплер анализа

**ПДК-4-** пируват дехидрогеназакиназа-4

**ПЕПЦК мРНА-(PEPCK mRNA)-** phosphoenolpyruvate carboxykinase

**ПКЦ-** протеин киназа Ц ензим

**ПР-** пероксиредоксин

**РААС-** ренин-ангиотензин-алдостерон систем

**РВК-** реактивни видови на кислород

**РДЛК-** релативна дебелина на сидот на ЛК

**РКПНГ-** специфични рецептори за крајните продукти на наредната гликолиза

**СМК-** слободни масни киселини

**СК** - селективна коронарографија

**СКП-** систолен крвен притисок

**СЕРКА-2а-** саркоплазматска ретикуларна калциум-АТП-аза

**СР-** саркоплазматски ретикулум

**СТЕ-2D speckle-tracking** ехокардиографија

**СФ-** срцева фреквенција

**ТВ**- телесна висина  
**ТДА**- ткивна доплер анализа  
**ТГ**- триглицериди  
**ТИМПС**- ткивен инхибитор на матрикс металопротеиназите  
**ТЛР4-(TLR4-toll-like receptor-4)**  
**ТНФ- $\alpha$** - тумор некроза фактор- $\alpha$   
**ТнЦ**- Ц- поединица на тропонинот  
**ТР**- трикуспидна регургитација  
**ТРХ-(TRX)**- thioredoxin  
**ТТ**- телесна тежина

**ФИ-3**- фосфатидил-инозитол-3киназа  
**ФОКСО-1- (FOXO-1)**- фактор-1 на транскрипција

**ХбА1ц**- гликолизирани хемоглобин  
**ХДЛ**- липопротеини со голема густина  
**Х<sub>2</sub>С-(H<sub>2</sub>S)**- водороден сулфид  
**Х<sup>+</sup>-(H<sup>+</sup>)**- водород  
**Х<sub>2</sub>О-(H<sub>2</sub>O)**- вода  
**Х<sub>2</sub>О<sub>2</sub> - (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**- хидроген пероксид

**ЦРП** - Ц-реактивен протеин  
**ЦО<sub>2</sub> - (CO<sub>2</sub>)**- јаглероден диоксид

## **Вовед**

Дијабетес мелитус претставува метаболно заболување со мултифакториелна етиологија, комплексен патофизиолошки механизам и бројни компликации. Неговата инциденца и преваленца бележи постојан пораст како во развиените, така и во неразвиените земји, со што добива епидемски пропорции. Кардиоваскуларните заболувања се најчестите компликации кај популацијата со дијабетес и се одговорни за високиот морбидитет и морталитет. Најчестата кардиолошка манифестација е коронарната артериска болест (КАБ). Срцевата слабост од исхемично потекло е исто така почеста кај популацијата со дијабетес во споредба со општата популација.

Повеќето обсервациони студии укажуваат на постоење на линк помеѓу дијабетесот и срцевата слабост независно од присуството на срцева слабост претставува посебен клинички ентитет-дијабетична кардиомиопатија. Таа има своја еволуција. Започнува со присуство на факторите на ризик, продолжува со асимптоматски промени во структурата и во функцијата на левата комора (ЛКхипертензија, валвуларна и коронарна артериска болест (1). Овој вид на) и натамошниот тек води до појава на клинички манифестна срцева слабост.

Навременото откривање и корекција на потенцијално модифицирачките фактори на ризик, дефинирањето на патофизиолошките механизми и детекцијата на субклиничките форми на срцевата слабост, се примарен фокус на голем број студии. Нивната цел е намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет кај пациентите со дијабетес мелитус (ДМ).

## **Епидемиолошки показатели**

Податоците од епидемиолошките студии покажуваат нагорен тренд во поглед на честотата на дијабетесот. За магнитудата на проблемот, сведочат информациите добиени од Интернационалната Федерација за Дијабетес (International Federation of Diabetes) од 2015 год. На светско ниво бројот на пациенти со ДМ изнесува 415 милиони и се проценува дека до 2040 год, ќе се зголеми на 642 милиони. Тој број во Европа изнесува 59.8 милиони, со проценка за пораст до 2040 год на 71.1 милион. Во Македонија во 2015 год, регистрирани се вкупно 185.600 пациенти со дијабетес, со преваленца од 12% на 1.542.000 адултна популација и 2034 смртни случаи од ДМ. Се проценува тој број до 2040 год да достигне вкупно 249.000 (2).

Според Центарот за контрола и превенција на заболувањата (Center for Disease Control and Prevention-CDC) во САД бројот на пациенти со дијабетес изнесува 29.2 милиони што претставува 9.3% од популацијата, со 2 милиони нови случаи годишно и претпоставка за пораст до 2040 год. на 37 милиони (3).

Паралелно со зголемување на бројот на пациентите со дијабетес, се зголемува и инциденцата на кардиоваскуларните компликации. Присуството на дијабетес, преку зголемениот оксидативен стрес претставува потенциен ризик фактор за акцелерирачки развој на атеросклерозата, а со тоа и за развој на КАБ.

Во Framingham Heart Study пациентите од машки пол со дијабетес мелитус имаат двапати поголем ризик од срцева слабост, додека кај жените тој ризик е за 4 пати поголем, независно од присуството на хипертензија, КАБ, хипертрофија на ЛК и валвуларна болест (4). Смртноста од миокарден инфаркт во првиот месец кај

пациентите со дијабетес е поголема од 43%, за разлика од пациентите без дијабетес, каде е помала од 20% (5).

Важна консеквенца на дијабетесот е срцевата слабост чија инциденца е за 2-5 пати поголема од општата популација. Проспективната студија за дијабетес од Обединетото Кралство (U.K. Prospective Diabetes Study-UKPDS), во временски период од 10 години, бележи пораст на бројот на нови случаи со срцева слабост, од 2,3 на 11,9 на 1000 пациенти годишно (6). Во SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) студијата која ја анализира дисфункцијата на ЛК, процентот на пациенти со срцева слабост се движи до 26%, додека во V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial II) студијата тој процент е поголем од 20 (7,8).

Бројни експериментални и клинички студии укажуваат на постоење на срцева слабост кај асимптоматски пациенти со дијабетес мелитус со нормална маса на левата комора и без присуство на КАБ, валвуларна и хипертензивна болест (9). Кај овој тип на срцева слабост-дијабетична кардиомиопатија, дијастолната дисфункција (ДД) е доминантна. Таа се јавува во 40% од пациентите со дијабетес и претставува ран знак на дијабетична болест на срцето. Нејзиниот натамошен развој води до конгестивна срцева слабост.

Американската асоцијација за дијабетес (The American Diabetes Association-ADA) во март 2013 год. дава податок дека вкупната цена што американското општеството ја плаќа за дијагностицирање и третман на дијабетес мелитус, изнесува 245 билиони долари. Од нив 176 билиони долари се потрошени за хоспиталните болни, за лековите за дијабетес и за компликациите од него, како и 69 билиони долари загуба поради намалената работоспособност. Со тоа, дијабетесот не претставува само медицински туку и социоекономски проблем (10).

### **Дефинирање на дијабетичната кардиомиопатија**

Иако дијабетичната кардиомиопатија како посебен ентитет постои повеќе од 4 децении, сеуште постојат контроверзи околу нејзиното дефинирање. Терминот дијабетична кардиомиопатија за прв пат е воведен од страна на Shirley Rubler во 1972 год. Концептот се базира на постоење на структурни и функционални абнормалности на ЛК во отсуство на хипертензија, валвуларна патологија и КАБ (11).

Разликуваме 3 стадиуми на дијабетична кардиомиопатија:

1. **Ран стадиум**-се карактеризира со целуларни и метаболни промени, отсуство на структурни абнормалности, присутна ДД, сочувана ејекциона фракција (ЕФ),
2. **Среден стадиум**-се карактеризира со зголемена апоптоза, лесно зголемени димензии на ЛК, присутна ДД, нормална или лесно редуцирана ЕФ<50%,
3. **Доцен стадиум**-се карактеризира со отстапки во микроваскулатурата, зголемени димензии на ЛК и намалени срцеви перформанси кои водат до срцева слабост.

Во однос на засегање на ЕФ, дијабетичната кардиомиопатија се дефинира како дијабетична кардиомиопатија со сочувана и дијабетична кардиомиопатија со редуцирана ЕФ (12).

## **Етиологија**

Етиологијата на дијабетичната кардиомиопатија е мултифакториелна. Метаболните промени водат до целуларни и молекуларни абнормалности на ЛК, но нивните механизми не се детално разјаснети. Структурните промени на миокардот водат до функционални отстапки, но не се доволни самостојно да ја превземат одговорноста за појавата на кардиомиопатијата. Овој податок буди сомнеж за постоење на дополнителен фактор на ризик кој влијае врз миокардот и води до негова дисфункција. Последната деценија, интересот е насочен кон истражување на метаболните деранжменти во миокардот (13).

## **Метаболни фактори**

Факторите кои се вклучени во развојот на дијабетичната кардиомиопатија, индуцираат комплексни метаболни реакции. Меѓу нив најпроминентни се:

1. нарушен метаболизам на гликоза и гликотоксичност, испраќање на нарушени сигнали за инсулин, депозити на крајните продукти на напредната гликолиза,
2. нарушен метаболизам на липиди и липотоксичност,
3. инфламаторна реакција со зголемен оксидативен стрес кој е условен од зголемената продукција на реактивните видови на кислород.

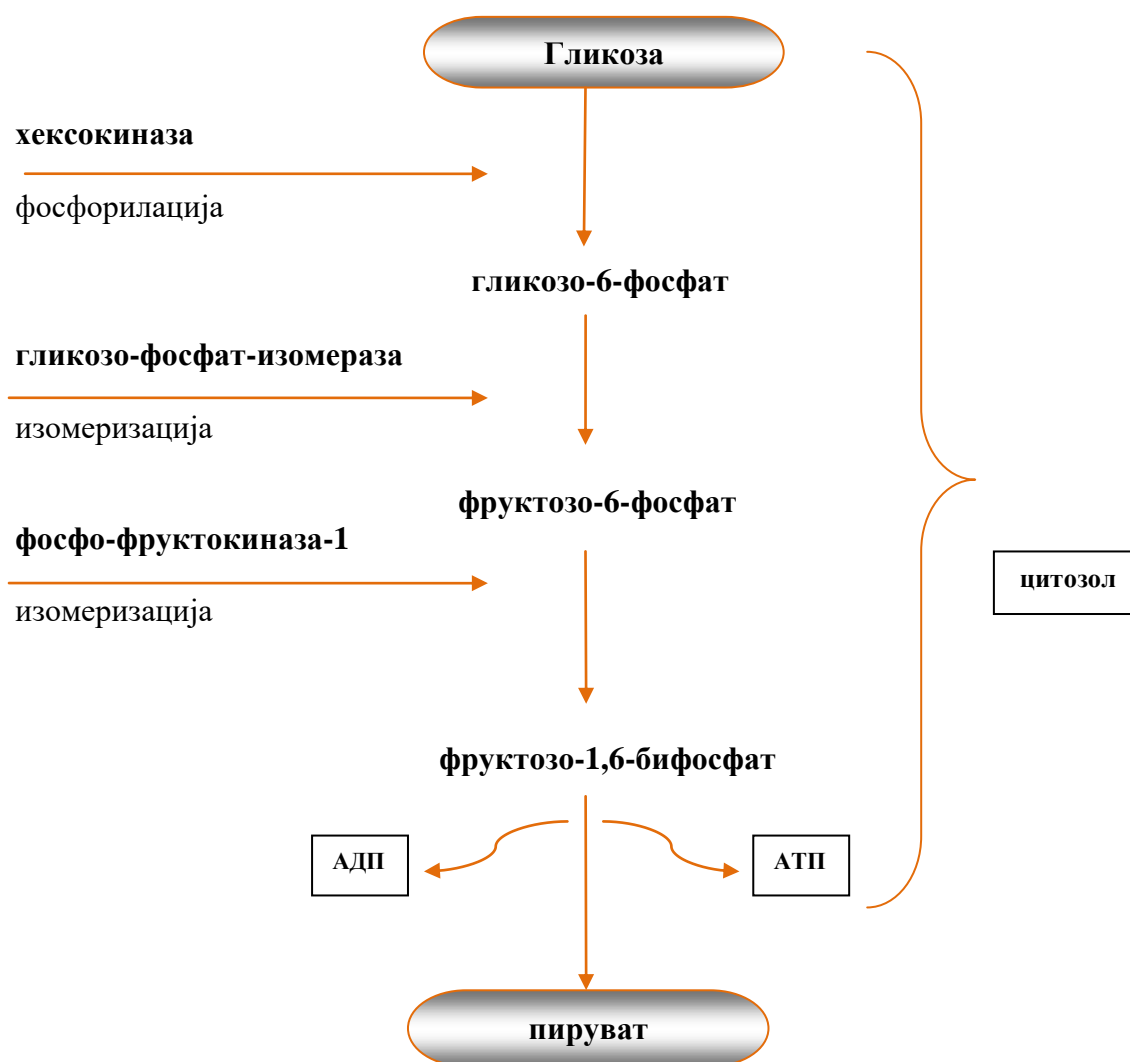
## **Нарушен метаболизам на гликоза и гликотоксичност**

### ***Гликолиза***

Во услови на нормална концентрација на гликозата, таа навлегува во миокардиоцитите преку нејзините транспортери (Глут 1, Глут 4) и подлежи на процес на гликолиза и оксидативна фосфорилација. При тоа доаѓа до продукција на енергија, преку формирање на енергетски молекули-аденозин-ди-фосфат (АДП) и аденозин-три-фосфат (АТП). Всушност, ензимската разградба на гликозата во присуство на кислород и продукција на клеточна енергија-АТП, претставува процес на клеточно дишење.

Гликолизата е првиот чекор на клеточната респирација. Таа се одвива во цитозолот на миокардиоцитот, при што, под дејство на ензимот хексокиназа, настанува фосфорилација на гликозата до гликозо-6-фосфат. Потоа, под дејство на ензимот гликозо-фосфат-изомераза, настанува изомеризација на гликозо-6-фосфат во фруктозо-6-фосфат. Следи уште еден процес на изомеризација на фруктозо-6-фосфат, под дејство на ензимот фосфо-фруктокиназа-1 и формирање на фруктозо-1,6-би-фосфат. Понатаму, со ослободување на АДП и АТП се формира пируват (слика бр.1.) (14).

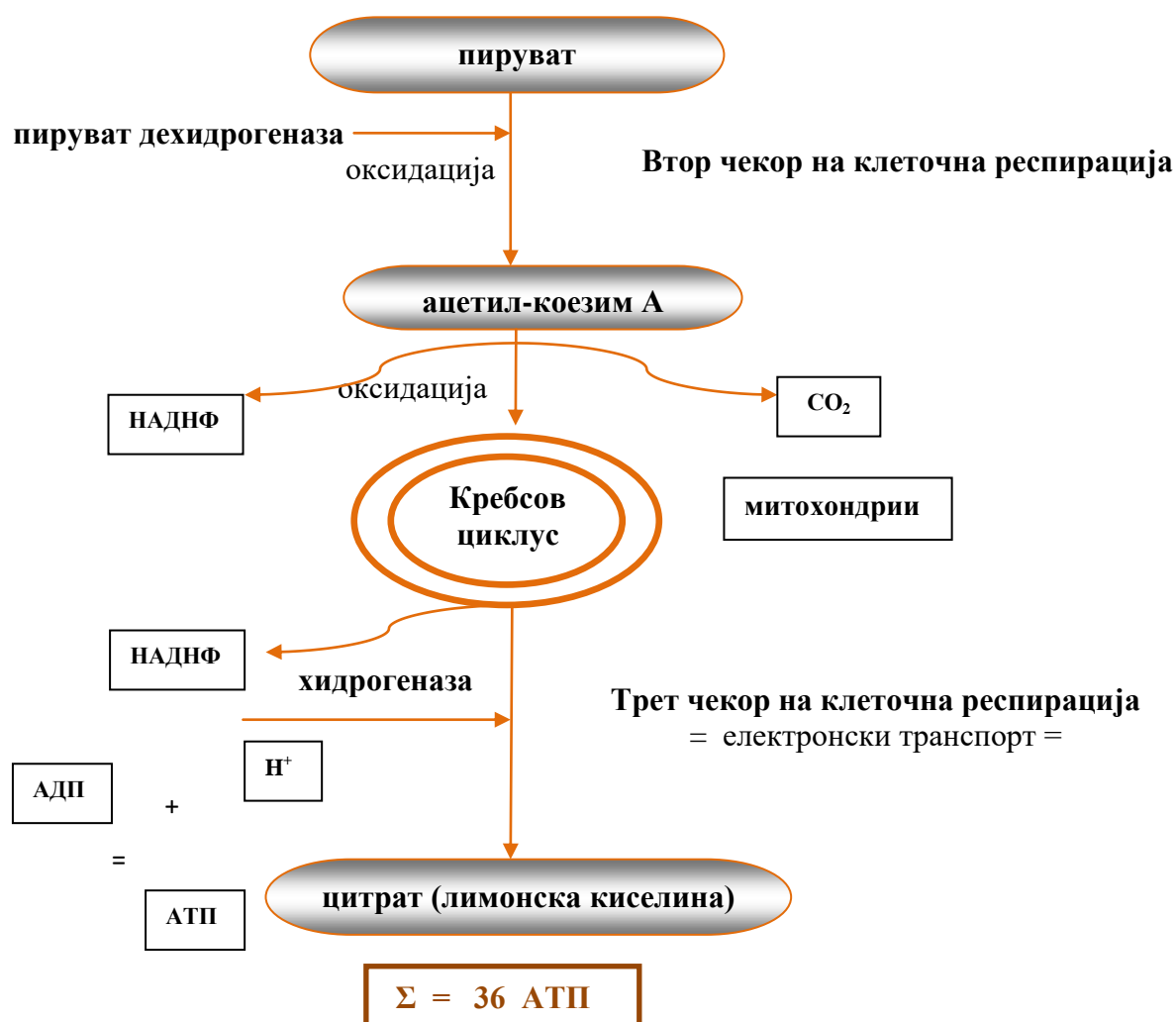
Слика бр. 1. Процес на гликолиза. Прв чекор на клеточна респирација



Во митохондриите настанува оксидација на пируватот во ацетил-коензим А (ацетил-КоА) под дејство на ензимот пируват дехидрогеназа. Тоа е вториот чекор на клеточната респирација. Ацетил-КоА влегува во Кребсов циклус при што доаѓа до формирање на лимонска киселина и ослободување на никотин-амид-ди-нуклеотид-фосфат (НАДФ).

Третиот циклус на клеточна респирација претставува електронски транспорт. Со разложување на НАДФ, ослободениот водород-  $H^+$  се врзува за АДП и се формира АТП. Нето енергијата која се произведува со процесот на гликолиза и Кребсовиот циклус изнесува 36 АТП (слика бр. 2).

Слика бр. 2. Кребсов циклус. Втор и трет чекор на клеточна респирација



АДП-аденозин-ди-фосфат, АТП-аденозин-три-фосфат, НАДФ-никотин-амид-ди-нуклеотид-фосфат, Н<sup>+</sup>-водород, СО<sub>2</sub>-јаглероден диоксид

### Хипергликемија

Хипергликемијата има примарна улога во патофизиологијата на дијабетичната кардиомиопатија. Како резултат на дефицитот на транспортерите на гликозата (на површината на клеточната мембрана на миокардиоцитите), се намалува нејзиниот влез во клетката. Тоа води до намалена гликолиза и намалена продукција на енергија.

Се смета дека хипергликемијата води до миокардиопатија преку 2 механизма. Едниот е продукција на крајните продукти на напредната гликолиза-КПНГ, а другиот е преку зголемен оксидативен стрес т.е преку зголемена продукција на реактивни видови на кислород-РВК од митохондриите (слика бр.3.).

### Крајни продукти на напредната гликолиза

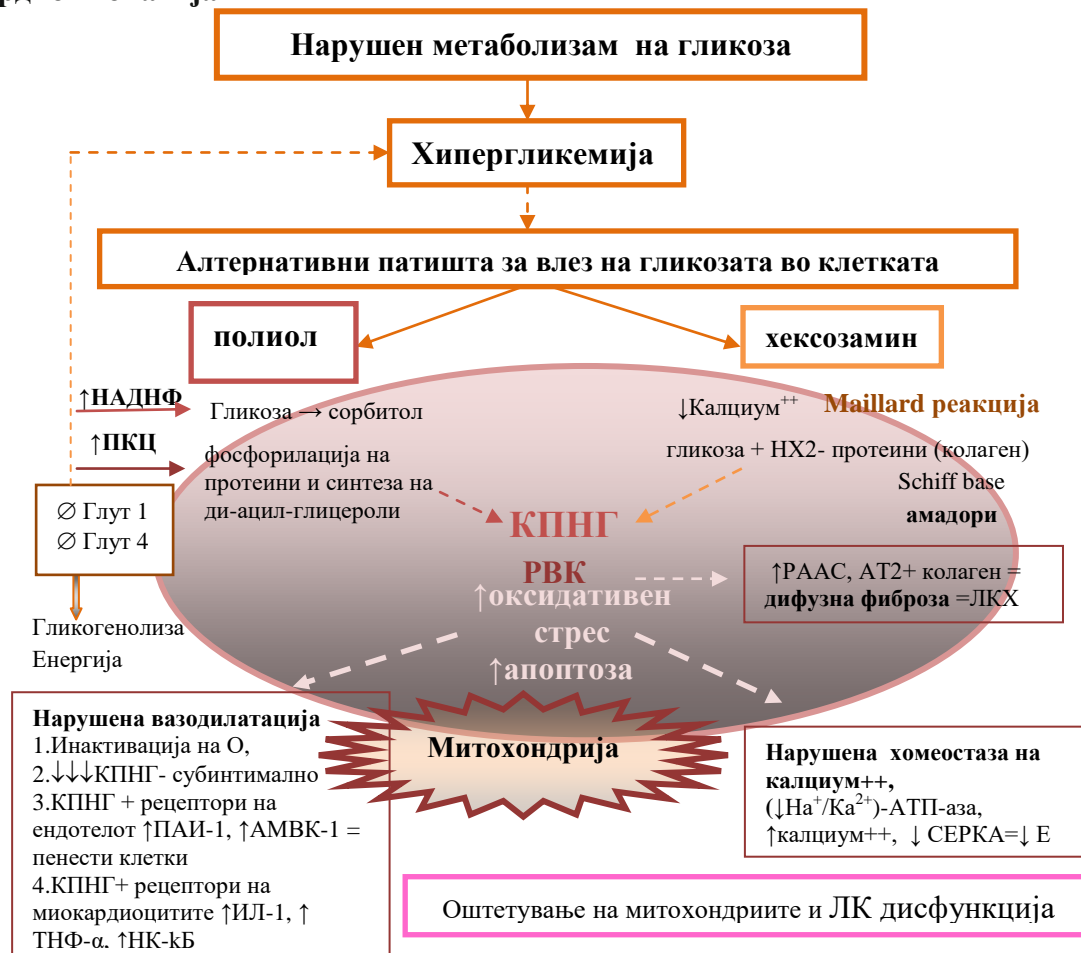
Хипергликемијата води до алтернативни патишта на влез на гликозата-полиол пат (polyol pathway) и хексозамински пат (hexosamine pathway).



Преку полиол патот, гликозата се конвертира до гликозни алкохоли-полиоли (сорбитол), со активност на ензимот никотин-амид-ди-нуклеотид-фосфат-хидрогеназа. Зголемената активност на овој ензим, придонесува за активација на ензимот протеин киназа Ц (ПКЦ). Таа води до фосфорилација на различни таргет протеини, синтеза на ди-ацил-глицероли, како и индукција на реактивните видови на кислород. Зголемената искористеност на НАДФ го нарушува редокс балансот на клетките, го зголемува оксидативниот стрес што води до оштетување на дезоксирибонуклеинската киселина-ДНК и зголемена апоптоза на кариомиоцитите. Сорбитолот врши гликација на протеините и доведува до формирање на КПНГ кои се медијатори на ткивно оштетување кај дијабетесот (15,16).

Друг алтернативен пат на влез на гликозата е хексозамински пат, асоциран со пореметен флуks на калциум во кариомиоцитите, поради негова намалена секвестрација во саркоплазматскиот ретикулум. Крајните продукти на напреднатата гликолиза настануваат како резултат на поврзување на гликозата со слободните аминокислотни групи на протеините (колагенот). Овој процес на поврзување оди без учество на ензими и е познат под името Maillard реакција (17). При тоа доаѓа до формирање на основа (Schiff base) на која се формираат Амадоријеви продукти. Тие понатаму подлежат на хемиска реакција и доаѓа до формирање на КПНГ.

**Слика бр. 3. Комплексни метаболни реакции во развојот на дијабетичната кариомиопатија**



АО-азот оксид, НХ<sub>2</sub>-амино група, НАДФ-никотин-амид-ди-нуклеотид-фосфат-хидрогеназа, КПНГ-крајни продукти на наредната гликолиза, РААС-ренин-ангиотензин-алдостерон систем, РКПНГ- специфични рецептори за крајните продукти на наредната гликолиза, ПАИ-1 -инхибитор на активаторот на

плазминогенот, АМВК-1-адхезивен молекул на васкуларните клетки, ИЛ-1-интерлеукин-1, ТНФ- $\alpha$ -тумор некроза фактор- $\alpha$ , НГ-кВ-нуклеарен фактор-кВ, РВК-реактивни видови на кислород, ПКЦ-протеин киназа Ц.

Крајните продукти на напреднатата гликолиза водат до дисфункција на ЛК преку 3 механизми:

*а). Нарушена вазодилатација.* КПНГ имаат негативно влијание врз ендотелот на крвните садови во миокардот. Тоа го одвива преку инактивација на азотниот моноксид (АО) и нивно депонирање субинтимално, во артериите на миокардот. Тоа резултира со задебелување на сидот на крвниот сад и дисфункција на ендотелот т.е пореметена вазодилатација. Дел од КПНГ се поврзуваат со специфични рецептори (РКПНГ) на ендотелот и водат до зголемена продукција на прокоагулантни и адхезивни протеини-инхибитор на активаторот на плазминогенот (ПАИ-1) и адхезивен молекул на васкуларните клетки-1 (АМВК-1). Овие протеини водат до формирање на пенести клетки субендотелно, што е основа на атерогенезата (18). Дел од КПНГ се поврзуваат со специфични рецептори на миокардиоцитите и индуцираат инфламаторна реакција преку продукција на цитокини: интерлеукин-1(ИЛ-1), тумор некроза фактор- $\alpha$  (ТНФ- $\alpha$ ), нуклеарен фактор-кВ (НФ-кВ).

*б). Депонирање на колаген во миокардот и развој на фиброза.* Regan и сор. наоѓаат значајна количина на колаген тип 1 и 3 во интерстициумот-околу крвните садови и помеѓу мускулните влакна. Се смета дека причината за екцесивната продукција на колаген е активацијата на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС), наспроти минималното зголемување на волуменот во левата комора и левата преткомора. Ангиотензин 2 ја стимулира пролиферацијата на миофибробластите и води до продукција на колаген. КПНГ формираат цврсти, иреверзибилни врски со колагенот и придонесуваат за развој на дифузна фиброза, хипертрофија и крутост на ЛК. Крутата ЛК е со намалена комплијанса и покажува отстапки во функцијата (19).

*в). Нарушена хомеостаза на калциум* - настанува како резултат на намалената активност на натриум-калциумовата пумпа ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ )-АТП-аза (adenosine-tri-phosphatase). Нарушената размена на калциумот доведува до зголемување на неговата концентрација интрацелуларно. Тоа води до намалување на активноста на ензимот саркоплазматска ретикуларна калциум-АТП-аза (СЕРКА-2а) со што се намалува фосфорилацијата и обезбедувањето на енергијата (20).

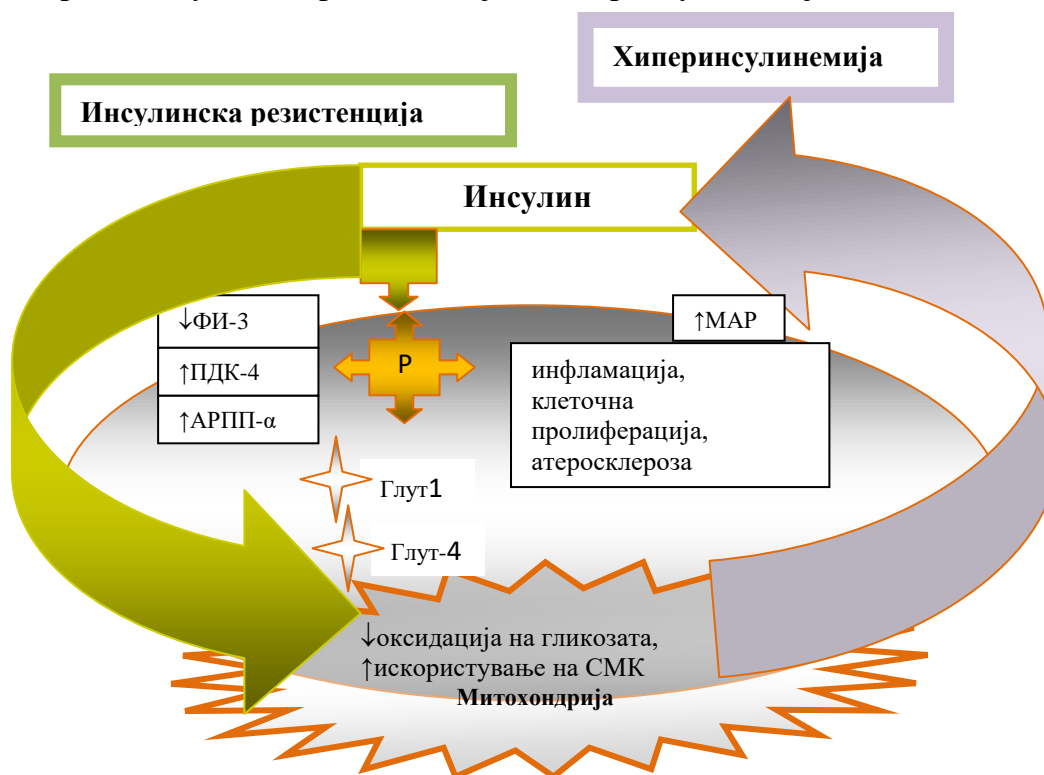
### ***Инсулинска резистенција и хиперинсулинемија***

Инсулинот се врзува за своите рецептори (носат активност на ензимот тирозин киназа) на површината на миокардиоцитите и го започнуваат процесот на автофосфорилација на рецепторите. Со оштетување на митохондриите, се испраќаат нарушени сигнали за инсулин, што е клучен фактор во настанување на инсулинската резистенција (21).

Дефектот во испраќање на сигналите се однесува на сензитивноста на миокардиоцитите на инсулин, при што тој не се врзува за своите рецептори и гликозата не навлегува во клетката. Ваквата инхибиција на инсулинскиот рецептор води до инсулинска резистенција.

Таа настанува како резултат на инхибиција на ензимот фосфатидил-инозитол-3 киназа (ФИ-3), активација на рецепторот за пролиферација на пероксизомите (АРПП- $\alpha$ ) и на ензимот пируват дехидрогеназа киназа-4 (ПДК-4). Тие водат до намалена оксидација на гликозата и стимулација на искористувањето на СМК во митохондриите (слика бр.4.) (22).

Слика бр. 4. Инсулинска резистенција и хиперинсулинемија



ФИ-3-(фосфатидил-иноситол-3 киназа), АРПП- $\alpha$ -(активација на рецепторот за пролиферација на пероксизомите), ПДК-4-(пируват дехидрогеназакиназа-4), МАР-(митоген-активирачки протеин киназа).

Намалената искористеност на гликозата како енергетски материјал, претставува стимулус за бета клетките на панкреасот да продуцираат поголема количина на инсулин. Перзистентната стимулација на инсулинот се одвива преку активност на ензимот митоген-активирачки протеин киназа (МАП). Тој е вклучен во процесите на инфламација, клеточна пролиферација и атеросклероза и претставува важен патогенетски механизам во развојот на кардиоваскуларните компликации кај популацијата со дијабетес (23).

Бета клетките на панкреасот не се во состојба понатаму да ја компензираат периферната инсулинска резистенција и нивото на гликемијата се зголемува. Таа натаму води до оштетување на бета клетките на панкреасот (гликотоксичност), до нивно прогресивно губење и на крајот до развој на хипергликемија (24).

### Нарушен метаболизам на липиди и липотоксичност *Дислипидемија*

Најчеста форма на дислипидемија кај ДМТ2 е високо ниво на триглицеридите (ТГ) и на липопротеините со мала густина-ЛДЛ (LDL-low density lipoproteins) додека нивото на липопротеините со голема густина-ХДЛ (HDL-high density lipoproteins) е намалено.

Овој сооднос на фракциите на липидите е проатероген и го зголемува ризикот од развој на коронарна артериска болест. За разлика од гликозата, масните киселини непречено навлегуваат во клетката, преку своите транспортери. Тие подлежат на оксидација и служат како извор на енергија. Високата рата на оксидација на слободните масни киселини (СМК) е еден од механизмите преку кои

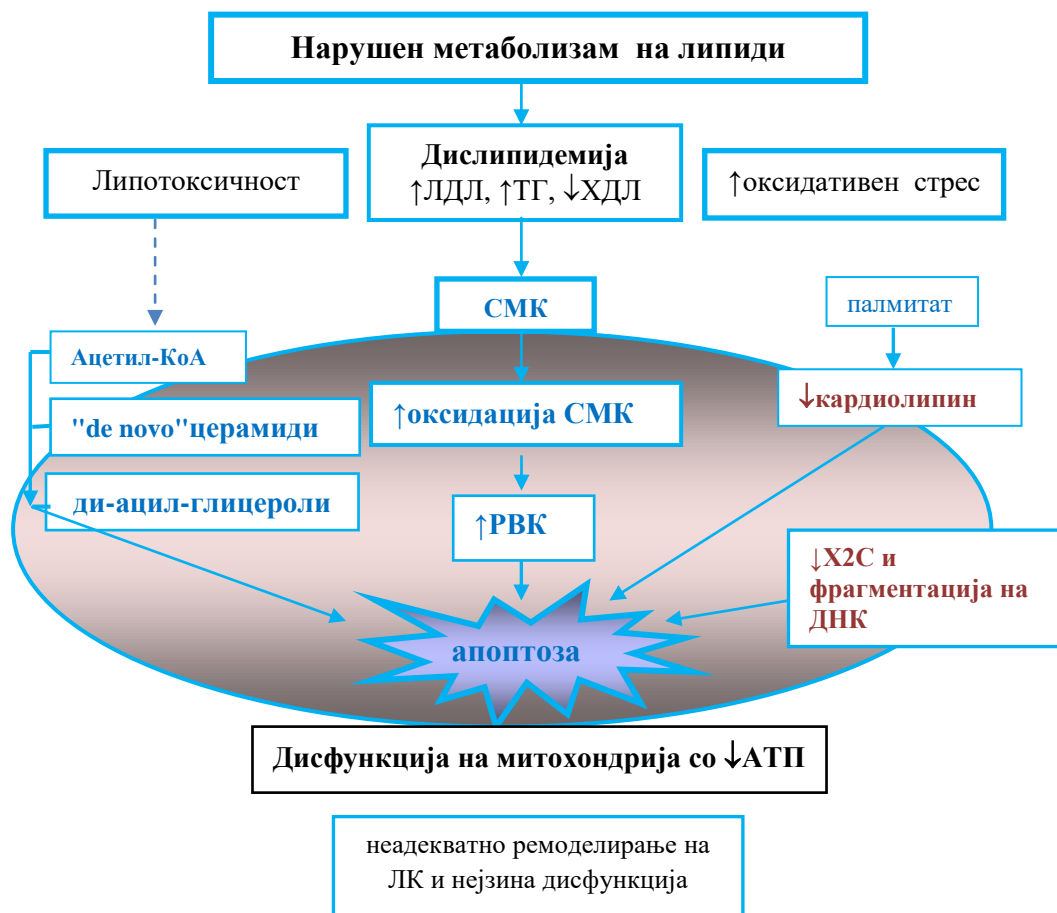
хипергликемијата го реализира своето кардиотоксично дејство, односно, води до миокардиопатија (25).

Американската Асоцијација за Дијабетес дава препораки за отпочнување со статинска терапија со цел да се постигне вредност на ЛДЛ-ц <1.8 ммол/л кај пациентите со многу висок ризик и <2,58 ммол/л кај пациентите со висок ризик. За нивото на ХДЛ-ц, целната вредност се движи <2,58 ммол/л за пациентите со многу висок ризик и <3,36 ммол/л за оние со висок ризик, додека за ТГ таргет е <1.7 ммол/л (26).

### Липотоксичност

Точниот механизам на липотоксичноста не е доволно разјаснет. Се претпоставуваат неколку механизми-зголемена "de novo" синтеза на церамиди, зголемена продукција на ацетил-КоА и на ди-ацил-глицеролите кои ја индуцираат апоптозата, клеточната смрт (слика бр.5.) (27).

Слика бр. 5. Нарушен метаболизам на липиди



СМК-слободни масни киселини, РВК-реактивни видови на кислород, Х<sub>2</sub>С-ендоген водороден сулфид.

Дијабетичната кардиомиопатија се карактеризира со значајна акумулација на ТГ и ЛДЛ-ц холестерол во миокардиоцитот, независно од циркулирачките нивоа на ТГ. Оваа акумулација на липиди е најчесто асоцирана со обезност и води до липотоксичност на миокардот, клеточна смрт и миокардна дисфункција, најчесто дијастолна дисфункција.

Промените во составот на фосфолипидите во мембраната на ендоплазматскиот ретикулум (ЕР) се вклучени во процесот на липотоксичност преку предизвикување на нејзино набабрување (оток) и напнатост (стрес). Долгиот ланец на масната киселина-палмитат индуцира апоптоза на кардиомиоцитите преку намалување на кардиолипин-митохондријален анијонски фосфолипид (28).

Современите објасненија за механизмот на липотоксичност се базираат на дополнителни нови патеки, како автофагија, микроРНА и епигенетика. Од неодамна (2016 год), во фокусот е нов механизам кој се смета како одговорен за настанување на липотоксичноста кај дијабетичната кардиомиопатија. Тој се состои од недостаток на ендеген водороден сулфид- $X_2S$ , придружен со зголемување на ТУНЕЛ позитивни клетки (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP-метод за детекција на фрагментација на ДНК преку обележување (боење) на терминалните делови на нуклеинските киселини) и таложее на липидите во миокардиоцитите. Имено,  $X_2S$  покажува цитопротективно дејство. Егзогениот  $X_2S$  преку спречување на таложее на липидите во миокардиоцитите ја инхибира клеточната смрт, со што го намалува ЕР стрес и делува протективно на миокардот (29).

### **Зголемен оксидативен стрес, зголемена продукција на реактивни видови на кислород**

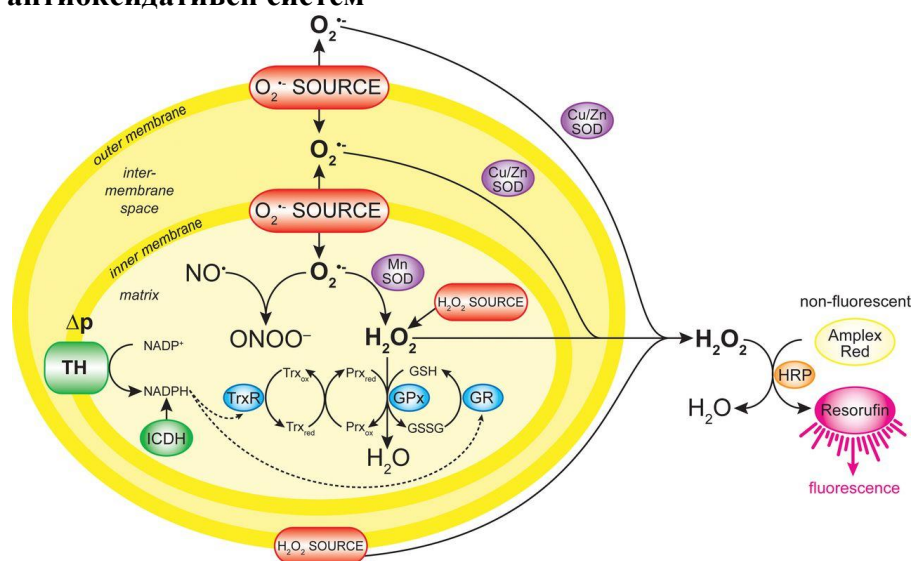
Оксидативниот стрес и оксидативното оштетување се чести несакани крајни резултати на хроничните заболувања. Кај ДМ зголемениот оксидативен стрес има важна улога во патогенезата на дијабетичните компликации како последица од нефункционалноста на бета клетките на панкреасот. Зголемената продукција на продуктите на гликоксидација и липоксидација-реактивните видови на кислород, ја надминува нивната деградација и индуцира оксидативно оштетување на ДНК. Митохондриите и активацијата на НАДФ оксидазата се главните извори на продукција на РВК.

Процесот на оксидација на гликозата-оксидативна фосфорилација, генерира електрони кои минуваат низ мембраната на митохондриите преку ланец на трансфер на електрони. Тие се врзуваат за кислородот ( $O_2$ ) при што се формира вода ( $H_2O$ ) која е целосно редуцирана форма на  $O_2$  и парцијално редуцирани продукти-супероксиди ( $O_2^-$ ). Во овој процес  $O_2$  служи како краен оксидант (врзувач на електрони). Тој е високо енергетски ефикасен и супериорен во однос на ферментацијата и респираторните патишта.

Супероксидите се конвертираат до хидроген пероксид ( $H_2O_2$ ) на два начина - спонтано или со примена на манган супероксид дисмутаза во митохондриите или бакар-цинк супероксид дисмутаза во цитозолот (30).

Постојат докази кои укажуваат дека РВК функционираат и како инсулин-сигнализирачки молекули во нормални физиолошки услови, со што се фрла сомнеж врз потенцијално корисниот ефект на антиоксидансите. Меѓутоа, најновите истражувања покажуваат дека дисфункцијата на митохондриите, која е застапена кај инсулинската резистенција, не е примарен настан туку претставува секундарно оштетување кое е условено од реакцијата на РВК. Тоа може да се превенира со примена на антиоксидативен третман-манган и бакар/цинк супероксид дисмутаза кои ги отстрануваат супероксидните радикали од митохондриите и ги штитат од оксидативно оштетување. (слика бр.6.) (31).

Слика бр. 6. Клеточно потекло на реактивните видови на кислород, нивен таргет и антиоксидативен систем



ЕТЛ-ланец на електронски трансфер, ЕР-ендоплазматски ретикулум, НАДФ(Х)-никотин -амид ди-нуклеотид фосфат, МнСОД манган супероксид дизмутаза; Бакар/Цинк/ супероксид дизмутаза; ГП-глутатион пероксидаза; ПР пероксиредоксин, ТР-тиоредоксин.  $H_2O_2$  – водороден пероксид. Murphy M. Biochemical Journal 2009; 417(1): 1-13 (31).

Кислородот е еден од најважните молекули за живот, но како силен оксидирачки агент може доведе до оштетување на клетките со серија на настани, вклучувајќи го и производството на РВК. Тие водат до катастрофален циклус на оштетување на митохондриите, апоптоза, зголемена продукција на матрикс металопротеинази (ММПс) и пореметување на соодносот ММПс/ТИМПс (ткивен инхибитор на матрикс металопротеинази) (32).

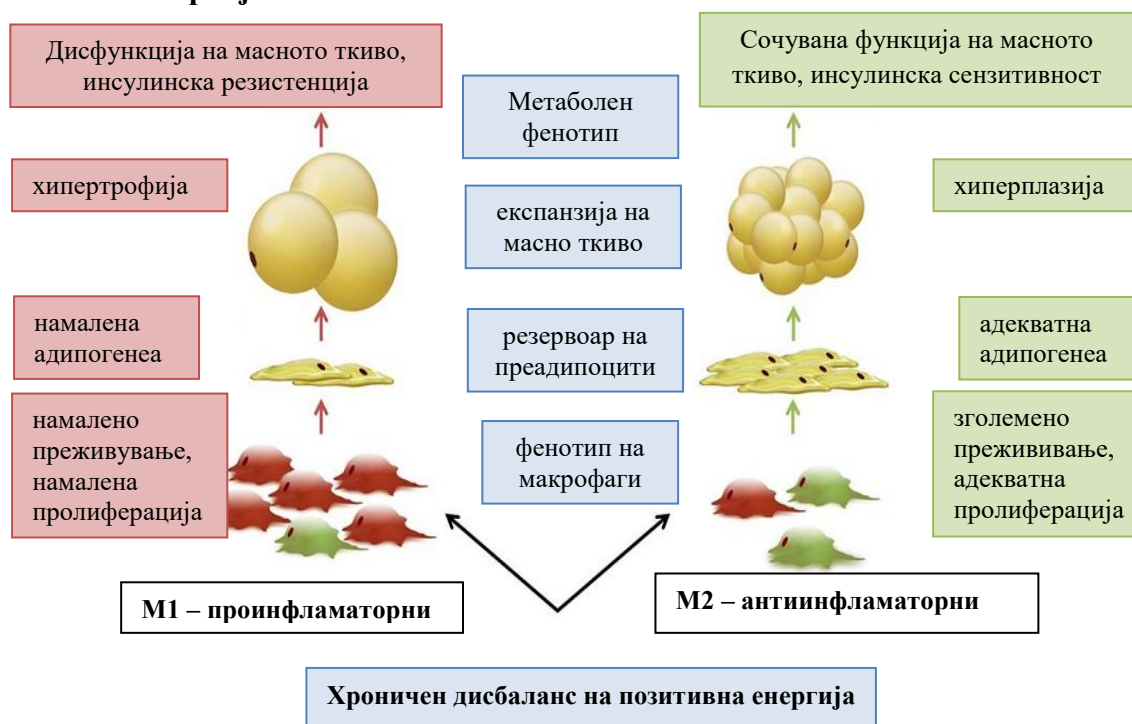
ММП-с го разградуваат екстрацелуларниот матрикс, го намалуваат формирањето на фибрилариот колаген, ја намалуваат функцијата на СЕРКА-2а и водат до пореметено скратување на саркомерите. Ова резултира со неадекватно ремоделирање на ЛК и нејзина дисфункција. Од друга страна, ММПс го забрзуваат процесот на инфламација преку индукција на проинфламаторниот ТНФ- $\alpha$  и ЦРП, фаворизирајќи ја дијабетичната миокардиопатија (33).

Хроничната инфламација од низок степен е главната карактеристика на обезноста и ДМТ2. Активираниите макрофаги во масното ткиво се главниот извор на воспаление. Се смета дека 10% од масните клетки кај слабите луѓе се состојат од макрофаги, додека тој процент е значително поголем, до 40% кај индивидуи со прекумерна телесна тежина. Воспалителните масни клетки секретираат бројни проинфламаторни медијатори. Кога доминираат проинфламаторните М1 макрофаги, настанува неадекватен преадипоцитен резервоар како резултат на намалено преживување на преадипоцитите, намалена пролиферација и/или адипоген капацитет. Доаѓа до складирање на енергијата поради хипертрофија на масните клетки која води до дисфункционалност на масното ткиво, воспалителна реакција и периферна инсулинска резистенција.

При доминантност на антиинфламаторните М2 макрофаги, доаѓа до формирање на функционална група на преадипоцити способни да се диференцираат во нови адипоцити. Тие водат до адекватна хиперплазија на масното ткиво со

одржување на нормална целуларна функционалност и инсулинска сензитивност (слика бр. 7.) (34).

**Слика бр. 7. Хронична инфламација од низок степен. Хроничен дисбаланс на позитивна енергија**



Модел според кој макрофагите го регулираат ремоделирањето на масното ткиво за време на хроничен дисбаланс на позитивна енергија. Хроничниот дисбаланс на позитивна енергија води до обезност, додека фенотипот на макрофагите го одредува механизмот според кој масното ткиво се зголемува. (Sorisky A et al. Macrophage-Induced Adipose Tissue Dysfunction and the Preadipocyte: Should I Stay (and Differentiate) or Should I Go? American Society for Nutrition. Adv. Nutr 2013; 4: 67–75 (34).

### Улогата на фактор-1 на транскрипцијата (FOXO1) во контролата и експресијата на гени во патогенезата на дијабетичната кардиомиопатија

Последната деценија во фокусот на истражувањето е факторот 1 на транскрипција (FOXO1) и на неговата улога во контролата и експресијата на гените кои се поврзани со патогенезата на дијабетичната кардиомиопатија. Тоа се протеини, фактори на транскрипција на гени чија ДНК се состои од 110 аминокиселини.

Субкласата FOXO1 има своја експресија во миокардот која е вклучена во метаболизмот на гликозата и липидите, во оксидативниот стрес, ендотелната дисфункција, инфламацијата и во процесот на апоптоза. Зголемена активност на FOXO1 кај инсулинската резистенција, ја инхибира оксидацијата на гликозата преку активација на енимот пируват киназа-4 (PK4). Истотака, води и до зголемена глуконеогенеза во црниот дроб преку активација на ензимите G6Pase (glucose 6-phosphatase) и PEPCK mRNA (phosphoenolpyruvate carboxykinase) со што се зголемува акумулацијата на липидите. FOXO1 го зголемува оксидативниот стрес

преку нарушување на thioredoxin (TRX) антиоксидативниот систем. При тоа се потиснува транскрипцијата на ензимот ендотелијална синтетаза (eNOC) и се промовира ендотелна дисфункција.

FOXO1 предизвикува долготрајно воспаление преку зголемување на активноста на IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и TLR4 (toll-like receptor-4 from intracytoplasmic TIR domains).

FOXO1 е вклучен во апоптозата на миокардиоцитите, преку зголемување на експресијата на проапоптотичките гени како што се Бим и Пума. Истотака, го активира ензимот калмодулин-зависна протеин киназа II (CaMKII) која предизвикува зголемена пропустливост на митохондријалната транзициона пора (MPTP) и ја промовира дисфункцијата на митохондриите.

Контролата на активноста и експресијата на FOXO1 е главната цел на фармацевтските компании. Примената на антиоксидативната терапија покажува добри резултати кај дијабетичната кардиомиопатија. Од неодамна има податоци кои укажуваат на користа примената на флавоноидот-рутин, антиоксиданс кој се покажа како корисен во намалување на дисфункцијата на левата комора и на срцевото ремоделирање кај популација со дијабетес (35).

### **Патофизиолошки механизми во развојот на дијабетичната кардиомиопатија**

Целуларните и хемодинамските механизми водат до структурни и функционални оштетувања на миокардот и до појава на дијабетична кардиомиопатија. При тоа доаѓа до засегање на систолната и на дијастолната функција. Постојат разлики во патофизиолошките механизми меѓу систолната и дијастолната срцева слабост.

### **Патофизиолошки механизми на систолната срцева слабост**

Кај систолната срцева слабост, главната функционална отстапка претставува пореметена контрактилност на ЛК (намалена инотропна состојба).

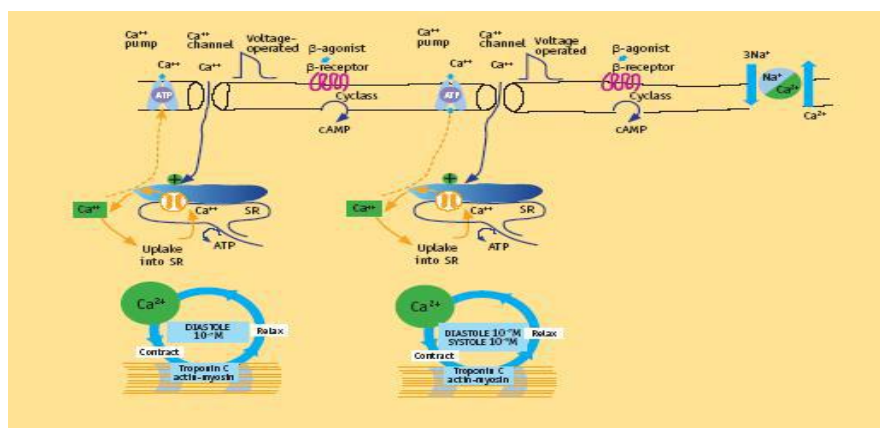
### **Целуларни механизми на развој на систолна срцева слабост**

Целуларниот механизам на контрактилност на срцевиот мускул се базира на процесот ексцитација-контракција, во кој главна улога игра јонот на калциум. Во основа на процесот е пренос на акциониот потенцијал и контракција на миокардните влакна.

За време на ексцитацијата (деполаризацијата), јонот на калциумот забрзано навлегува од екстрацелуларниот во интрацелуларниот простор, главно преку L-типот на калциумовите канали. Слободниот калциум се врзува за Ц-подединицата на тропонинот (ТнЦ) и формира комплекс кој му овозможува на контрактилниот протеин-актин да се поврзе со миозинот (слика бр.8.). Со тоа настанува контракција на мускулните влакна (36,37).



## Слика бр. 8. Целуларен механизам на контрактилност на срцевиот мускул



Bombardini T. Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis. Cardiovascular Ultrasound 2005; 3:27 (37).

### Нарушена хомеостаза на калциум

Зголемената концентрација на калциум интрацелуларно води до зголемена продукција на РВК, дисфункција на митохондриите и клеточна смрт. Истовремено, активноста на ензимот кармодулин-зависен протеин киназа (CaMKII) ја зголемува пропустливоста на митохондриите преку отварање на порите (mPTP) и води до нарушување на внатрешниот мембранозен потенцијал. Продуктите на апоптозата, како што е цитохром Ц, го нарушуваат метаболизмот, ја намалуваат продукцијата на енергијата и водат до срцева слабост (38,39).

### Хемодинамика на развој на систолна срцева слабост

Хемодинамските промени на редуцираната контрактилност се состојат од намалена ејекциона фракција, намален ударен волумен и срцев аутпут.

Бидејќи ЛК е со намалена контрактилност, доаѓа до зголемување на волуменот на крв во неа и ретроградно, пасивно зголемување на притисокот во левата преткомора (ЛП) и во белодробните вени. Тоа води до посткапиларна белодробна хипертензија, секундарна трикуспидна регургитација (ТР) и деснострана срцева слабост (40).

### Патофизиолошки механизми на дијастолната срцева слабост

За разлика од систолната срцева слабост, кај која намалената контрактилност е единствената функционална отстапка, кај срцевата слабост со сочувана ејекциона фракција, постојат два механизма кои придонесуваат за отстапки во дијастолната функција:

1. нарушена релаксација на левата комора
2. зголемена крутост (намалена растегливост, прилагодливост, комплијанса) (41).

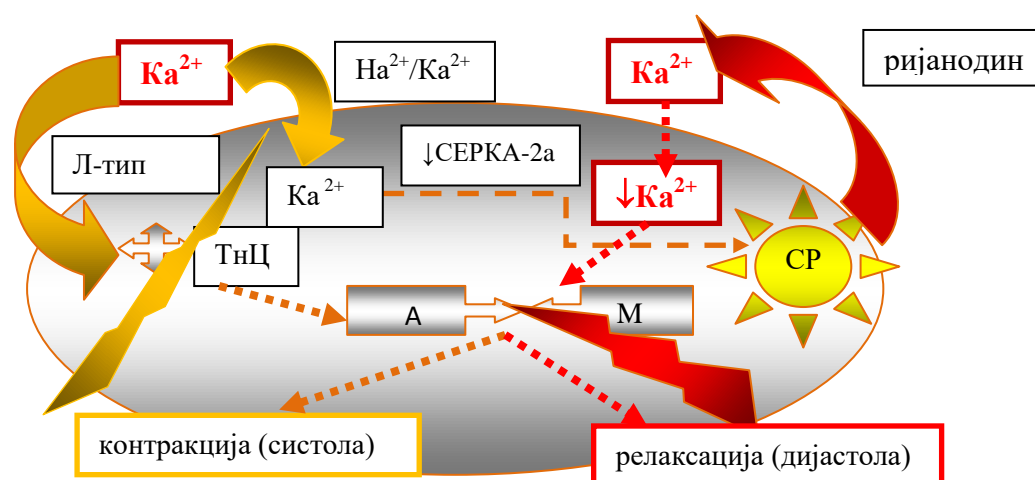
### Нарушена релаксација на левата комора

Релаксацијата претставува активен, енергетски зависен процес од АТФ, каде јонот на калциумот има централна улога. Секој процес што интерферира со отстранување на калциумот од цитозолот има потенцијал да ја пролонгира

релаксацијата на ЛК. Тоа вклучува истиснување на калциумот преку натриум/калциумовата пумпа и ослободување на голема количина на калциум од саркоплазматскиот ретикулум (СР) преку ријанодин рецепторите. Високата концентрација на натриумот го пролонгира акциониот потенцијал и релаксацијата на ЛК (42,43).

Истотака, инкомплетната секвестрација на калциумот од тропонинот Ц и калциумовиот флукс во СР, кои се условени од намалената активност на ензимот СЕРКА-2а (саркоендоплазматска ретикулум калциум-АТП-аза), ја пролонгираат релаксацијата на ЛК. Намалената продукција на енергијата условена од намалената активност на АТП, води до инкомплетна дисоцијација на актин-миозинските врски. Овој процес на релаксација не се одвива истовремено во сите клетки. Поединечни миокардиоцити сеуште покажуваат активна контракција, што е причина за нарушена релаксација на ЛК (слика бр.9.) (44).

**Слика бр. 9. Механизам на релаксација на левата комора**



ТнТ-тропонин Ц, СЕРКА-2а- саркоплазматска ретикуларна калциум-АТП-аза,  $\text{Na}^{2+}/\text{K}^{2+}$ -Натриум/Калциумова пумпа,  $\text{Ca}^{2+}$ -калциум, А-актин, М-миозин, СР-саркоплазматски ретикулум.

### **Намалена комплијанса (прилагодливост) на левата комора**

Намалената комплијанса на ЛК настанува како резултат на нарушување во екстрацелуларниот матрикс. Зголемената активност на ткивниот инхибитор на матрикс металопротеиназите (ТИМПс) и намалената продукција на матрикс металопротеиназите (ММПс) води до зголемена синтеза на колаген тип 1 и 3 и разраснување на фиброза. Хипертрофијата и фиброзата се централно место во традиционалната парадигма на дијастолната срцева слабост (45).

Van Heerbeck и сор. укажуваат на различни изоформи на цитоскелетениот протеин-титин во миокардот на пациентите со дијастолна срцева слабост (46). Тие, заедно со абнормалниот инфлуks на калциумот водат до крутост на ЛК. Титинот е еластичен протеин кој се јавува во две изоформи– $\text{H}_2\text{B}$  (покрут) и  $\text{H}_2\text{BA}$  (поеластичен). Соодносот  $\text{H}_2\text{BA}:\text{H}_2\text{B}$  е помал кај концентричниот тип на хипертрофија на ЛК (честа причина за дијастолна срцева слабост) (47).

Крутата комора не е во состојба да се исполни со адекватен волумен на крв и да го зголеми ударниот волумен. За таа цел се покренуваат бројни механизми, неурохормонални, периферни циркулаторни, мускулни и респираторни адаптации при што настанува диспропорционално зголемување на дијастолниот притисок на

полнење на ЛК. Ретроградно доаѓа до зголемување на притисокот во ЛП и белите дробови, што води до симптоми на белодробна конгестија (диспнеа, замор) (48, 49).

### Активација на компензаторни механизми

Кога левата комора не е во состојба да обезбеди адекватно снабдување со крв, доаѓа до активација на бројни компензаторни механизми:

**1-Активација на хемодинамски механизми** (механизмот на Франк-Старлинг за одржување на рамнотежа),

**2-Процес на ремоделирање на ЛК** (хипертрофија на сидот на ЛК, со или без нејзина дилатација),

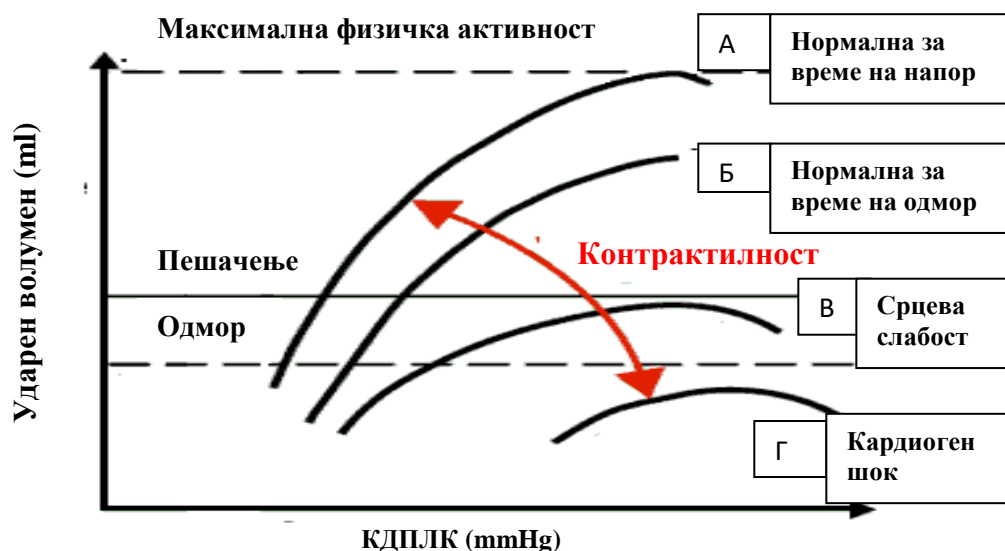
**3-Активација на неурохуморалниот систем** (симпатичниот нервен систем и системот ренин-ангиотензин-алдостерон) (50).

### Активација на хемодинамски механизми (механизам на Франк-Старлинг за одржување на рамнотежа)

Како одговор на промените на венскиот повраток на крвта, доаѓа до активирање на механизмот на Франк-Старлинг за одржување на рамнотежа. Тој гласи: "во услови на зголемено венско враќање на крв во ЛК (крајно-дијастолен волумен), доаѓа до истегнување на миокардиоцитите со што се зголемува нивната должина. Издолжените саркомери генерираат поголема сила која му овозможува на миокардот да испумпа поголема количина на крв за време на систолата (ударен волумен)".

Вклучувањето на овој механизам се базира на релациите должина-притисок и сила-брзина на срцевиот мускул. Кривата на рамнотежа на Франк-Старлинг се опишува како зголемен одговор на ЛК (зголемен ударен волумен) при зголемен КДП (слика бр.10) (51).

Слика бр. 10. Крива на рамнотежа на Франк-Старлинг



Нормална крива. Крива при намалена и зголемена контрактилност. КДПЛК-крајно дијастолен притисок во левата комора. (Moss RL and Fitzsimons DP. Frank-Starling relationship: long on importance, short on mechanism. Circ Res 2002; 90:11-13) (51).

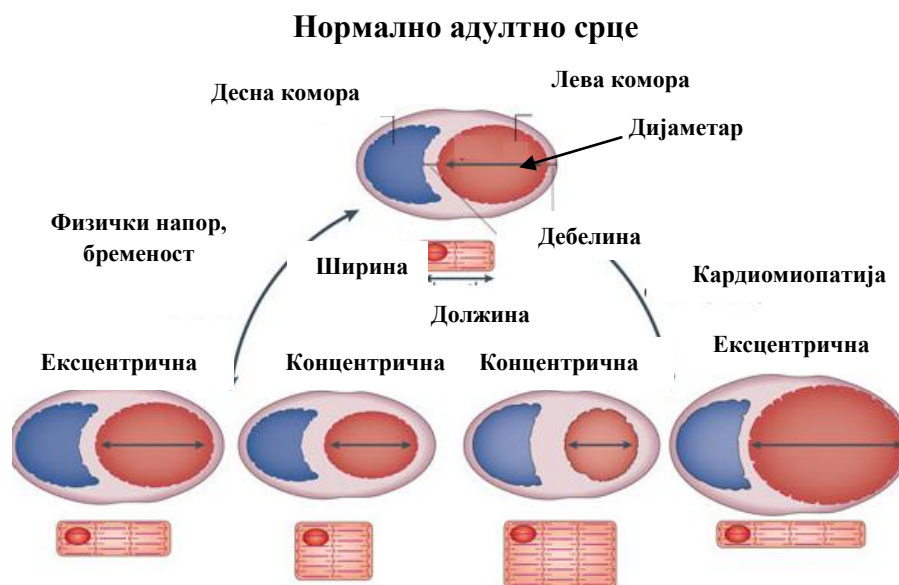
При систолна дисфункција на ЛК кривата која ја одразува релацијата притисок-волумен, се поместува кон десно и надолу. Со цел да се добие поголема сила за да се истисне поголема количина на крв (ударен волумен) потребен е поголем притисок на полнење за да се издолжат мускулните влакна. Крајниот ефект е висок притисок и намален ударен волумен. Ова претставува важна консеквенца на систолната дисфункција која води до пораст на притисокот ретроградно, во ЛП, белите дробови и резултира со појава на белодробна конгестија (52).

### Процес на ремоделирање на левата комора

Во процесот на ремоделирање се вклучени неколку компоненти-миокардиоцитите, интерстициумот, фибробластите, колагенот и коронарната васкулатура. Фибриларниот колаген е составен дел на екстрацелуларниот матрикс. Неговата синтеза потекнува од интерстицијалните фибробласти и игра улога во процесот на адаптација на кардиомиоцитот на физиолошки и патолошки стрес, т.е во одржување на еластичноста на ЛК.

Зголемената синтеза на колагенот води до концентрична хипертрофија, што е карактеристика за дијабетичната кардиомиопатија. Тука, кардиомиоцитите имаат поголема ширина од должина и саркомерите се депонираат паралелно, што води до задебелување на сидот. Кај ексцентричната хипертрофија забележана е зголемена деградација на колагенот (слика бр.11) (53).

**Слика бр. 11. Процес на ремоделирање на левата комора (физиолошка/патолошка хипертрофија)**



Maillet M, van Berlo HJ and Molkenin DJ. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2013;14: 38-48. doi:10.1038/nrm3495 (53).

Во зависност од стимулусот, доаѓа до физиолошка или патолошка хипертрофија на ЛК.

Физиолошката ексцентрична хипертрофија се карактеризира со зголемен волумен на ЛК и задебелување на сидот и септумот.

Патолошката ексцентрична хипертрофија води до дилатација на ЛК со издолжување на кардиомиоцитите.

Концентричната хипертрофија се карактеризира со намалување на димензиите на ЛК, задебелување на септумот и зголемување на кардиомиоцитите повеќе во дебелина отколку во должина.

Физиолошка хипертрофија е реверзибен процес и може да премине на ЛК во нормална состојба. Додека пак настанувањето на патолошката хипертрофија е дефинитивна состојба која води само до срцева слабост без можност за враќање назад (54).

### **Активација на неурохуморалниот систем (активација на симпатичниот нервен систем и на системот ренин-ангиотензин-алдостерон)**

Активацијата на неурохуморалниот систем ја вклучува активноста на симпатичниот нервен систем и на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС). Активацијата на симпатикусот настанува како резултат на намален ударен волумен при што реагираат барорецепторите во каротидниот синус и лакот на аортата. Симпатикусот води до периферна вазоконстрикција и до намалување на перфузијата на периферните органи (бубрези, црева, мускулатура).

Бубрегот реагира со секреција на пептидниот хормон-ренин, од јукстагломеруларниот апарат, кој ја покренува каскадната реакција-ренин-ангиотензин-алдостерон. Алдостеронот влијае врз дисталните тубули и собирните каналчиња во бубрезите, со што се зголемува реапсопцијата на натриум и вода и придонесува за пораст на крвниот притисок. Ресорпцијата на вода и сол како и периферната вазоконстрикција водат до зголемен венски повраток во срцето (55).

Во услови на зголемен венски повраток на крвта како и при зголемен физички напор, доаѓа до истегнување на кардијалните миоцити. Тие реагираат со продукција на натриуретични пептиди-АНП (atrial natriuretic-peptide) од левата преткомора (ЛП) и мозочен натриуретичен пептид - БНП (brain natriuretic peptide) од ЛК.

БНП е хормон кој се состои од 32 аминокиселини и се синтетизира во форма на про-БНП. Потоа се дели на две форми- активна-БНП и неактивна форма-НТ-про-БНП (Н-терминален фрагмент на про-БНП) (56).

АНП и БНП водат до релаксација на мазните мускулни влакна во артериолите и венулите и имаат вазодилататорен ефект.

Со дилатација на аферентните артериоли во гломерулите се зголемува притисокот во гломеруларните капилари. Со тоа се зголемува и гломеруларната филтрационата рата. Истотака, натриуретичните пептиди делуваат и на дисталните тубули, со што ја зголемуваат секрецијата на натриумот и водата. Ова резултира со намалување на притисокот на полнење во ЛК и со зголемена диуреза.

На почетокот, овие компензаторни механизми се корисни. Со тек на време, доколку причината за оштетување на миокардот и натаму перзистира, овие механизми стануваат контрапродуктивни и иницираат маѓепсан круг, кој води до прогресија на срцевата слабост (57).

### **Дијагноза на дијабетичната кардиомиопатија**

Дијабетичната кардиомиопатија претставува предизвик за кардиолозите, како во поглед на дијагностицирањето, така и во лекувањето. Асоцирана е со постоење на асимптоматска дијастолна дисфункција, која понатаму води до намалување на контрактилната способност на ЛК. Поради ваквиот еволутивен пат, раната детекција на иницијалните алтерации во функцијата на ЛК има особена важност.

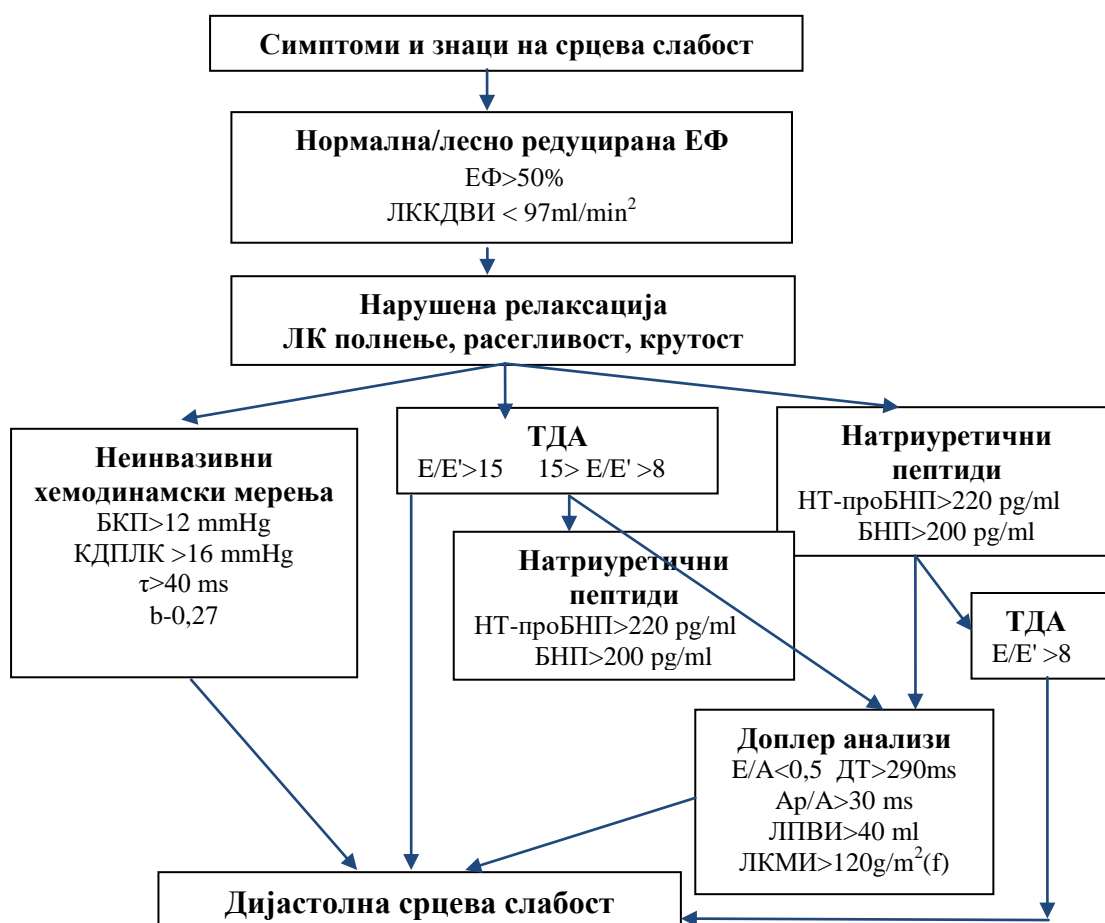
Дијагностичкиот пристап се состои од внимателна клиничка евалуација, ехокардиографска анализа и биохемиски профил.

Во 1998 год, работната група за дијастолна срцева слабост при Европското здружение по кардиологија, предводена од проф. Paulus Walter, предложува три критериуми за поставување на дијагноза на дијастолната срцева слабост:

1. присуството на знаци и симптоми на срцева слабост,
2. нормална или лесно редуцирана ејекциона фракција ( $EФ=45-50\%$ ),
3. ехокардиографска евиденција на пореметена дијастолна функција (нарушена релаксација на ЛК, нарушено полнење на ЛК, дијастолна крутост или намалена растегливост на ЛК) (58).

Во 2010 год. здружението по ехокардиографија и срцева слабост, при Европското здружение по кардиологија, предводени од проф. Paulus JW, објави сет на критериуми за дијагноза на дијастолната слабост. Тој ги вклучува ЕФ, крајно-дијастолниот волумен, параметрите на ткивната доплер анализа, хипертрофијата на ЛК, големината на ЛП и концентрацијата на натриуретичните пептиди (59).

Слика бр. 12. Алгоритам за дијагноза на дијастолна срцева слабост



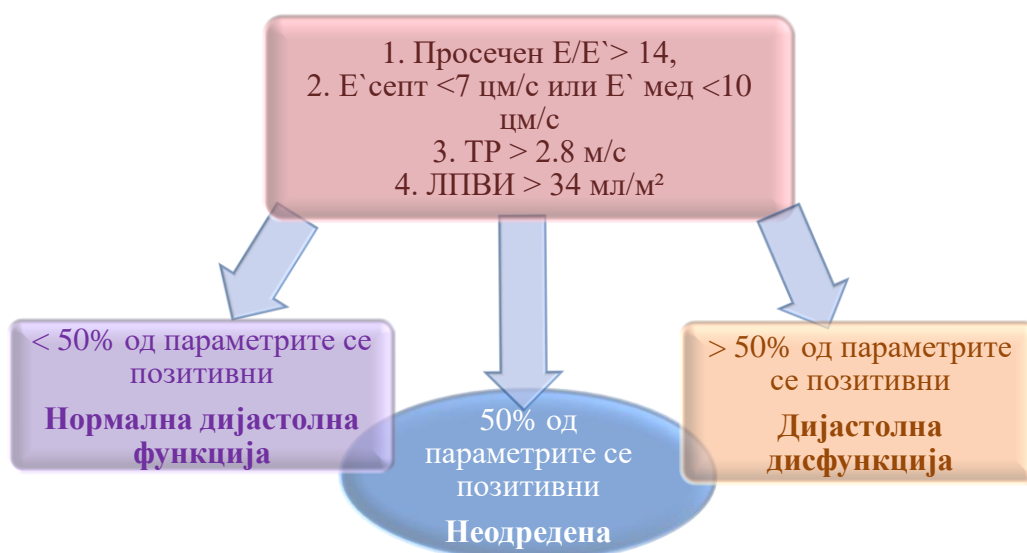
ЕФ-ејекциона фракција, БКП-белодробен капиларен притисок, КДПЛК-крајно-дијастолен притисок во ЛК,  $\tau$  – време-константа од релаксацијата на ЛК,  $b$ -константа од кртоста на ЛК, ТДА-ткивна доплер анализа, E- бран (рано полнење на ЛК), A бран (контракција на ЛП, E/A сооднос, E'- бран (брзина во рана дијастола,

НТ-про-БНП-Н терминален крај на про-мозочен натриуретичен пептид, БНП-мозочен натриуретичен пептид, ДТ-време на децелерација, Ар-бран -ретрограден проток при систола на ЛП, ЛПВИ-волумен индекс на левата преткомора, ЛКМИ-индекс на маса на ЛК. (Paulus JW. Novel strategies in diastolic heart failure. Heart 2010; 96:1147-1153) (59).

Во 2016 год. Nagueh FS и сор. ги надградуваат препораките на Американската асоцијација за ехокардиографија и Европското здружение за кардиоваскуларни визуелни техники, за дијагноза на ЛКДД кај пациенти со сочувана ЕФ, предложувајќи нов алгоритам кој содржи 4 параметри: просечен сооднос  $E/E'$ , брзината на  $E'$  бранот на септалниот и латералниот сегмент на митралниот анулус, брзината на трикуспидната регургитација и ЛПВИ.

Доколку се позитивни помалку од 50% од параметрите, тогаш имаме нормална дијастолна функција, ако се позитивни 50% од параметрите тогаш имаме недоведена дијастолна функција и доколку повеќе од 50% од параметрите се позитивни тогаш имаме дијастолна дисфункција (слика бр. 13) (60).

**Слика бр. 13. Алгоритам за дијагноза на дијастолна дисфункција на левата комора со сочувана ејекциона фракција**



Nagueh FS, Smiseth AO, Appleton PC, Byrd III FB, Dokainish H, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. JASE 2016; 29 (4): 277–314 (60).

### Клинички карактеристики на дијабетичната кардиомиопатија

Алтерациите во метаболизмот кои ја сочинуваат основата на патофизиологијата на дијабетичната кардиомиопатија се одговорни за настанување на клиничките манифестации. При тоа, треба да се земе предвид дека таа има долг асимптоматски период, во кој се присутни промени во структурата и функцијата на ЛК (61). Недостатокот на стандардни дијагностички критериуми како и на информации за субклиничката форма на дијабетичната кардиомиопатија, води до задоцнето дијагностицирање на кардиоваскуларните компликации, дури во стадиумот кога ќе се развие срцева слабост. Американската асоцијација за дијабетес

препорачува скрининг за пациентите кои имаат дијабетес мелитус тип 2 (ДМТ2) и присуство на 2 или повеќе фактори на ризик од развој на кардиоваскуларни заболувања (62).

Резултатите од ДИАД (DIAD-Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) студијата за детекција на исхемија со помош на нуклеарните визуелни техники кај асимптоматски пациенти со дијабетес, не даде добри резултати во поглед на редуција на несаканите срцеви настани (63). Сепак, земајќи го предвид фактот дека дијабетесот е еден од важните фактори на ризик за појава на кардиоваскуларните заболувања, потребата од рана детекција на субклиничките форми на функционалните алтерации на ЛК, останува недвојбена (64).

## Процена на функцијата на левата комора

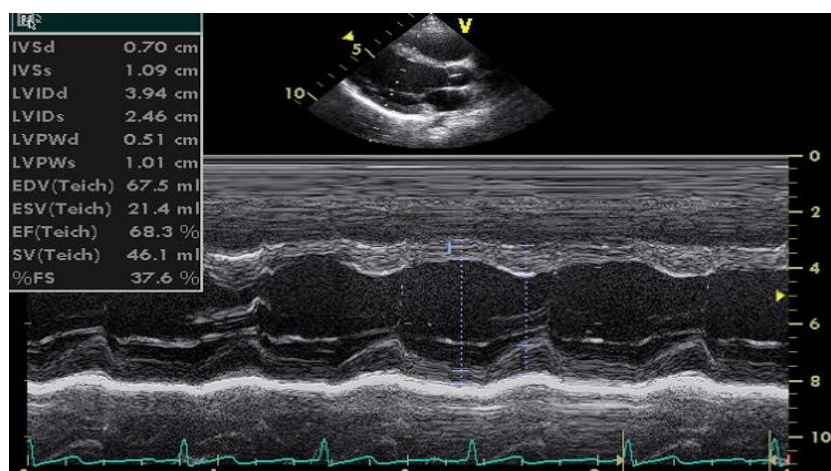
Неинвазивната процена на динамиката на полнењето на ЛК се базира на ехокардиографска анализа на функција на левата комора. Се користат неколку техники-дводимензионална (2Д) и М-мод ехокардиографија, пулсна доплер анализа-ПДА на трансмитралниот проток и на протокот низ белодробните вени, ткивна доплер анализа-ТДА, колор-М-мод анализата, 2D speckle-tracking ехокардиографија (СТЕ).

## Ехокардиографска анализа на левата комора

**1.Конвенционалните техники-дводимензионална (2Д) и М-мод ехокардиографија** - се најчесто користени техники за процена на функцијата на ЛК. При тоа се користат две методи:

а) метод на линеарно мерење на внатрешните димензии на ЛК во фаза на систола и дијастола, дебелина на меѓукоморната преграда (МКП), дебелина на задниот ѕид на ЛК (ЗС), крајно-дијастолен (КДВ), крајно-систолен волумен (КСВ) и ејекционата фракција (ЕФ) се пресметува по методата на Teichholz (слика бр.14).

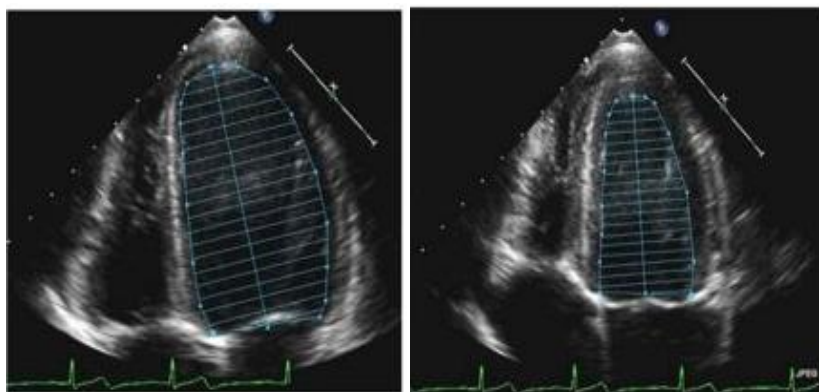
**Слика бр. 14. М-мод ехокардиографија (линеарно мерење на внатрешните димензии и волумени на ЛК во фаза на систола и дијастола, по методата на Teichholz**



б) метод на мерење на волумените на ЛК со (bi-plane) со метода во две рамнини, модифицирана по правилото на Simpson. Таа е поадекватна кај пациенти со регионални отстапки во движењето на ѕидот на миокардот (слика бр.15).



**Слика бр. 15. Мерење на волумените на ЛК со метода во две рамнини, модифицирана по правилото на Simpson**



Според оваа метода, ејекционата фракција се изразува во проценти и се одредува по формулата:

$$EF = (КДВ - КСВ) / КДВ$$

ЕФ=ејекциона фракција, КДВ=крајно-дијастолен волумен, КСВ=крајно-систолен волумен.

Lang R заедно со членовите на работната група за квантификација на срцевите шуплини, во склоп на Американското здружение за ехокардиографија и во соработка со Европското здружение за ехокардиографија, во 2005 год. даваат препораки за дефинирање на систолната функција на ЛК во зависност од вредностите на ЕФ. Така, вредностите на ЕФ поголеми од 55% укажуваат на сочувана глобална систолна функција. Лесно редуцирана систолна функција е при ЕФ=40-55%. ЕФ од 30-40% се смета за умерено редуцирана, додека вредноста помала од 30% се смета за тешко редуцирана систолна функција (65).

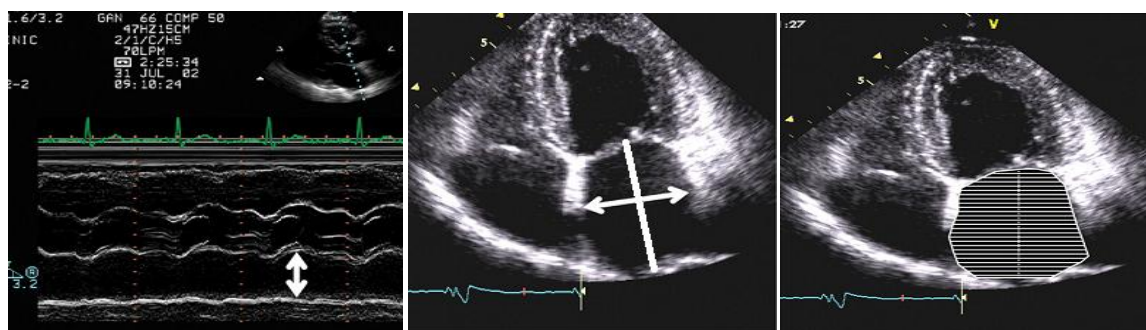
Ponikowski P. и работната група за срцева слабост при Европското здружение по кардиологија од 2016 год. даваат нови препораки за дијагноза и третман на акутна и хронична срцева слабост, според кои срцевата слабост се дефинира според мерењата на ЕФ. За срцева слабост со сочувана ЕФ се смета доколку вредноста на ЕФ  $\geq 50\%$ . Пациентите со ЕФ од 40-49% ја сочинуваат т.н “сива зона” или срцева слабост со средно намалена ЕФ. Срцева слабост со редуцирана ЕФ се смета доколку ЕФ  $< 40\%$ .

Групата на пациенти од т.н сива зона, претставува интересно поле за истражување, бидејќи ЛК ги има сите карактеристики на дијастолната срцева слабост (хипертрофија на ЛК, зголемена ЛП, дијастолна дисфункција) но има лесно редуцирана систолна функција (66).

**Одредување на димензиите и волумените на левата преткомора**

Антеро-постериорните димензии на ЛП се одредуваат во М-мод техника (долга парастернална оска), додека трансверзалните и лонгитудиналните димензии се мерат во апикална 4-коморна проекција. Волуменот на ЛП се мери според модифицираното правило на Симпсон, по методот на две рамнини (апикална 4-коморна и 2-коморна проекција (слика бр.16)).

## Слика бр. 16. Мерење на димензии и волумен на ЛП



Долга парастернална  
оска

Апикална 4-коморна  
проекција

Метод на Симпсон

Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB and Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. Am J Cardiol 1999; 84:829-832 (67).

Волумен индекс на левата преткомора (ЛПВИ) т.е волуменот на левата преткомора (ВЛП) индексирани со телесната површина (БСА), овозможува интегрална процена на тежината и времетраењето на зголемениот притисок на полнење на ЛК и служи како показател за хроничитет на ДД (68).

**2. Пулсна доплер анализа-игра важна улога во евалуација на дијастолната функција.**

### А) Пулсна доплер анализа на трансмитралниот проток

Одредувањето на брзината на движење на протокот низ митралната валвула, овозможува иницијална процена на дијастолното полнење на ЛК. Се одредуваат неколку параметри:

**Е-бран** (рано полнење на ЛК)-го одразува периодот на активна релаксација на ЛК, при кој доаѓа до генерирање на притисочен градиент од ЛП, преку влезниот тракт на ЛК, до нејзиниот врв. Така, раното полнење на ЛК е во зависност од комплијансата на ЛП и релаксацијата на ЛК.

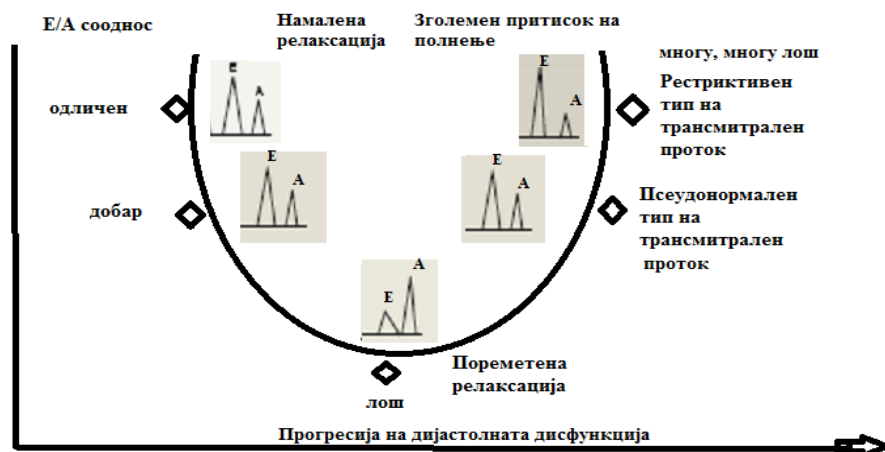
**А-бран** (касно полнење на ЛК) го одразува притисочниот градиент ЛП-ЛК во касна дијастола и е под влијание на релаксацијата на ЛК.

**Соодносот Е/А**, кај пациенти со нормална дијастолна функција на ЛК, се движи од 0.7-1.3. Со прогресија на дијастолната дисфункција, од нормална функција кон тешка дисфункција, профилот на Е/А соодносот покажува параболна дистрибуција, која се опишува како U-форма на крива (слика бр.17) (69).

**ИВРТ**-изоволуменско време на релаксација-претставува временски период од затворање на аортниот до отворање на митралниот залисток.

**Време на децелерација (ДТ) на Е-бранот**, претставува време за кое доаѓа до намалување на трансмитралниот притисочен градиент. ДТ дава одраз на капиларниот притисок во левата преткомора и во белите дробови (70).

Слика бр. 17. Промени во доплер профилот на Е/А соодносот со текот на прогресијата на дијастолната дисфункција



Schmidt AG, Pieske B. Heart Failure: Pathophysiological Concepts, Diagnostic Strategies, Therapeutic Options. J Kardiol 2012; 19(5–6) 107-117 (69).

### Стадиуми на дијастолна дисфункција

Во зависност од добиените резултати од измерените вредности на параметрите за процена на протокот низ митралната валвула, дијастолната функција ја класифицираме во 4 стадиуми:

#### 1-Нормална дијастолна функција на ЛК

Ехокардиографските параметри покажуваат  $E > A$ ,  $E/A = 0.7-1.3$ , ИВРТ=55-90 мс, ДТ=140-240 мс. Клиничката слика е асимптоматска.

#### 2-Абнормална релаксација-прв стадиум на дијастолна дисфункција (намалена еластичност на ЛК)

Овој стадиум се карактеризира со намалена способност за сукција на ЛК и обезбедувањето на адекватен волумен се одвива преку зголемување на притисокот на полнење. При тоа доаѓа до поместување на кривата на соодносот притисок-волумен, кон лево.

Ехокардиографските детерминанти на ДД укажуваат на инверзен сооднос  $E/A$ , т.е.  $E/A < 0.6$ , ИВРТ  $> 90$  мс и пролонгирано ДТ  $> 240$  мс.

Клиничката слика е асимптоматска.

#### 3-Псевдонормален тип на дијастолно полнење или втор стадиум на дијастолна дисфункција

Се смета за умерена ДД и е резултат на натамошно зголемување на притисокот во ЛК. Тој се пренесува ретроградно, на левата преткомора и на белодробната циркулација (зголемен белодробен капиларен притисок). Тоа, консекутивно води до белодробна конгестија, намалено искористување на кислородот и појава на отежнато дишење (диспнеа).

Доплер индексите на ДД се слични на првиот стадиум  $E/A = 0.7-1.3$ , ИВРТ=55-90 мс, ДТ=160-240 мс.

Во клиничката слика доминира недостаток на воздух и замор (71).

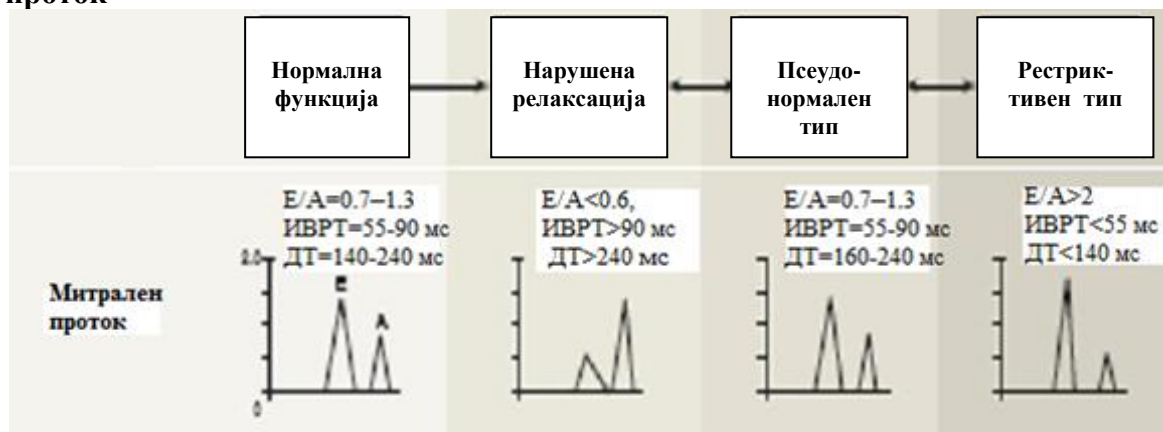
За дистинкција на нормалниот од псевдонормалниот тип на трансмитрален проток, се користи маневрот на Валсалва. Тој се состои од форсиран експириум низ затворени носници. При нормален тип на трансмитрален проток, доаѓа до пропорционално намалување на Е и А бранот, при што  $E/A$  соодносот останува ист.

При псевдонормален тип на трансмитрален проток, Е-бранот значително се намалува, додека А-бранот останува ист. Со тоа, доаѓа до намалување на Е/А соодносот за >50%, што е високо специфично за зголемени притисоци во ЛК.

#### 4-Рестриктивен тип на динамика на полнење на ЛК-трет стадиум на дијастолна дисфункција

Брзините на трансмитралниот проток покажуваат многу висок Е-бран ( $E \gg A$ ) т.е  $E/A > 2$ , скратено ИВРТ < 55 мс и ДТ < 140 мс. Рестриктивниот тип претставува тешка форма на ДД и пациентите имаат изразена клиничка слика на срцева слабост (72).

Слика бр. 18. Ехокардиографски доплер критериуми за проценка на дијастолната функција и шематски приказ на формите на трансмитралниот проток

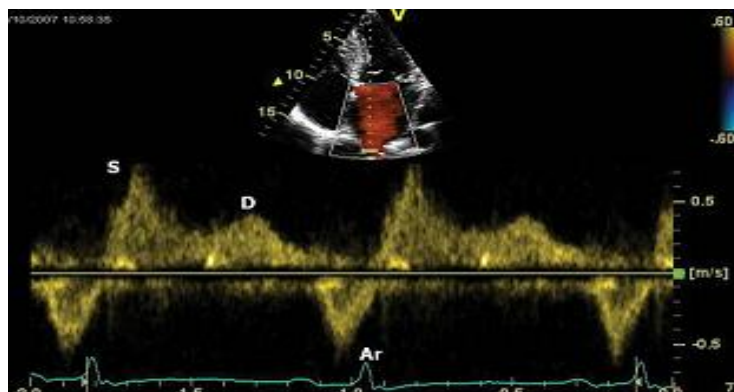


Aurigemma GP and Gaasch WH. Diastolic Heart Failure. N Engl J Med 2004; 351(11):1097-1105 (72).

**Б) Пулсна доплер анализа на протокот низ белодробните вени-** дава директен одраз на промените во полнењето на ЛК.

Таа се состои од мерење на протокот во фаза на систола (С) и дијастола (Д), соодносот С/Д, како и мерење на ретроградниот проток (од ЛП во белодробните вени) при систола на ЛП (Ар-бран) (73, 74).

Слика бр. 19. Пулсна доплер анализа на протокот низ белодробните вени



Galderisi M, Lancellotti P, Donal E, et al. European multicentre validation study of the accuracy of E/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure: EURO-FILLING study. Eur Heart J – Cardiovascular Imaging 2014; 15: 810–816 (75).

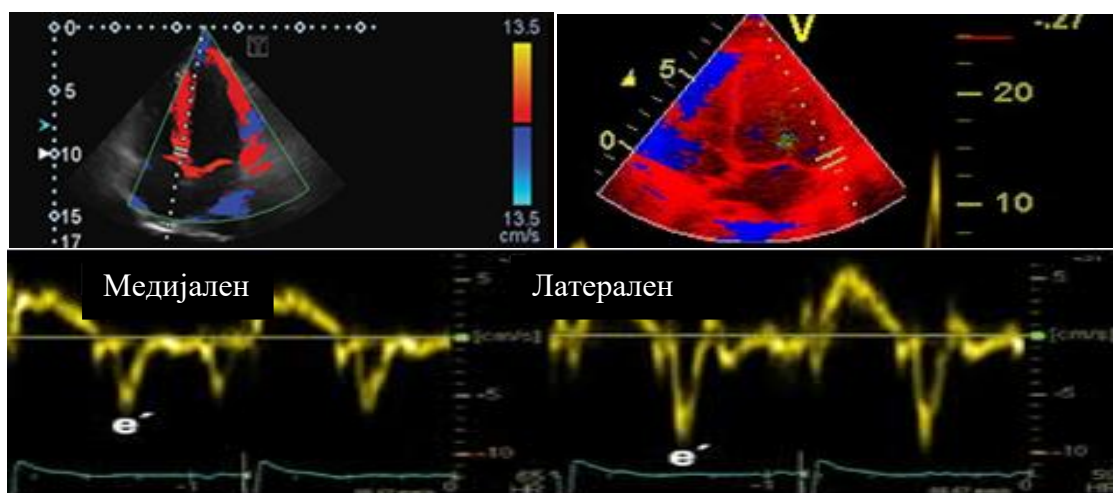
Нормалните вредности на С бранот изнесуваат  $65 \pm 15$  цм/сек, на Д бранот се движат  $40 \pm 15$  цм/сек. Додека соодносот С/Д се движи од 1.3 до 1.5. Максималната брзина на ретроградниот проток во белодробните вени-Ар изнесува  $32 \pm 10$  цм/сек, додека времетраењето на Ар е до  $137 \pm 31$  мс (75).

Истотака, треба да се анализира и разликата меѓу Ар и А бранот од трансмитралниот проток (Ар-А) Вредноста на Ар-А помала од 30 мс укажува на нормален притисок на полнење на ЛК. Вредноста на Ар-А поголема од 30 мс е одраз на зголемен притисок на полнење на ЛК, односно  $KDPLK > 15$  мм Хг (76).

### 3.Ткивна доплер анализа-ТДА

Ткивната доплер анализа е посензитивна дијагностичка метода од ПДА. Таа не зависи од волуменското оптоварување и подобро ја отсликува функцијата на ЛК кај пациентите со срцева слабост со сочувана ејекциона фракција (77). Техниката се базира на принципите на мерење на брзината на лонгитудиналното движење (скратување и издолжување) на митралниот прстен, на неговиот медијален (септален) и латерален сегмент (слика бр.20) (78).

**Слика бр. 20. ТДА-мерење на брзината на лонгитудиналното движење на митралниот прстен, на неговиот медијален и латерален сегмент**



Eun Joo Cho, Caracciolo G, Khandheri BK, et al. Tissue Doppler Image-Derived Measurements During Isovolumic Contraction Predict Exercise Capacity in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol Img 2010; 3 (1):1-9. doi:10.1016/j.jcmg.2009.08.011 (78).

Двете техники имаат слабост во однос на нивната зависност од аголот на инсонација (косина) меѓу курсорот и латералниот сегмент на анулусот. Имено подесување на аголот  $< 20$  степени (поставеност на курсорот паралелно со движењето на анулусот), дава попрецизна процена на брзината на движење на анулусот.

Прецизноста на ТДА во однос на ПДА се состои во разликите на акустичните карактеристики на Доплер сигналите кои доаѓаат од сидот на ЛК и од крвната струја. Имено, брзините на движење на сидот на ЛК се побавни (обично 10 цм/с) од брзините на движењето на крвниот проток кој е обично од 10-100 цм/с. За разлика

од брзините, интензитетот на Доплер сигналите (амплитудите) кои доаѓаат од сидот се поголеми (околу 40 дБ), отколку од крвните елементи.

Оттука, прецизноста на ТДА се должи на нејзината способност да ги забележи малите брзини (79).

Митралниот анулус се движи кон врвот на ЛК во фаза на систола и се оддалечува од врвот на ЛК, во фаза на дијастола. Се бележи С-бран, или систолен бран (позитивен бран) кој кореспондира со ејекцијата на ЛК, како и Е'-бран и А'-бран (негативни бранови) кои кореспондираат со дијастолата на ЛК.

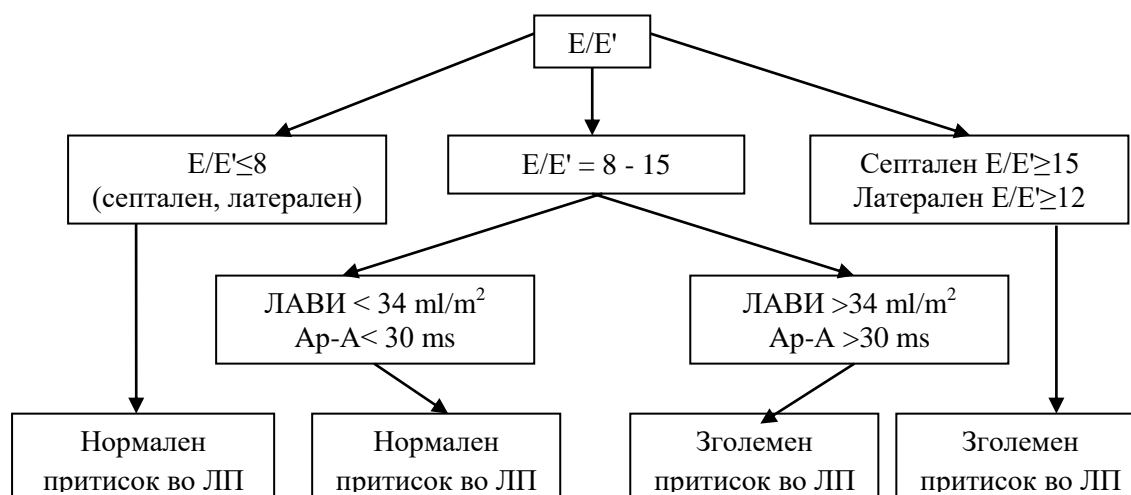
**Е'-бранот** (брзина во рана дијастола) коинцидира со Е-бранот од трансмитралниот проток, но настанува побрзо од него. Тој ја одразува релаксацијата на ЛК.

**А'-бранот** (брзина во касна дијастола) е одраз на контракцијата на ЛП и на касното полнење на ЛК (скратување).

Е'-бранот прогресивно се намалува со намалување на лонгитудиналното издолжување при различни патолошки состојби (хипертрофична кардиомиопатија). Тој е еден од најраните маркери на ДД и е присутен во сите нејзини стадиуми. Најновите податоци сугерираат дека брзината на движење на септалниот сегмент на митралниот анулус, зависи од влијанието на различни фактори (полнење на ЛК) и може да биде намалена и кај пациенти со нормална функција на ЛК. Затоа се преферира мерење на брзината на движење на латералниот сегмент (80).

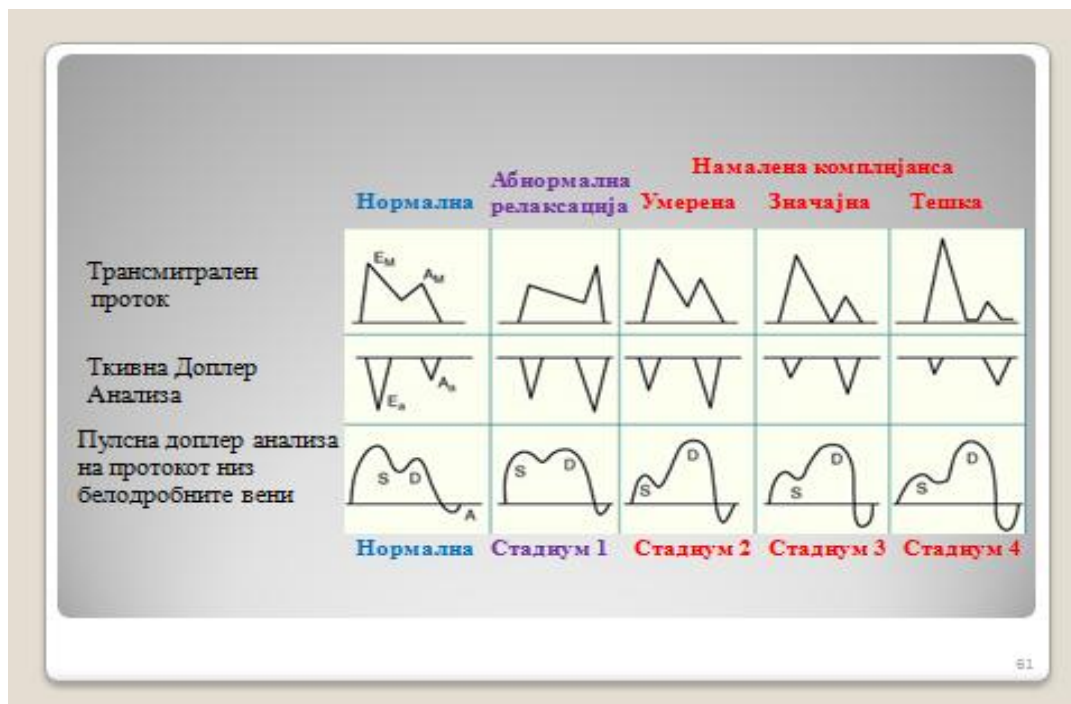
Според Nagueh и сор. соодносот  $E/E'$  дава попрецизна процена на притисокот на полнење на ЛК од одредувањето на брзината на Е бранот. Вредностите на  $E/E' < 8$ , се сметаат за нормални притисоци на полнење на ЛК. Вредностите  $> 15$  се индикативни за зголемени притисоци, додека вредностите помеѓу 8-15 се сметаат за лесно зголемени притисоци на полнење на ЛК (81).

**Слика бр. 21. Алгоритам за процена на притисокот на полнење на ЛК според параметрите на ткивната доплер анализа**



Nagueh FS, Appleton PC, Gillebert CT et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22:107-133 (81).

**Слика бр. 22. Доплер евалуација на дијастолната функција–компаративен шематски приказ на трите ехокардиографски техники**



Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10 th ed. Elsevier Saunders. USA 2015; 2 (82).

### 7. Колор М-мод техника

Колор М-мод техниката врши квантификација на брзината на движење на протокот на крв од митралниот залисток кон врвот на ЛК. Анализата се изведува од апикална, 4-коморна позиција со М-мод линијата поставена низ средината на орифициумот на митралниот залисток.

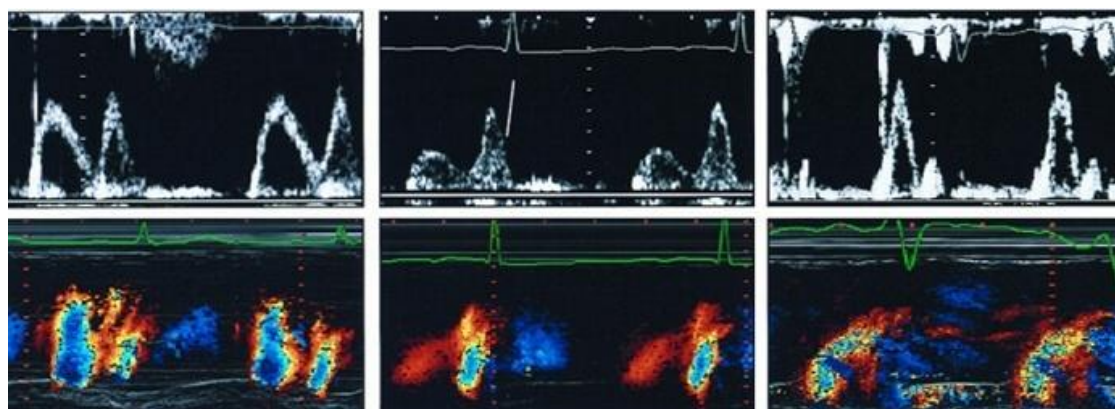
Кај здрави индивидуи, брзината на протокот е најголема на ниво на базалните сегменти на ЛК и сосема малку се намалува со придвижување на крвта кон врвот.

Колор М-мод го прикажува бранот како кохерентен сноп, чиј врв достигнува до врвот на ЛК пред да се намали Е-бранот, т.е бранот на раното полнење на ЛК (83).

Кривата, која графички го прикажува бранот на полнење, покажува стрмнина која почнува со бранот на рано полнење на ЛК (Е бран), или крива на транзиција од место без боја кон место со боја (84).

Кај нормална функција на ЛК, иницијалното полнење оди со голема брзина. Брзината на пропација (Бп) >50 cm/сек како и графичкиот приказ на стрмна крива на полнење кај возрасни се смета за нормална (слика бр.23) (85).

Слика бр. 23. Пулсна и Колор М-мод анализа на полнење на ЛК



Нормална

Абнормална релаксација

Рестриктивен тип

Garcia GM, Thomas DJ, Klein LA. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(4):865-875 (85).

При ДД од типот на нарушена релаксација, иницијалното полнење на ЛК е најголемо на ниво на базалните сегменти и потоа опаѓа. Многу често, бранот на полнење не достигнува до врвот на ЛК, како резултат на намалена апикална сукција. Бп се движи од 45–50 цм/сек и графичкиот приказ покажува лесно накосена крива на полнење.

Доколку брзината на пропација е помала од 45 цм/сек и графичкиот приказ на бранот на полнење на ЛК (Е-бранот) се прикажува како коса крива, се смета за псеудонормален или рестриктивен тип на ДД (86).

Студиите од понов датум, доаѓаат до заклучок дека информациите добиени од соодносот меѓу трансмитралниот Е-бран и Бп (Е/Бп), поадекватно ја одразуваат состојбата на ЛК. Овој сооднос дава поверодостојна процена на притисоците на полнење на ЛК и служи како добар предиктор на појавата на несакани срцеви збиднувања (87).

Така, вредноста на  $E/Bp > 1.5$  е јак предиктор на срцева слабост во тек на интрахоспиталниот период и на помало преживување. Вредноста на  $E/Bp > 2.5$  одговара на притисок во белодробните капилари поголем од 15 ммХг (88,89).

### 5. Дводимензионална анализа на деформација и рата на деформација на сегментите на миокардот (2D Speckle Tracking Echocardiography-СТЕ, strain, strain-rate)

Дводимензионалната анализа на деформација и ратата на деформација на сегментите на миокардот, претставува нова, неинвазивна техника, која врши квантификација на движењето на поедини сегменти на миокардот, како и на глобалната функција.

Базичните принципи се состојат од софтверско бележење на движењето на сидот на ЛК и анализа на точките на максималните брзини за време на срцевот циклус. Маркирањето на точките на движење овозможува елаборирање на деформацијата на миокардот во 3 насоки—лонгитудинална, радијална и циркумферентна, како и на брзината на ротацијата на ЛК (90).



Напрегањето (strain) го анализира степенот на деформација на даден сегмент од ЛК, во однос на неговата почетна димензија. Се изразува во проценти и конвенционално е земено во зависност од насоката, издолжувањето и задебелувањето да имаат позитивна вредност, додека скратувањето и истенчувањето да имаат негативна вредност.

Стапка на напрегање (strain rate), претставува рата на деформација и се изразува во секунди<sup>-1</sup> (91).

Лонгитудинален стреин – претставува деформација на миокардот со насока од базата кон врвот на ЛК. За време на систола, миокардните влакна се скратуваат, со движење од базата кон апексот, со тоа се намалува растојанието меѓу поедини јадра, што се прикажува како крива со негативен тренд. На слика бр. 24 прикажани се брзините на движење на секој сегмент на ЛК поделно како и нивниот просек.

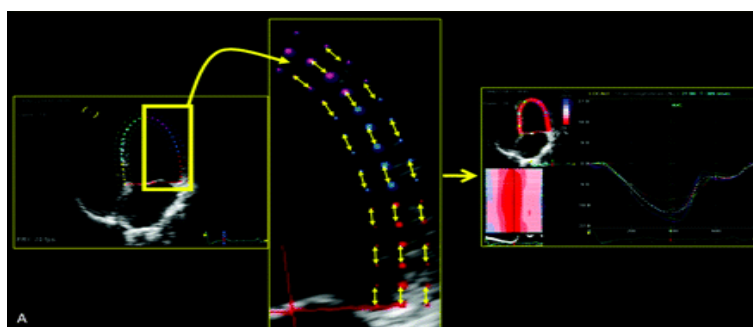
**Слика бр. 24. Speckle-Tracking Echocardiography–сегментна анализа на кинетиката на сидот на ЛК**



A= Брзини на движење на секој сегмент. B= Стреин профил на секој сегмент. Просечна вредност на секој сегмент (Bull's eye). Modillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello SV et al. Speckle-Tracking Echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. J Ultrasound Med 2011; 30:71-83 (92).

Процентата на максималната систолна и раната дијастолна рата на деформација, на 17 сегментен модел на ЛК, се изведува во лонгитудинална рамнина, во 4 и 2 коморна проекција. Глобалниот лонгитудинален стреин (ГЛС), се пресметува како збир од лонгитудиналната максимална систолна вредност на секој сегмент, поделен со бројот на сегменти (слика бр.25) (93).

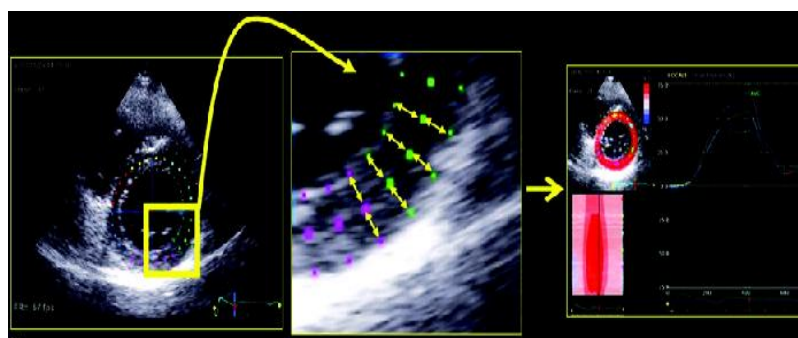
**Слика бр. 25. Лонгитудинален стреин–деформација на миокардот со насока од базата кон врвот на ЛК**



Modillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello SV et al. Speckle-Tracking Echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. J Ultrasound Med 2011; 30:71-83 (92).

Радијален стреин - претставува деформација на миокардот насочена кон центарот на шуплината на ЛК и покажува задебелување и истенчување (проширување и стеснување) на миокардот за време на срцевиот циклус. При тоа се бележат позитивни криви (слика бр. 26). Анализата се изведува во апикална и базална кратка оска на ЛК (94).

**Слика бр. 26. Радијален стреин-деформација на миокардот насочена кон центарот на шуплината на ЛК**

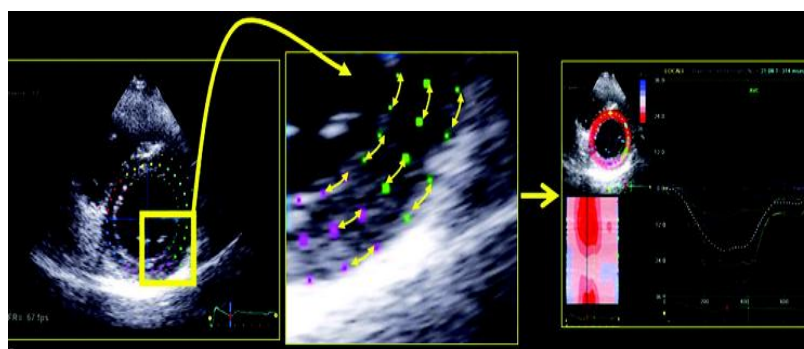


Modillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello SV et al. Speckle-Tracking Echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. J Ultrasound Med 2011; 30:71-83 (92).

Циркумферентниот стреин претставува скратување на миокардните влакна по должина на циркуларниот параметар на ЛК и се бележи како негативна крива (слика бр. 27).

Се одредува во парастернална кратка оска на ниво на папиларните мускули и претставува скратување на миокардот на ЛК (95).

**Слика бр. 27. Циркумферентен стреин-скратување на миокардните влакна по должина на циркуларниот параметар на ЛК**



Modillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello SV et al. Speckle-Tracking Echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. J Ultrasound Med 2011; 30:71-83 (92).

**Слика бр 28. Графички приказ на кинетиката на миокардот во трите проекции -радијална, циркуферентна и лонгитудинална**



**Радијална      Циркуферентна      Лонгитудинална**

Satoshi Nakatani. Left Ventricular Rotation and Twist: Why Should We Learn? J Cardiovasc Ultrasound. 2011; 19 (1):1-6 (96).

Анализата на дијастолната функцијата на левата комора и детекцијата на отстапките на било која од нејзините компоненти, претставува важен дел од дијагностичкиот алгоритам кај дијабетичната кардиомиопатија. Навремената детекција на дијастолните аберации, овозможува рана иницијација на адекватен фармаколошки и агресивен пристап кон факторите на ризик, со цел превенција/одложување на настанување на манифестна срцева слабост.

### **Мотив за изработка на студијата**

Инциденцата и преваленцата на дијабетичната кардиомиопатија се во постојан пораст, но таа сеуште не е доволно истражуван проблем во кардиологијата. Постојат контрадикторни ставови околу нејзиното дефинирање, во однос на механизмите кои го поврзуваат дијабетесот со настанување на срцевата слабост, како и во однос на патофизиолошките промени кои долго време се асимптоматски.

Токму овие причини не мотивираа подетално да го анализираме проблемот на дијабетичната кардиомиопатија.

### **Хипотеза**

Земајќи предвид дека пациентите со дијабетична кардиомиопатија долго време се асимптоматски, претпоставуваме дека раната детекција на дијастолната дисфункција и корекцијата на потенцијално модифицирачките фактори на ризик, ќе придонесат за подобрување на перформансите на левата комора.

### **Цел на трудот**

1. Ехокардиографска процена на функцијата на левата комора кај асимптоматски пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и нејзина релација со клиничките и биохемиските параметри.
2. Компарација на трите ехокардиографски техники (ПДА, ТДА и анализа на деформација) со цел наоѓање на субтилни ехокардиографски параметри за рана детекција на дијабетичната кардиомиопатија.

## Дизајн на студијата

Студијата е дизајнирана како студија на пресек и истата е работена на Универзитетската клиника за кардиологија при Клиничкиот центар во Скопје и во ЈЗУ Здравствен дом Скопје.

Во временски период од 5 години (2011-2016 год) беа опфатени вкупно 137 пациенти.

Целната група ја сочинуваа 72 (53%) пациенти со дијабетес мелитус тип 2 (ДМТ2), поставени на терапија со инсулин и/или орални хипогликемици.

Контролната група беше составена од 65 (47%) пациенти без дијабетес.

### Критериуми за влез во студијата за пациентите со ДМТ2:

- времетраење на дијабетесот од 1 до 10 години,
- отсуство на хипертензија,
- отсуство на коронарна артериска болест (нормален 12-канален ЕКГ запис/нормален стрес тест/нормален коронарен ангиограм),
- отсуство на валвуларна патологија.

### Критериуми за влез во студијата за контролната група:

- без дијабетес,
- отсуство на хипертензија,
- отсуство на коронарна артериска болест (нормален 12-канален ЕКГ запис/нормален стрес тест),
- отсуство на валвуларна патологија.
- со/без хиперлипидемија,
- со/без обезност.

Земајќи го предвид фактот дека ДД на левата комора е почеста кај индивидуи постари од 70 години, испитаниците беа во старосна граница од 30-65 годишна возраст.

### Критериуми за исклучување од студијата

Бидејќи целта на нашата студија беше навремена детекција на почетните отстапки на функцијата на ЛК, во асимптоматска фаза, не беа вклучени пациенти со систолна дисфункција, ЕФ<50% (потврдена ехокардиографски).

Во студијата не беа вклучени ниту пациенти со значајни аритмии (преткоморно треперење/фибрилација, коморна тахикардија, атриовентрикуларни-АВ блокови), било кој стадиум на бубрежна слабост, за кои со сигурност е докажано дека водат до срцева слабост. На овој начин, направена е строга селекција на пациентите, со цел да се види исклучително влијанието на дијабетесот и метаболните пореметувања врз функцијата на левата комора.

По задоволување на критериумите за влез во студијата, кај пациентите беа реализирани следните анализи:

**1.Клиничка евалуација.** Анамнестички податоци-диспнеа, замор, малаксаност, интолеранција на напор. *Објективен наод:* Наод на бели дробови и срце, мерење на КП, ЕКГ запис.

**2.Антропометриски мерења-**ТТ, ТВ, БМИ, одредување на сооднос струк-колкови.

**3.Ехокардиографска анализа на функцијата на левата комора** со примена на трите ехокардиографски техники (ПДА, ТДА и анализа на деформација). Вршевме

анализа на систолната и дијастолната функција на ЛК. Пациентите со редуцирана систолна функција (ЕФ<50%) не беа наш фокус за натамошна анализа.

**4. Упатување на пациентите на коронарен стрес-тест.** Пациентите кои имаа гранични вредности на КП и неспецифични промени во реполаризацијата на електрокардиографскиот запис, беа упатувани на коронарен стрес тест. Кај оние пациенти кај кои постоеше сомнение за исхемична болест на срцето, беа упатувани на селективна коронарографија за потврда/исклучување на КАБ.

**5. Земање на венска крв за лабораториско-биохемиски анализи.** Биохемиските анализи беа составени од комплетна крвна слика (ККС), гликемија наутро на гладно, гликолизиран хемоглобин-ХбА<sub>1c</sub>, постпрандијална гликемија, трансминази (АСТ, АЛТ), електролити (натриум, калиум), липиден статус (вкупен холестерол, триглицериди-ТГ, липопротеини со мала густина-ЛДЛ-ц, липопротеини со голема густина-ХДЛ-ц, уринарен статус, ЦРП - Ц-реактивен протеин). Кај пациентите кај кои квалитативно беше најдено присуство на протеини во урината, беше одредувана и квантитативна (24 часовна) албуминурија.

По извршената анализа на функцијата на левата комора, со помош на трите ехокардиографски техники (ПДА, ТДА и анализа на деформација) вршеме компарација на добиените резултати, со цел наоѓање на субтилни ехокардиографски параметри за рана детекција на дијабетичната кардиомиопатија.

Истотака, ја проценувавме корелацијата на ехокардиографските параметри (Пулсен Доплер, Ткивен Доплер, стреин) со клиничките и биохемиските параметри (возраст, пол, индекс на телесна маса, должина на траење на дијабетот, липиден профил, гликолизиран хемоглобин, гликемија наутро на гладно, постпрандијална гликемија, ЦРП)

## **Методи на работа**

### **А) Клиничка процена. Клинички знаци и симптоми на срцева слабост**

Алтерациите во хемодинамските и молекуларните механизми ја даваат и основата на клиничката слика на срцевата слабост. Притоа, симптомите и знаците на систолната и дијастолната срцева слабост се преклопуваат. Доминантен симптом е диспнеа-недостаток на воздух/тешко дишење при физичка активност или во мирување. Пратена е со замор, малаксаност и интолеранција на напор. Не постои универзална дефиниција за диспнеата. Поедини испитувачи ја дефинираат како напор кој го вложува пациентот за да диши, додека други, нагласуваат дека таа претставува субјективно чувство и ја нарекуваат дискомфорт (97). Американското торакално здружение ја дефинира диспнеата како субјективно доживување на непријатност, дискомфорт при дишење, кој се состои од квалитативно различни сензации кои варираат во интензитет (98,99).

Клиничката слика на дијастолната срцева слабост ја сочинува диспнеата - недостаток на воздух/тешко дишење при физичка активност или во мирување. Пратена е со замор, малаксаност и интолеранција на напор. Кај дијастолната срцева слабост отсуствува физикалниот наод кој е присутен кај систолната слабост, т.е нема знаци за зголемен екстрацелуларен волумен (отоци околу скочните зглобови, аускултаторен наод на влажни шумови на белите дробови, присуство на слободна течност во плевралната/абдоминалната шуплина, забрзана работа на срцето, наголемен црн дроб (100)). Во зависност од добиените анамнестички податоци за ограничување на физичката активност и појавата на тешко дишење, во нашата студија ги вклучивме само пациентите кои припаѓаат на класа 1 и 2 според

класификациониот систем за срцева слабост предложен од Њујоршката асоцијација за срце (NYHA) (101):

**Табела. бр. 1. Стадиуми на срцева слабост според класификациониот систем од Њујоршката асоцијација за срце**

Класа	Симптоми
<b>Класа 1 (Лесна)</b>	Без ограничување на активностите. Вообичаената физичка активност не причинува замор, палпитации, глад за воздух.
<b>Класа 2 (Лесна)</b>	Лесно ограничување на физичката активност. Во мирување не чувствува потешкотии но вообичаената физичка активност резултира замор, палпитации, глад за воздух.
<b>Класа 3 (Умерена)</b>	Значително ограничување на физичката активност. Во мирување не чувствува потешкотии но физичка активност полесна од вообичаената резултира замор, палпитации, глад за воздух.
<b>Класа 3 (Тешка)</b>	Дискомфорт при секаков вид на физичка активност. Појава на симптоми на срцева слабост и во мирување. Интензивирање на симптомите при било која физичка активност.

Американскиот колеџ по кардиологија и Американската асоцијација за срце, даваат класификација на пациентите во зависност од присуството на структурни промени на срцето и ризикот од развој на срцева слабост, во 4 стадиуми:

*Стадиум А:* Пациенти без структурни промени на срцето, без знаци и симптоми на срцева слабост, но со висок ризик од развој на срцева слабост, поради присуство на дијабет, хипертензија, атеросклероза, обезност.

*Стадиум Б:* Пациенти со структурни промени на срцето, без знаци и симптоми на срцева слабост, но со висок ризик од развој на срцева слабост, поради присуство на хипертрофија на левата комора, претходен миокарден инфаркт, асимптоматска болест на залистоците.

*Стадиум В:* Пациенти со структурни промени на срцето и со знаци и симптоми на срцева слабост - замор, малаксаност, диспнеа.

*Стадиум Г:* Рефрактерна срцева слабост (пациентите имаат потреба од механичка циркулаторна поддршка и се кандидати за срцева трансплантација) (102).

**Антропометриски мерења:** мерење на телесна тежина (ТТ), изразена во килограми (кг), телесна висина (ТВ) изразена во сантиметри (цм), одредување на индекс на телесна маса–БМИ (body mass index–BMI) според формулата  $ТТ/ТВ^2$ , обем на струк и на колкови (изрзени во сантиметри) и одредување на сооднос – струк-колкови.

Според националниот институт за дијабетес, дигестивни и бубрежни заболувања (NIDDK- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases), за нормална вредност на БМИ се смета од 18-25  $кг/м^2$ , за прекумерна тежина при БМИ е 25-30  $кг/м^2$ , за обезност се смета доколку БМИ  $\geq 30$   $кг/м^2$  (103).

За разлика од националниот институт за дијабетес, Светската здравствена организација врши категоризација на индивидуите, во 5 категории, во зависност од БМИ и степенување на ризикот од развој на КВЗ, дијабетес, хиперлипидемија и хипертензија (табела 2) (104).

**Табела бр. 2. Интернационална класификација на адултната популација според БМИ**

Категорија	БМИ (кг/м <sup>2</sup> )
Потхранетост	< 18.5
Нормални вредности	18.5 - 22.9
Прекумерна тежина-Зголемен ризик	23.0 - 24.9
Прекумерна тежина-Умерена обезност	25.0 - 29.9
Прекумерна тежина-Тешка обезност	≥ 30.0

Истотака, светската здравствена организација изготвила стандарди за степенување на ризикот според соодносот струк-колкови, во зависност од полот (табела бр. 3).

**Табела бр. 3. Степенување на ризикот за КВЗ, ДМ, хиперлипидемија и хипертензија, според обемот на струкот и во зависност од полот**

Ризик	Жени	Мажи
Низок ризик	< 80	< 94
Умерен ризик	80-85	95-100
Висок ризик	>85	>100

Во однос на обемот на струкот, за обезни се сметаат индивидуите од машки пол, со обем на струк ≥ 94 цм а од женски пол ≥ 80 цм (105).

**Б) Ехокардиографска анализа.** Ехокардиографските анализи беа изведувани со ехокардиографски апарат GE-Vivid7 со 2,5 MHz сонда, во лева странична-декубитус позиција. Користени се техниките на дводимензионална (2Д) и М-мод ехокардиографија, колор-доплер анализа (континуирана и пулсна), ткивна доплер анализа (ТДА) и анализа на деформација (strain).

Сите анализи се изведувани во согласност со препораките од Американското и Европското здружение по ехокардиографија (ASE-American Society of Echocardiography, ESC-European Association of Echocardiography).

1. **Конвенционална 2Д и М-мод ехокардиографија**, ги одредувавме следните параметри:

*а) Димензии и волумени на ЛК и ејекциона фракција.* Во парастернална долга оска, на ниво на митралните хорди, се вршеа линеарните мерења на димензиите на левата преткомора (ЛП), дебелината на меѓукоморната преграда (МКП), внатрешните димензии на ЛК во фаза на систола (ЛКСД) и дијастола (ЛКДД) и дебелината на задниот ѕид на ЛК (ЗС). За нормални димензии на ЛК во фаза на крајна систола и дијастола се сметаат  $3.3 \pm 0.5$  цм и  $4.7 \pm 0.4$  цм.

Ејекционата фракција ја одредуваме по две методи-

- метод на Teichholz - преку линеарно мерење на внатрешните димензии на ЛК во фаза на крајна систола и дијастола.

- метода на дискови во две рамнини (bi-plane), модифицирана по правилото на Simpson (дава поадекватна процена на систолната функција), преку мерење на волумените (крајно-дијастолен-КДВ и крајно-систолен волумен-КСВ) на ЛК.

За нормална ЕФ ја сметавме ако е проценета како поголема од 55%. Лесно редуцирана систолна функција, ја сметавме при ЕФ од 45-54%. Вредноста на ЕФ од 30-44% ни претставуваше индикатор за умерено редуцирана систолна функција,

додека ЕФ помала од 30% ја сметавме за тешко редуцирана систолна функција на ЛК.

За да се исклучи влијанието на волуменското оптеретување на ЛК, особено кај постарата популација, ја земавме вредноста на крајно-дијастолниот волумен индекс (КДВИ<97мл/мин<sup>2</sup>) и крајно-систолниот волумен индекс (КСВИ<49мл/мин<sup>2</sup>) како параметар за дефинирање на нормална или лесно редуцирана систолна функција на ЛК (106).

**б) Димензии и волумен на левата преткомора.** Волуменот на ЛП беше одредуван според модифицираното правило на Симпсон, по методот на две рамнини (апикална 4-коморна и 2-коморна проекција) при што, дијаметар ни претставуваше долгата оска на ЛП.

За нормални вредности на волуменот на ЛП ги сметавме вредностите до 34 мл. Големината на ЛП, изразена како волумен, беше индексирани со телесната површина (БСА)-волумен индекс на левата преткомора (ЛПВИ).

Во зависност од вредностите на ЛПВИ, разликуваме 3 групи на ризик од развој на несакани срцеви настани:

Волумен индекс на ЛП=28-33 мл/м<sup>2</sup> - низок ризик,

Волумен индекс на ЛП=34-39 мл/м<sup>2</sup> - умерен ризик,

Волумен индекс на ЛП >40 мл/м<sup>2</sup> - висок ризик (107).

**в) Маса на левата комора.** За процена на ремоделирањето на ЛК, беше одредувана масата на ЛК, според формулата предложена од ASE (според 2-Д линерните мерења на димензиите на МКП, ЛКДД и 3S):

$$\text{ЛК маса} = 0.8 \times \{1.04[(\text{ЛКДД} + 33\text{Д} + \text{МКПД})^3 - (\text{ЛКДД})^3]\} + 0.6 \text{ гр}$$

За зголемена маса на ЛК ја сметавме > 162 гр за жени и > 224 гр за мажи.

Потоа масата на ЛК беше индексирани со телесната површина (БСА).

За хипертрофија на ЛК, ја сметавме доколку индексот на масата на ЛК (ЛКМИ) беше поголем од 95 гр/м<sup>2</sup> за жени и поголем од 115 гр/м<sup>2</sup> за мажи.

Процената на релативната дебелина на сидот на ЛК (РДЛК) ја вршевме според формулата:  $\text{РДЛК} = (2 \times 3\text{SD}) / \text{ЛКДД}$ .

Врз основа на добиените резултати, хипертрофијата на ЛК беше категоризирана како концентрична ( $\text{РДЛК} \geq 0.42$ ) или ексцентрична ( $\text{РДЛК} \leq 0.42$ ) (108).

## 2. Пулсна Доплер анализа на трансмитралниот проток

Од апикална, 4-коморна позиција, со пулсен доплер поставен на врвот на митралните ливчиња, беа мерени брзините на трансмитралниот проток: (Е, А, Е/А сооднос, ИВРТ и ДТ).

Зависно од Доплер параметрите, дијастолната функција ја градуиравме во 4 стадиуми:

### 1. Нормална дијастолна функција

(Е/А=0.7-1.3, ДТ=140-240 мс, ИВРТ=55-90 мс).

### 2. Нарушена (абнормална) релаксација или лесна дијастолна дисфункција

(Е/А<0.6, ДТ>240 мс, ИВРТ>90 мс).



### 3. Псеудонормален тип на ДД (умерена ДД)

(E/A=1.0-1.3, ДТ=160-240 мс, ИВРТ=55-90 мс)

### 4. Рестриктивен тип на ДД (тешка ДД) (E/A>2, ДТ<140 мс, ИВРТ<55 мс) (109,110).

### 3. Ткивна доплер анализа-ТДА

Од апикална, 4-коморна позиција ја меревме брзината на лонгитудиналното движење, скратување и издолжување на митралниот прстен, на неговиот медијален (септален) и латерален сегмент. Во нашата студија го земавме просекот од измерените вредности на E' бранот на давата сегмента-септален и латерален и го одредувавме E/E'соодносот. Вредноста на E' на латералниот сегмент поголема од 10, ја сметавме за нормална, додека вредноста помала од 10 ни претставуваше индикатор на зголемен притисок на полнење на ЛК.

Вредноста на E' бранот на септалниот сегмент поголема од 8, ја сметавме за нормална, додека вредноста помала од 8 ни претставуваше индикатор на зголемен притисок на полнење на ЛК.

Вредностите на E/E'соодносот помали од 8, ги сметавме за нормални дијастолни притисоци, додека вредностите поголеми од 15 ни служеа како показател на зголемени притисоци на полнење на ЛК. Пациентите со E/E' сооднос од 8-15 сметавме дека имаат лесно зголемени притисоци на полнење на ЛК.

Во табела број 4 се дадени нормалните вредности на брзините на септалниот и латералниот E'-бран, во зависност од возраста (111).

**Табела бр. 4. Нормални вредности на дијастолните параметри на ткивната доплер анализа, во зависност од возраста**

Параметри	Возрасни групи		
	<40 год.	40-60 год.	>60 год.
Септален E' (цм/сек)	>9	>7	>6
Латерален E' (цм/сек)	>11	>10	>7

Nesham Rashid. "Tissue Doppler Imaging". EC Cardiology 1.1 2015; 43-49 (112).

### 4. 2D speckle-tracking ехокардиографија (СТЕ) -одредување на деформација (strain) и ратата на деформацијата (strain rate) на миокардот.

За време на срцевиот циклус, миокардот минува низ комплексни мултипли тродимензионални деформации, чии граници се поместуваат едни кон други. По договор е земено, деформациите во поглед на издолжување и истенчување да се сметаат за позитивни, додека скратувањето и задебелувањето да се сметаат за негативни вредности. Деформациите имаат свои брзини на движење и тие автоматски се пресметуваат. При тоа се мери растојанието меѓу пиковите на брзините.

Дводимензионалната Speckle-Tracking Echocardiography претставува софтверски програм кој дава информација за деформацијата (strain) на кинетиката на миокардот на ЛК и претставува современ модалитет за квантификација на скратувањето и задебелувањето на миокардот (systolic strain—систолна деформација) (113). Оваа техника дава подобра неинвазивна процена на миокардната механика. Иако постојат неколку параметри за процена на движењето на миокардот и на

деформацијата (брзина на движење, деформација (strain) и рата (strain rate) на деформација на миокардот, само глобалниот лонгитудинален стреин-ГЛС и глобалниот циркумферентен стреин-ГЦС се добри и се применуваат во клиничка пракса.

Глобалниот радијален стреин-ГРС и твист (завртување) може да се проценат, но тие се помалку репродукцибилни (114).

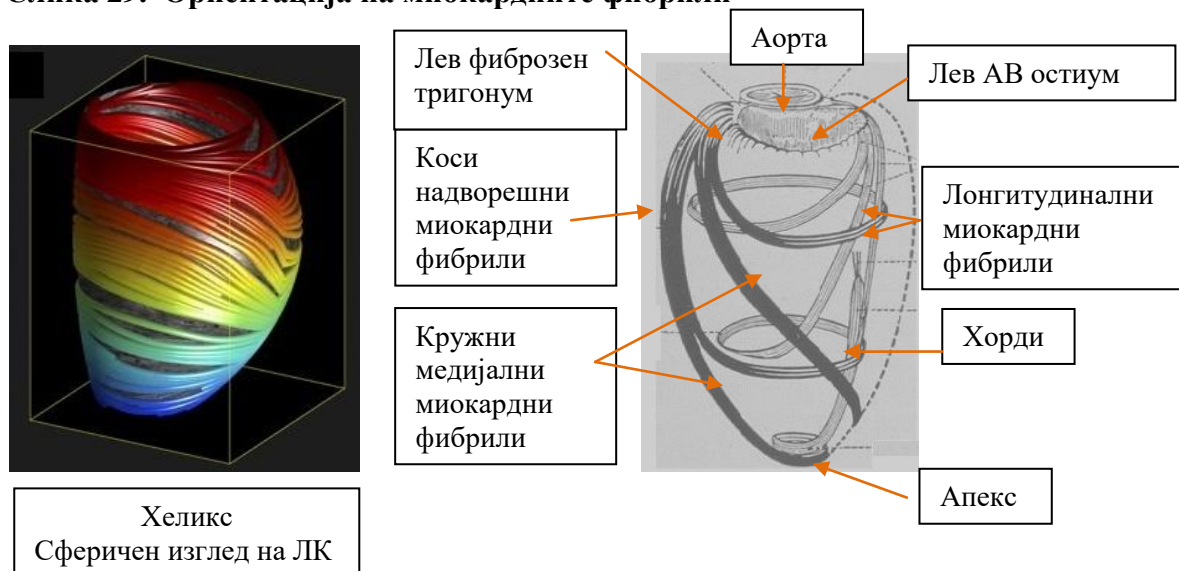
Овие техники придонесуваат за рана детекција на миокардната механика уште во субклиничка форма, во фаза на сочувана ЕФ.

Движењето на миокардот за време на срцевиот циклус се одвива во три насоки што се објаснува со ориентацијата на миофибрилите.

Имено, миокардните влакна имаат хеликовидна структура. Нивната архитектура за прв е објаснета од страна на шпанскиот научник Франциско Торент-Гасп (Francisco Torrent-Guasp). Тој во својата лабораторија извршил мануелна дисекција на говедски миокард, следејќи ја насоката на миокардните фибрили. Неговиот модел за градбата на миокардот-Спирална структура на миокардот, претставува фундаментален концепт кој ја објаснува тридимензионалната, функционална архитектура на миокардот на левата комора. Овој концепт ја поврзува ткивната градба (формата) со силата (функцијата) која се равива во самата маса на левата комора. Овој концепт на Торент-Гасп, овозможува да се надминат потешкотиите за развој на современ математички модел за приказ на биолошки системи-срцето (115). Според овој концепт, во субендокардот, миокардните влакна имаат насока на движење во десно, односно во правец на движење на стрелките на часовникот.

Медијално, имаат кружно, циркумферентно движење, додека во субепикардот имаат насока на движење во лево, т.е. обратно од правецот на движење на стрелките на часовникот (слика.бр.29).

**Слика 29. Ориентација на миокардните фибрили**



Sengupta PP and Narula J. LV Segmentation and Mechanics in HCM: Twisting the Rubik's Cube Into Perfection! Am Coll Cardiol Img 2012; 5(7):765-768 (116).

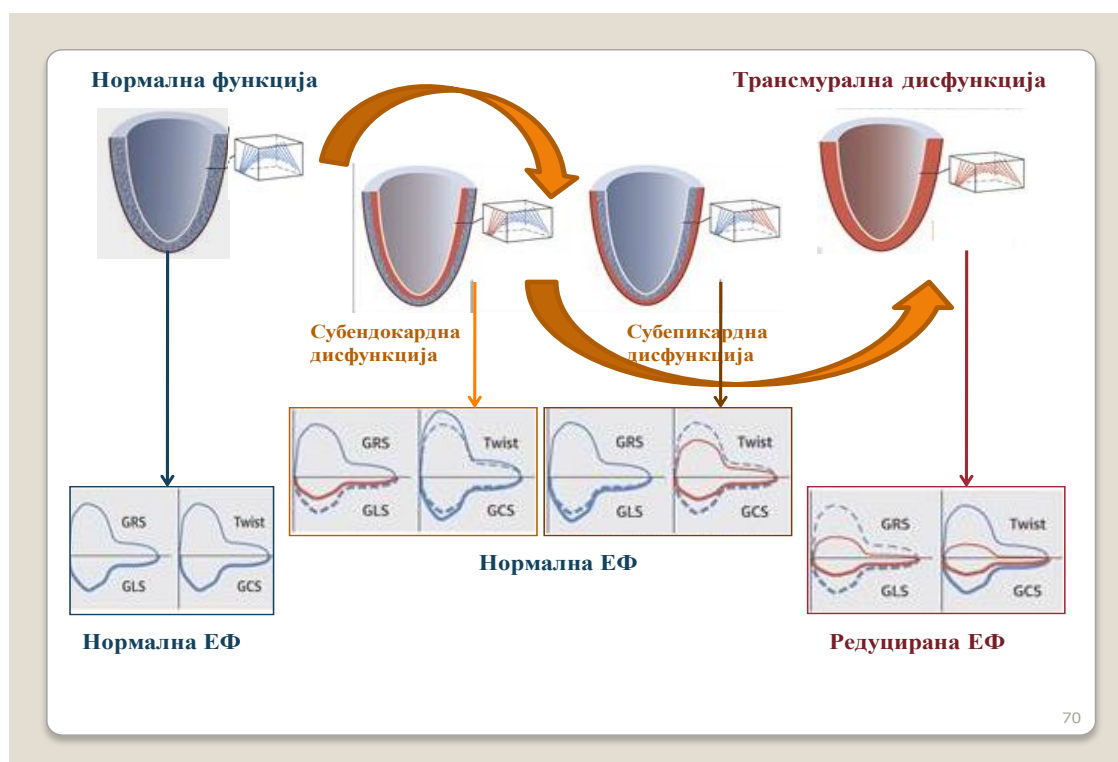
Со прогресија на срцевата слабост, се засегаат различни делови од миокардот-субендокард, субепикард односно трансмурално засегање што резултира со намалување на миокардната механика во сите насоки, резултирајќи со намалување на ејекционата фракција и систолна дисфункција на ЛК (117).

Имено, долгогодишното присуство на факторите на ризик (ДМ; висок КП, обезност) водат до промена на миокардот која започнува од ендокардот. Контракцијата на субендокардијалните влакна придонесува за лонгитудинално скратување додека контракцијата на субепикардните влакна води до циркуферентно скратување.

Така, дијабетичната кардиомиопатија во раните стадиуми води до редуција на лонгитудиналната механика на миокардот. Бидејќи епикардните влакна остануваат интактни, циркуферентниот стреин на ЛК останува нормален и ја компензира лонгитудиналната дисфункција со што ејекционата фракција останува во нормални граници како и ударниот волумен (118). Со тоа, пациентите имаат сочувана систолна функција иако постојат почетни, субтилни отстапки во контрактилноста на миокардот (скратени движења на миокардот во надолжна насока).

Оваа форма на субклиничка миокардна дисфункција може да се детектира со примена на 2D speckle-tracking ехокардиографијата-СТЕ и се прикажува како редуциран глобален лонгитудинален стреин. Тоа овозможува идентификација на пациентите со висок ризик од развој на срцева слабост (слика бр. 30) (119).

**Слика 30. Процена на миокардната механика со помош на 2D speckle-tracking ехокардиографија**



Claus P, Omar A.M.S, Pedrizzetti G et al. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics. Principles, Normal Values and Clinical Applications. Am Coll Cardiol Img 2015; 8(12):1444-1460. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.001) (119).

Вредностите на глобалниот стреин се изразуваат во проценти. За нормални вредности за лонгитудиналниот стреин се сметаат од - 16 % до -22%, за радијалниот стреин се движат од 50 до 70%, додека за циркуферентниот стреин вредностите се движат од - 20.9% до - 27.8%.

Ратата на деформацијата (strain rate) - CP, се изразува во секунда на минус 1 ( $s^{-1}$ ) и нормалните вредности на лонгитудиналниот CP се движат  $1.0-1.4 s^{-1}$  и од  $3.1-4.1 s^{-1}$  за радијалниот strain rate (120).

Бројни студии сугерираат дека постсистолната деформација на миокардот и ратата на деформацијата (strain rate) даваат значајна информација и за дијастолната функција. Квантификацијата на постсистолната деформација на миокардот, се одредува со мерење на постејекционото скратување на миокардот, додека ратата на регионалната деформација, се користи за евалуација на дијастолната крутост.

Нормалните вредности на крајно-дијастолната лонгитудинална рата на деформација се движи  $1.53 \pm 0.30 s^{-1}$ , на циркумферентната рата  $1.56 \pm 0.50 s^{-1}$ , и радијалната рата на деформација има негативна вредност и се движи од  $-2.26 \pm 0.63 s^{-1}$  (121).

Вредноста на глобалниот твист (завртување) се движи од  $12.98 \pm 3.94^\circ$ ; додека одвртување (untwist rate) има негативна вредност и се движи  $-145.3 \pm 37.0^\circ/s$  и се дефинира како лонгитудинална, радијална, циркумферентна или ротациона дисфункција (122).

### Г) Биохемиски анализи

Лабораториските анализи ги изведувавме на Универзитетската клиника за биохемија, Скопје. Кај секој пациент беа земени примероци на крв за лабораториско-биохемиски претраги- ККС, уреа, гликемија наутро на гладно, ХБА1ц, постпрандијална гликемија, трансминази, електролити, липиден статус (вкупен холестерол, липопротеини со мала-ЛДЛ-ц, голема густина- ХДЛ-ц, триглицериди-ТГ), ЦРП.

Пациентите кај кои во уринарниот седимент со квалитативна анализа беше детектирано присуство на албумини, се изведуваше и квантитативна анализа (24 часовна протеинурија).

*-Гликемиски профил.* Голем број на студии укажуваат на директна врска меѓу гликемискиот профил и појавата на дијабетичната кардиомиопатија. Така, според Американската Асоцијација за Дијабетес, за добра гликорегулација се смета доколку вредностите на ХБА1ц се помали од 7%, гликемија наутро на гладно (плама)  $< 6,7$  ммол/л и постпрандијална гликемија  $< 10$  ммол/л.

Американската асоцијација за клиничка ендокринологија и Интернационалната Федерација за дијабетес, имаат построги критериуми и кај нив вредностите се помали,  $< 6,5\%$  за ХБА1ц,  $< 6,0$  ммол/л за гликемија наутро на гладно и постпрандијална гликемија (90 мин. по оброк)  $< 8,5$  ммол/л. (табела бр.5) (123).

**Табела. бр. 5. Критериуми за добра гликорегулација**

	ХБА1ц	Глукоза наутро на гладно	Постпрандијална гликемија
Американска Асоцијација за Дијабетес	$< 7\%$	$< 6.7$ ммол/л	$< 10$ ммол/л
Американска асоцијација за клиничка ендокринологија	$< 6.5 \%$	$< 6.0$ ммол/л	$\leq 7.5$ ммол/л
Интернационална Федерација за дијабетес	$< 6.5 \%$	$< 6.0$ ммол/л	$\leq 7.8$ ммол/л

*-Инсулинемија* - одредување на Ц-пептид во крв. Нормалните вредности се движат од  $0.5 - 2.0$  нг/мл (124).

-*Инсулинска резистенција* – преку изведба на орален гликоза тест на толеранција (ОГТТ). Се мери гликемијата наутро на гладно, а потоа пациентот зема 75 мг. гликоза. Се одредува гликемијата по 2 часа. Доколку е <7.8 ммол/л (140 мг/дл), се смета за нормален одговор. Гликемија помеѓу 7.8-11.0 ммол/л (140-197 мг/дл) се смета за пореметена толеранција на глукоза. Гликемија  $\geq 11.1$  ммол/л (200 мг/дл) се смета за дијабетес мелитус (125,126).

-*Липиден профил*. Дислипидемијата е докажан фактор на ризик за развој на кардиоваскуларни заболувања и нејзиниот третман претставува значаен дел од кардиоваскуларната превенција. ЛДЛ-ц претставува примарен таргет на многу стратегии за третман на дислипидемијата. Така, за пациенти со ДМ, кои се со многу висок ризик за развој на кардиоваскуларни заболувања, таргет нивото на ЛДЛ-ц треба да е <1,8 ммол/л. За пациенти со висок ризик, нивото на ЛДЛ-ц треба да е <2,6 ммол/л, додека за пациентите со умерен ризик, нивото на ЛДЛ-ц треба да е <3 ммол/л (127).

-*Маркери на воспаление*. Патогенезата на дијабетесот и инсулинската резистенција има за основа инфламаторна состојба која е во тесна врска со процесот на атеросклероза. Инфламаторната активност ја одредува преку Ц-реактивниот протеин (ЦРП). Вредностите од 1-3 се сметаат за нормални (128).

**Табела бр.6. Вредности на ЦРП и степен на инфламација**

Степен на инфламација	ЦРП (мг/л)
Нормални вредности	1 – 3
Зголемена инфламаторна активност	>3

-*Албуминурија*. Вредностите на албумин во урината од 30-300 мг/24 ч се сметаат за микроалбуминурија и се асоцирани со развој на кардиоваскуларни заболувања. Во основа на микроалбуминуријата се ендотелната дисфункција и активноста на РААС. Се смета дека пациентите со дијабетес и со микроалбуминурија, имаат 2-3 пати поголем ризик за развој на дијабетична кардиомиопатија (129).

## Статистичка обработка на податоци

За статистичка обработка и анализа на податоците се служевме со софтверските програми Stat.Soft.Statistica v. 7. и SPSS for Windows, Version 21 (Chicago, Illionis, USA).

Квалитативните обележја (категоричките варијабли) се претставени во проценти а квантитативните (континуирани варијабли) со средна вредност  $\pm$  стандардна девијација (SD).

Дистрибуцијата на континуираните варијабли ја тестиравме со непараметриски тестови-за два независни примероци со Mann-Whitney U Test за нормална дистрибуција, додека тестирањето на два зависни примероци го вршевме со Wilcoxon Matched Pairs Test.

Со Pearson Product Moment of Correlation ја проценувавме асоцијацијата меѓу клиничките параметри (пол, возраст, БМИ, сооднос струк-колкови, индекс на маса на ЛК, должина на траење на ДМ, ХБА1ц, гликемија наутро на гладно, постпрандијална гликемија, липиден статус, ЦРП) и ехокардиографските параметри (Пулсен Доплер, Ткивен Доплер, стреин).

За сите статистички тестови, вредноста на  $p < 0.05$  ја сметавме за статистички сигнификантна.

## Резултати

Во студијата се вклучени и анализирани вкупно 137 испитаници. Истите беа поделени во две групи.

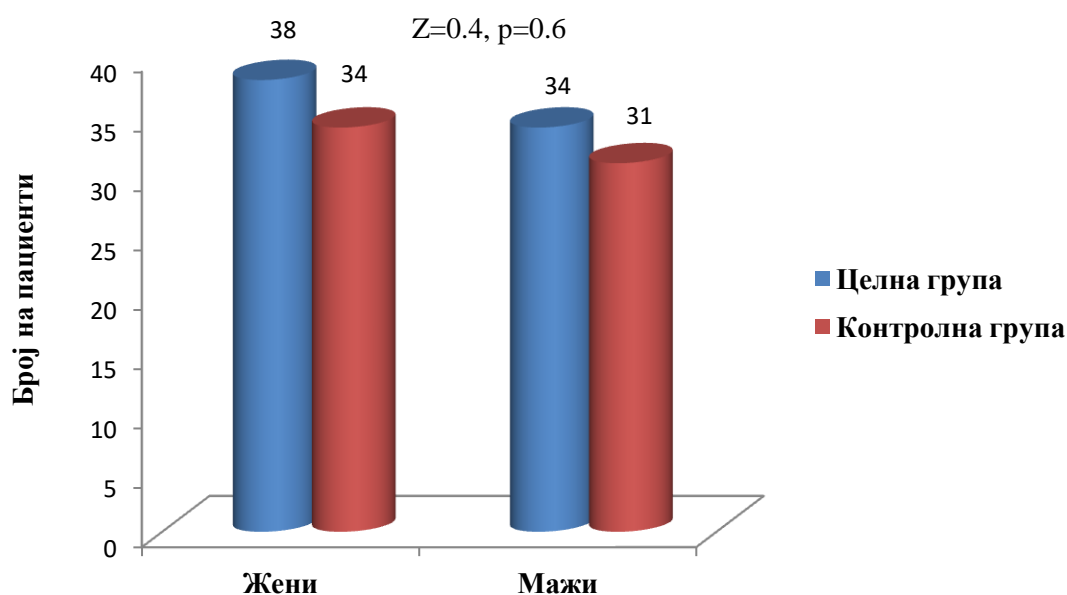
Целната група ја сочинуваа 72 пациенти (53%) со дијабетес мелитус тип 2, нормотензивни, без знаци и симптоми на кардиоваскуларна болест, со/без хиперлипидемија, со/без обезност.

Во контролната група се вклучени 65 (47%) пациенти без дијабет, нормотензивни, без знаци и симптоми на кардиоваскуларна болест, со/без хиперлипидемија, со/без обезност.

Во однос на половата застапеност во целната група беа вклучени 38 пациенти од женски пол (53%) и 34 пациенти од машкиот пол (47%), со сооднос 1:1.1

Кај контролната група бележевме 34 женски (52%) наспроти 31 (48%) машки испитаници, со сооднос 1 : 1.1.

**Графикон 1. Полова застапеност кај двете групи**



Не најдовме статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи, во поглед на половата застапеност (Wilcoxon Matched Pairs Test  $Z=0.4, p=0.6$ ).

**Табела бр.7. Базични карактеристики на пациентите вклучени во студијата**

	Целна група (n=72)				Контролна група (n=65)				p
	Мин	Макс	Средна вредност	СД	Мин	Макс	Средна вредност	СД	
Возраст (год.)	37	64	52	6.0	36	63	50	5.3	0.1
СКП (ммХг)	110	143	129	8.4	80	150	128	12.4	0.3
ДКП (ммХг)	60	90	75.5	6.5	60	95	80	7.8	0.5
СФ (удари/мин)	60	85	74	5.7	65	90	76	5.3	1
Телесна висина (цм)	160	182	171	5.0	152	180	167	7.7	1
Телесна тежина (кг)	50	95	70	9.4	46	86	60	9.4	1
БМИ (кг/м <sup>2</sup> )	18	30	24.4	2.8	15	27.3	22.3	1.9	1
БСА (м <sup>2</sup> )	1.5	2.1	1.7	0.1	1.4	1.9	1.6	0,1	0.4
Сооднос струк- колкови (цм)	0.71	0.98	0.84	0.08	0.66	0.98	0.80	0.08	<b>0.03</b>
Времетраење на ДМ (год)	1	10	5.9	2.3	/	/	/	/	/

СКП-систолен крвен притисок, ДКП-дијастолен крвен притисок, СФ-срцева фреквенција, БМИ-индекс на телесна маса, БСА- површина на тело, ДМ-дијабетес мелитус

Во однос на измерените вредности на поголемиот број од базичните параметри кај испитаниците вклучени во студијата, не најдовме на статистички значајна разлика меѓу нив. Тоа укажува на хомогеност на испитуваните групи. Mann-Whitney U test-от покажа статистичка значајност во поглед на соодносот струк-колкови (U=3.0, p=0.03).

**Табела бр. 8. Лабораториско-биохемиски анализи**

	Целна група (n=72)				Контролна група (n=65)				p
	Мин	Макс.	Сред. вредност	СД	Мин	Макс.	Сред. вредност	СД	
Вкупен холестерол (ммол/л)	3.0	7.8	5.1	0.9	3.2	6.2	4.7	0.7	0.5
ЛДЛ-ц (ммол/л)	1.7	5.1	3.5	0.9	2.0	4.6	3.1	0.5	1
ХДЛ-ц (ммол/л)	0.7	2.8	1.9	0.3	1.3	2.6	1.9	0.2	1
ТГ (ммол/л)	1.1	6.0	2.0	0.7	0.9	3.7	1.9	0.6	1
ЦРП (мг/л)	1	7	4.0	1.7	1	5	2.2	1.5	<b>0.01</b>

ЛДЛ-ц-липопротеини со мала густина, ХДЛ-ц-липопротеини со голема густина, ТГ-триглицериди, ЦРП-Ц-реактивен протеин.

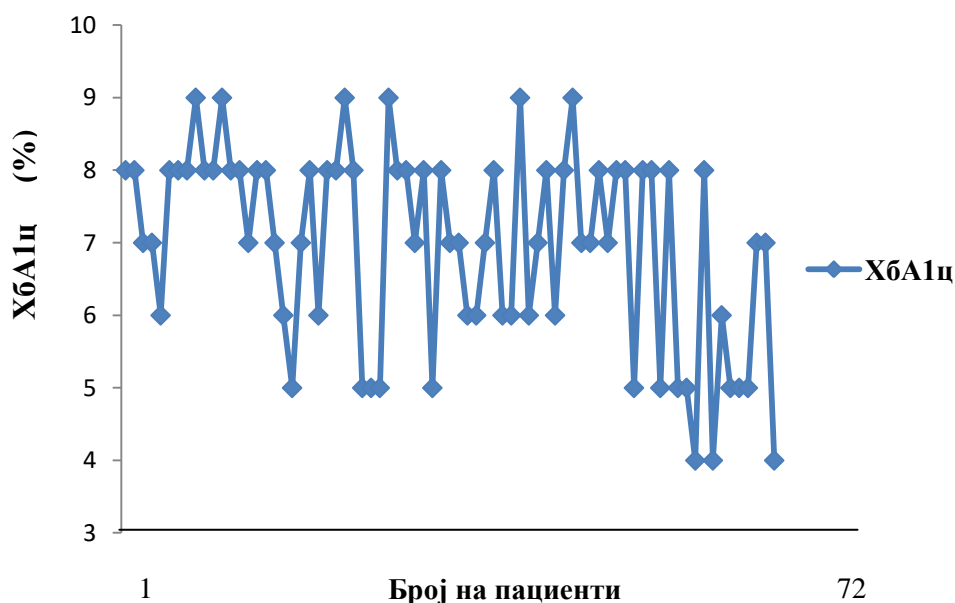


Компарирајќи ги резултатите од лабораториските анализи – липиден статус и ЦРП Mann-Whitney U test-от не покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на нивото на холестеролот ( $U=2.0$ ,  $p=0.5$ ), ЛДЛ-ц ( $U=1.0$ ,  $p=1$ ), ХДЛ-ц ( $U=1.0$ ,  $p=1$ ) и ТГ ( $U=1.0$ ,  $p=1$ ).

Имено, голем број од пациентите беа со вредности на липидните фракции во референтни граници. Добрата регулација на липидите се должи на фактот што 58 (81%) пациент од групата со дијабетес беа поставени на терапија со статин. Од контролната група, кај 44 (68%) испитаници беше ординирана хиполипемична терапија.

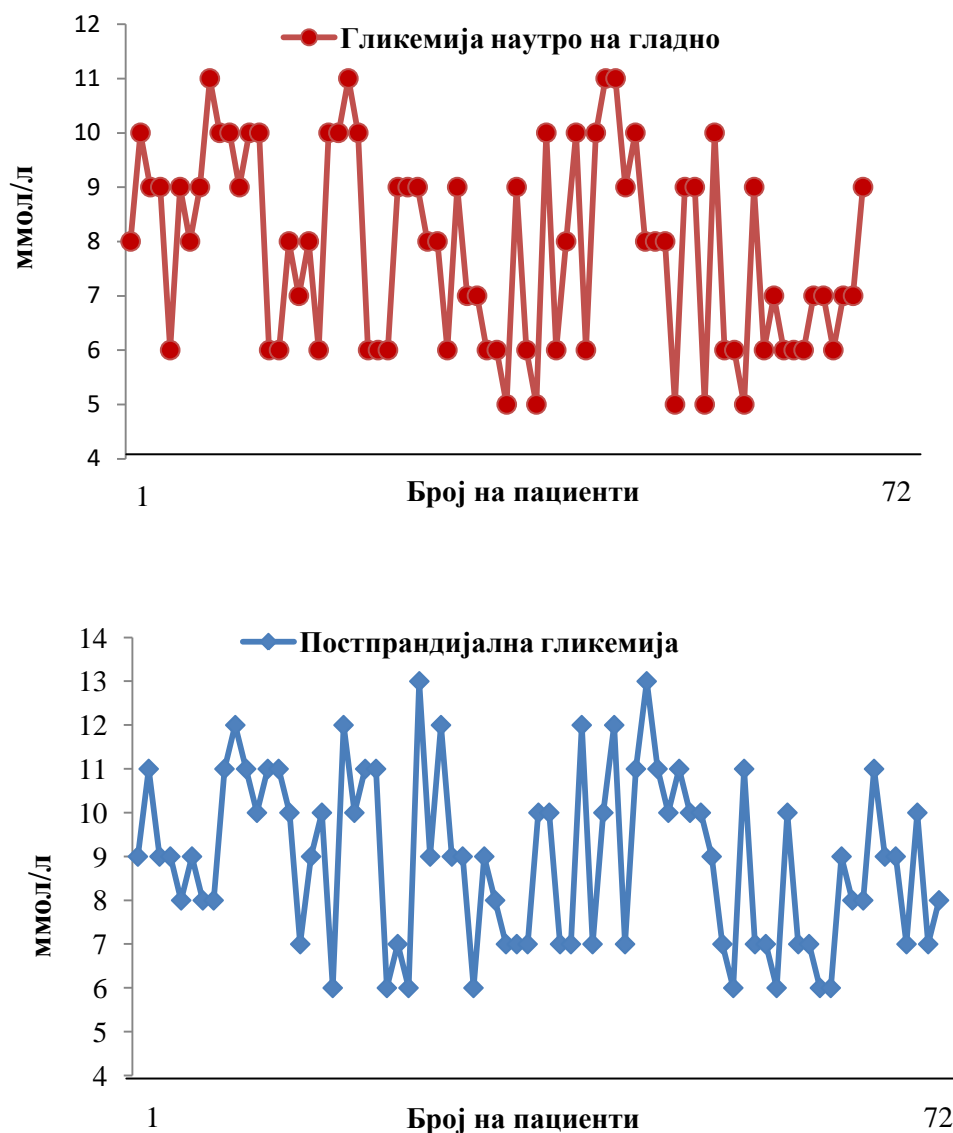
Забележавме значајна разлика во поглед на нивото на ЦРП ( $U=4.5$ ,  $p=0.01$ ) меѓу двете групи. Ваквиот сооднос го објаснуваме со фактот што ЦРП како маркер на инфламација, повисок е кај популацијата со дијабетес.

**Графикон 2. Гликемиски профил – вредности на гликолизирани хемоглобин**



Вредностите на гликолизираниот хемоглобин кај пациентите од таргет групата се движеа во граници од 4 - 9 %.

**Графикон 3. Гликемски профил–гликемија наутро на гладно и постпрандијална гликемија**



Утринскиот профил на гликемијата на гладно се движеше од 5 до 11 ммол/л, додека постпрандијалната гликемија беше во интервал од 6 до 13 ммол/л.

**Табела бр. 9. Тераписки пристап кај двете групи**

Терапија	Целна група (n=72)	Контролна група (n=65)	p
Инсулин	39 (54%)	/	/
Орални хипогликемици	33 (46%)	/	/
Метформин	24	/	/
Сулфониуреа	15	/	/
Инсулин+орални хипогликемици	12 (31%)	/	/
<b>Статини</b>	<b>58 (81%)</b>	<b>44(68%)</b>	<b>0,04</b>

Од пациентите со дијабетес, 39 (54%) беа инсулин-зависни, од кои 12 пациенти (31%) беа на комбинирана терапија (инсулин+орални хипогликемици). Останатите 33 пациенти (46%) беа поставени на орални хипогликемици.

Во поглед на примената на хиполипемеци, бележевме висока процентуална покриеност со статинска терапија и кај двете групи (81% во групата со дијабетес и 68% од контролната група). Разликата меѓу нив беше статистички значајна ( $Z=4.1$ ,  $p=0.04$ ).

**Табела бр. 10. Дополнителни иследувања за потврда/исклучување на коронарна артериска болест**

	Коронарен стрес тест	Селективна коронарографија
Целна група ( $n=72$ )	24 (33%)	4 (6%)
Контролна група ( $n=65$ )	6 (9%)	1 (2%)

Пациентите кои имаа гранични вредности на КП и неспецифични промени во реполаризацијата на електрокардиографскиот запис, беа упатувани на коронарен стрес тест.

Од целната група, на КСТ беа упатени 24 пациенти (33%), додека од контролната група на тест на коронарна резерва беа упатени 6 пациенти (9%).

Кај пациентите кај кои резултатите од тестот на оптеретување беа оценети како негативни, ја отфрливме можноста за постоење на КАБ и ги задоволија критериумите да останат вклучени во студијата.

Пациентите, кај кои тестот на коронарната резерва беше неконклузивен, беа подложени на селективна коронарографија (СК). Од целната група 4 (6%) пациенти додека од од контролната група 1 пациент (2%), беа испратени на СК. Кај сите добивме уреден наод, со што пациентите останаа во студијата за натамошно следење.

**Табела бр. 11. Ехокардиографски карактеристики - дводимензионална (2Д) и М-мод ехокардиографија**

	Целна група ( $n=72$ )	Контролна група ( $n=65$ )	p
<b>ЛЕВА КОМОРА</b>			
ЛККДД (мм)	50±3.5	50±3.2	0.05
ЛККСД (мм)	32±3.5	33±5.1	0.06
МКП (мм)	11±1.1	10±1.4	0.6
ЗS (мм)	11±1.2	10±1.2	0.8
ЕФ (%)	66.7±5.6	68±4.7	0.5
КДВ (мл)	125.3±10.9	124.0±9.9	0.7
КСВ (мл)	48.1±9.2	44.8±7.2	0.9
КДВИ (мл/м <sup>2</sup> )	82.2±10.2	85.2±12	0.2
КСВИ (мл/м <sup>2</sup> )	27.6±6.9	25.4±5.7	0.7

<b>ЛКМ</b> (гр)	215.4±49.7	186.3±25	<b>0.02</b>
<b>ЛКМИ</b> (гр/м <sup>2</sup> )	125.2±23.8	104.7±12	<b>0.001</b>
<b>ЛКХ</b>	0.43±0.04	0.36±0.4	<b>0.002</b>

### ЛЕВА ПРЕТКОМОРА

<b>ЛПД</b> (мм)	40.1±3,4	35.2±4.2	<b>0.04</b>
<b>ЛПВ</b> (мл)	56.3±17.4	47.2±14.6	<b>0.03</b>
<b>ЛПВИ</b> (мл/м <sup>2</sup> )	33.1±7.7	28.0±6.6	<b>0.03</b>

ЛКДД=внатрешни димензии на ЛК во фаза на дијастола, ЛКСД=внатрешни димензии на ЛК во фаза на систола, МКП=меѓукоморна преграда, ЗS=заден сид, КДВ=крајно-дијастолен волумен, КСВ=крајно-систолен волумен, ЕФ=ејекциона фракција, КДВИ=крајно-дијастолен волумен индекс, КСВИ=крајно-систолен волумен индекс, ЛКМ=маса на левата комора, ЛКМИ=индекс на маса на ЛК, ЛКХ=хипертрофија на ЛК, ЛП=лева преткомора, ЛПД=димензија на ЛП, ЛПВ=волумен на ЛП, ЛПВИ=волумен индекс на ЛП.

Тестирајки ја разликата меѓу двете групи во поглед на ехокардиографските параметри на ЛК, добиени со 2Д и М-мод техниката, Mann-Whitney U test-от ни покажа статистички значајна разлика во однос на масата на ЛК (U=2.2, p=0.02), индексот на маса на ЛК (U=2.1, p=0.001) и хипертрофијата на ЛК (U =2.2, p=0.002).

Истотака, статистичка сигнификантност во разликата меѓу двете групи добивме и во однос на димензиите на ЛП (U=2.5, p=0.04), волуменот на ЛП (U=2.1, p=0.03) и волумен индекс на ЛП (U=2.0, p=0.03).

Ја тестиравме и разликата меѓу крајно-дијастолен волумен и маса на ЛК, добиени со 2Д и М-мод техниката, во рамките на секоја група одделно, меѓу испитаниците со нормална дијастолна функција и тие со дијастолна дисфункција.

**Табела бр. 12. Разлика меѓу крајно-дијастолниот волумен и маса на ЛК меѓу испитаниците со нормална дијастолна функција и тие со дијастолна дисфункција, во рамките на секоја група одделно**

Параметри	Целна група (n=72)		Контролна група (n=65)	
	U	p	U	p
<b>КДВ</b>	1.8	<b>0.002</b>	3.9	<b>0.04</b>
<b>КДВИ</b>	1.9	<b>0.002</b>	2.4	0.3
<b>ЛКМ</b>	5.3	<b>0.008</b>	3.2	0.6
<b>ЛКМИ</b>	4.9	<b>0.03</b>	3.5	0.2
<b>ЛКХ</b>	4.8	<b>0.05</b>	3.1	0.6

КДВ- крајно-дијастолен волумен, КДВИ- крајно-дијастолен волумен индекс, ЛКМ-маса на ЛК, ЛКМИ-индекс на маса на ЛК, ЛКХ – хипертрофија на ЛК.

Во поглед на ехокардиографските параметри на ЛК, статистичка сигнификантност во разликата меѓу испитаниците со нормална дијастолна функција и тие со дијастолна дисфункција кај целната група добивме во однос на крајно-дијастолниот

волмен на ЛК, КДВИ, ЛКМ, ЛКМИ и ЛКХ (U=1.8, p=0.002; U=1.9, p=0.002; U=5.3, p=0.008, U=4.9, p=0.03, U=4.8, p=0.05).

Кај контролната група статистичка значајност добивме во однос на крајно-дијастолниот волумен на ЛК (U=3.9, p=0.04).

**Табела бр. 13. Разлика меѓу двете групи според видот на хипертрофијата на левата комора**

Хипертрофија на ЛК	Целна група (n=72)	Контролна група (n=65)
Концентрична	44 (61%)	9 (14%)
Ексцентрична	18 (25%)	24 (37%)
Нормална геометрија	10 (14%)	32 (49%)

Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни посочи на статистички значајна разлика меѓу двете групи според видот на хипертрофијата на ЛК (Z=2.3, p=0.02).

**Табела бр. 14. Разлика меѓу двете групи според параметрите на трансмитралниот проток - Пулсна доплер анализа**

Параметри на трансмитралниот проток	Целна група (n=72)	Контролна група (n=65)	P
E (m/c)	0.63±0.30	0.91±0.27	<b>0.001</b>
A (m/c)	0.79±0.13	0.74±0.14	0.27
E/A	0.74±1.11	1.10±1.40	<b>0.01</b>
ИВРТ (мс)	98.8±15.15	78.2±14.10	<b>0.01</b>
ДТ (мс)	218.2±51.95	193.3±36.53	<b>0.03</b>

Mann-Whitney U test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на параметрите на трансмитралниот проток E, E/A, ИВРТ и ДТ (U=1.9, p=0.001; U=1.8, p=0.01; U=1.0, p=0.014; U=1.1, p=0.03).

**Табела бр. 15. Разлика меѓу двете групи според параметрите на ткивната доплер анализа-ТДА (брзина на лонгитудиналното движење на митралниот прстен)**

Параметри на ТДА	Целна група (n=72)	Контролна група (n=65)	p
E' (cm/c)	6.4±2.75	8.4±3.25	<b>0.004</b>
E/E'	13.1±4.3	10.8±3.2	<b>0.04</b>

Mann-Whitney U test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на параметрите на ткивната доплер анализа E' и E/E' (U=1.7, p=0.004; U=1.1, p=0.04)

**Табела бр. 16.** Разлика меѓу двете групи според вредноста на глобалниот лонгитудинален стреин-ГЛС (2D speckle-tracking ехокардиографија)-процена на деформацијата на движење миокардот

Глобален лонгитудинален стреин	Целна група (n=72)	Контролна група (n=65)	P
ГЛС	16.1±3.5	18.2±2.8	<b>0.002</b>

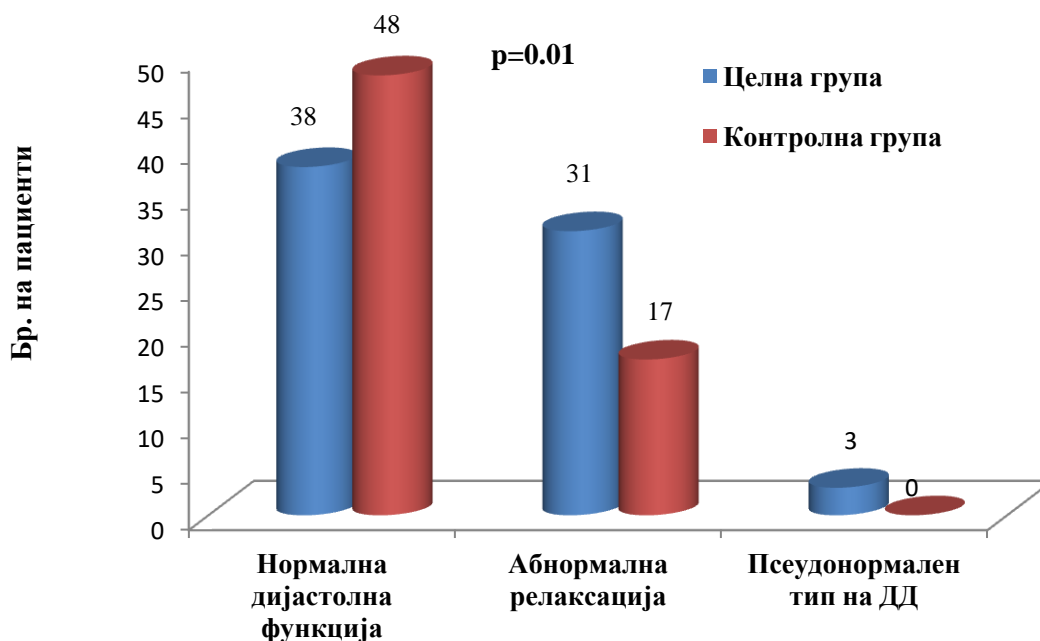
Mann-Whitney U test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на деформацијата на движењето на миокардот-ГЛС (U=1.9, p=0.002)

**Табела бр. 17.** Дијастолна функција кај двете групи, дефинирана според параметрите на транзитралниот профил, добиени со ПДА

Дијастолна функција	Целна група (n=72)	Контролна група (n=65)
Нормална	38 (53%)	48 (74%)
Дијастолна дисфункција	34 (47%)	17 (26%)
Абнормална релаксација	31 (91%)	17 (100%)
Псеудонормален тип	3 (9%)	0

Пулсната доплер анализа на транзитралниот проток регистрира поголема застапеност на дијастолната дисфункција кај целната vs контролната група

**Графикон 4.** Дијастолна функција кај двете групи, дефинирана според параметрите на транзитралниот профил, добиени со ПДА



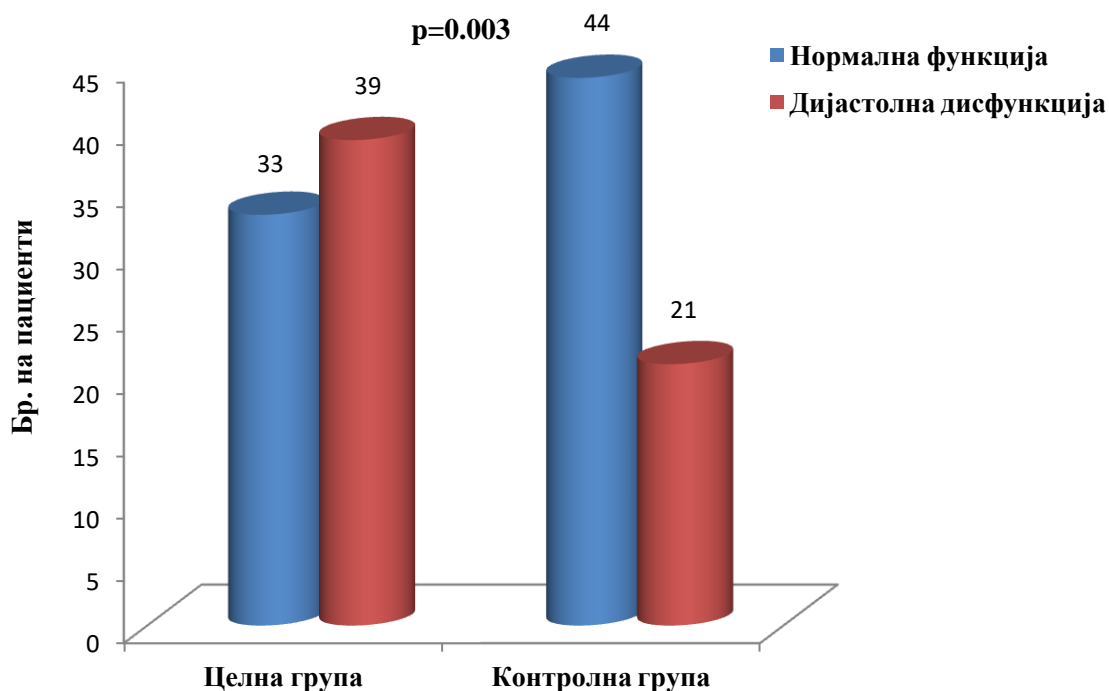
Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи, во однос на застапеноста на дијастолната дисфункција на ЛК, дефинирана според параметрите на ПДА (Z=2.3, p=0.01).

**Табела бр. 18. Дијастолна функција кај двете групи, дефинирана според параметрите на ТДА**

Дијастолна функција	Целна група (n=72)	Контролна група (n=65)
Нормална	33 (46%)	44 (68%)
Дијастолна дисфункција	39 (54%)	21 (32%)

Ткивната доплер анализа регистрира поголема застапеност на дијастолната дисфункција кај дијабетичната vs контролната група.

**Графикон 5. Дијастолна функција кај двете групи, дефинирана според параметрите на ткивната доплер анализа - ТДА**



Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни покажа статистички значајна разлика во однос на застапеноста на дијастолната дисфункција на ЛК дефинирана според параметрите на ткивната доплер анализа-ТДА, кај двете групи ( $Z=2.9$ ,  $p=0.003$ ).

**Табела бр. 19. Глобален лонгитудинален стреин (2D speckle-tracking ехокардиографија) - анализа на деформацијата на миокардната кинетика**

Глобален лонгитудинален стреин	Целна група (n=87)	Контролна група (n=65)
≥17%	32 (44%)	48 (74%)
<17 %	40 (56%)	17 (26%)

Анализата на деформацијата на миокардната кинетика со помош на 2D speckle-tracking ехокардиографската техника идентификуваше најголем број на испитаници со отстапки во кинетиката на ЛК и покрај сочуваната ЕФ, кај дијабетичната vs контролната група.

Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни покажа статистички значајна разлика во однос на деформацијата на движење на ЛК дефинирана според вредностите на глобалниот лонгитудинален стреин, кај двете групи ( $Z=3.9$ ,  $p=0.0001$ ).

**Компарација на ехокардиографските техники во поглед на детекција на дијастолната дисфункција**

**Табела бр. 20. Разлика меѓу ехокардиографските техники во однос на детекција на ДД, помеѓу двете групи**

	ПДА целна гр. vs. ПДА контролна гр.	ТДА целна гр. vs. ТДА контролна гр.
Z	2.6	3.0
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.007	0.002

**Табела бр. 21. Разлика меѓу ехокардиографските техники во однос на детекција на ДД, кај секоја група поединечно**

Целна група		Контролна група	
ТДА vs. ПДА		ТДА vs. ПДА	
Z	3.1	Z	3.1
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.001	Asymp. Sig. (2-tailed)	0.001

Wilcoxon Mached Pairs Test-от покажа статистички значајна разлика меѓу ехокардиографските техники во поглед на детекција на ДД, како помеѓу двете групи така и кај секоја група поединечно.



## Поврзаност на клиничките карактеристики со ехокардиографските параметри

### Корелација на демографските/клиничките карактеристики со функцијата на левата комора

Табела бр. 22. Разлика меѓу двете групи во поглед на поврзаноста на демографските и клиничките карактеристики со дијастолната дисфункција на ЛК, проценета со Пулсната Доплер Анализа и претставена со Е/А соодносот

Демографски и клинички карактеристики	Mann Whitney U Test			
	Целна група –со ДД (n=34)		Контролна група-со ДД (n=17)	
	U	p	U	p
Возраст (год)	2.1	<b>0.03</b>	1.9	<b>0.04</b>
Пол (женски)	3.0	<b>0.001</b>	1.9	<b>0.04</b>
СКП (ммХг)	1.8	0.06	0.5	0.6
ДКП (ммХг)	1.9	0.05	0.4	0.6
СФ (удари/мин)	1.2	0.1	0.4	0.6

Од 34 испитаници со ДД (проценети со ПДА), во таргет групата, 24 (70%) се од женски пол (Mann Whitney U Test U=3.0, p=0.001).

Во контролната група од 17 испитаници со ДД, 11 (65%) се од женски пол (Mann Whitney U Test U=1.9, p=0.04).

Mann Whitney U Test-от исто така, покажа статистички значајна разлика во поглед на поврзаност на возраста со ДД, кај целната (U=2.1, p=0.03) и кај контролната група (U=1.9, p=0.04).

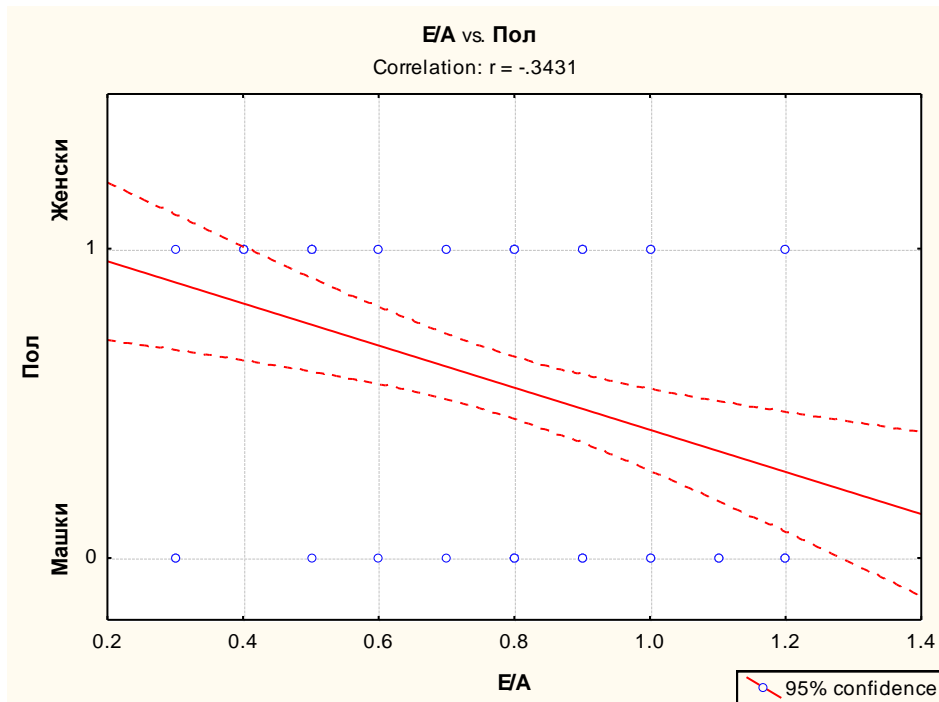
Не најдовме статистичка значајност на СКП, ДКП, СФ со ДД, кај двете групи.

Табела бр. 23. Процентуална застапеност на машки и женски пол кај испитаниците од двете групи со дијастолна дисфункција

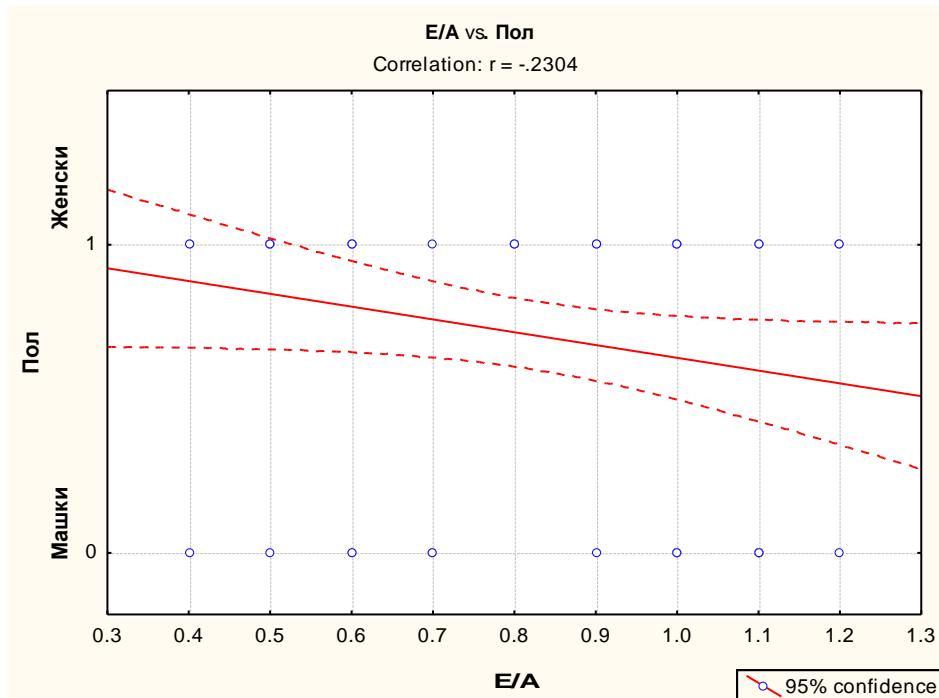
	Пол	
	Ж	М
Целна група-со ДД (n=34)	24 (70%)	10 (29%)
Контролна група-со ДД (n=17)	11 (65%)	6 (35%)

## Графикон 6. Pearson Product Moment of Correlation на полот со E/A

### Целна група

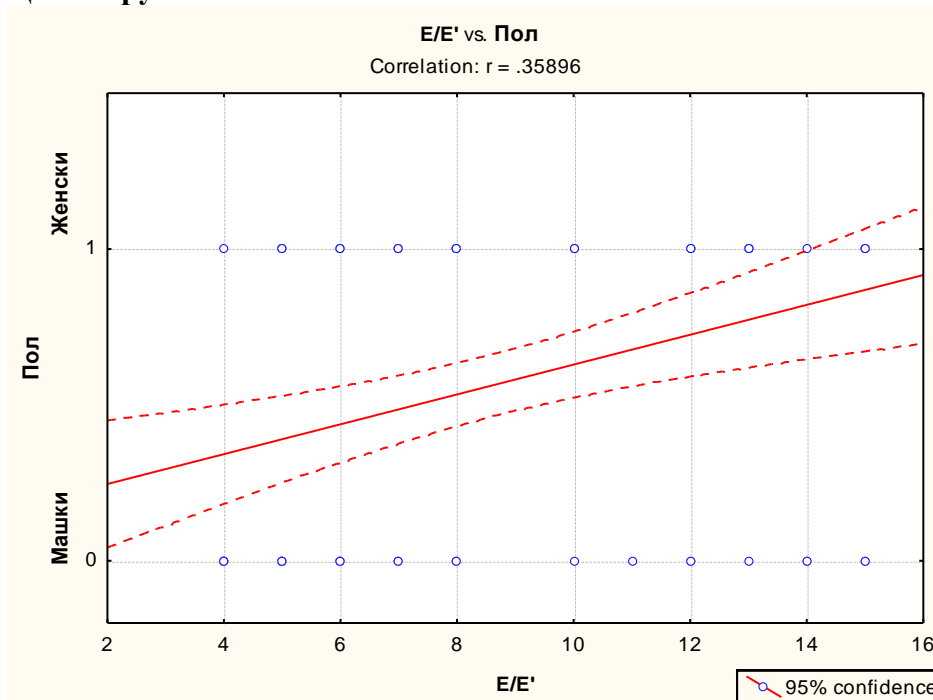


### Контролна група

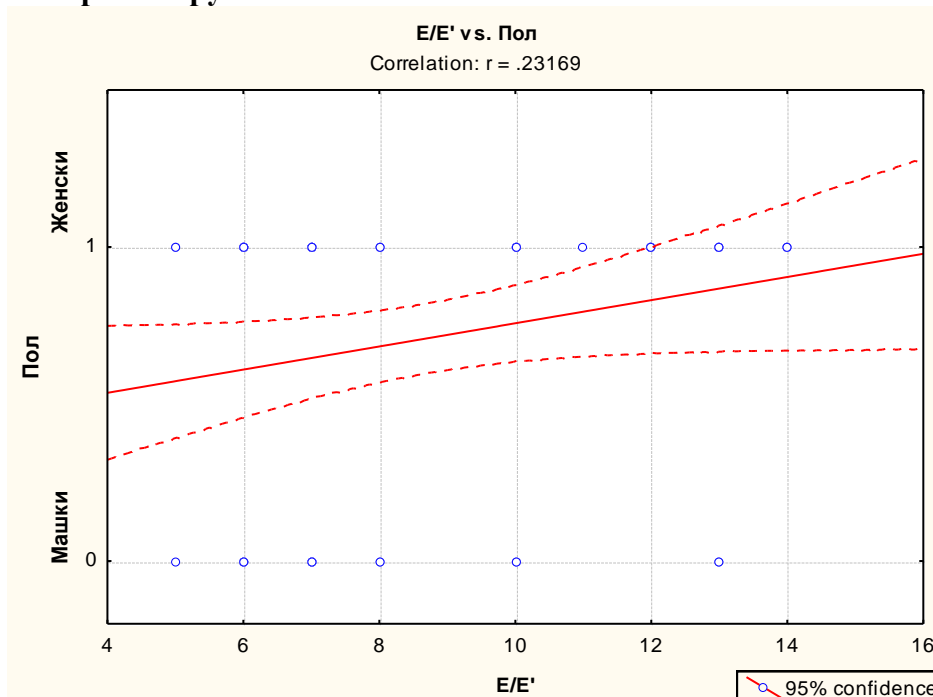


Графикон 7. Pearson Product Moment of Correlation на полот со  $E/E'$

Целна група



Контролна група



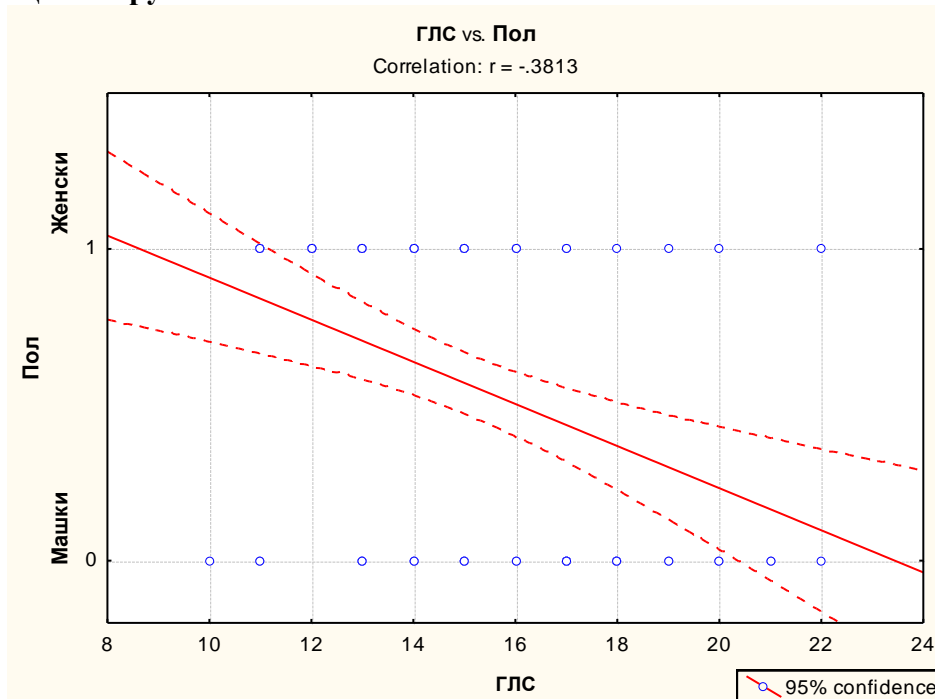
Графиконите 6 и 7 ја анализираат поврзаноста на полот со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ . Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на женскиот пол со дијастолната функција и кај двете групи, проценета со ПДА ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.2$ ) како и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.3$ ;  $r = 0.2$ ).

Од дијаграмите на растурање, се забележува дека женскиот пол има помал Е/А сооднос, т.е почеста е ДД. Помал е бројот на испитаници од женски пол кои имаат сочувана дијастолна функција.

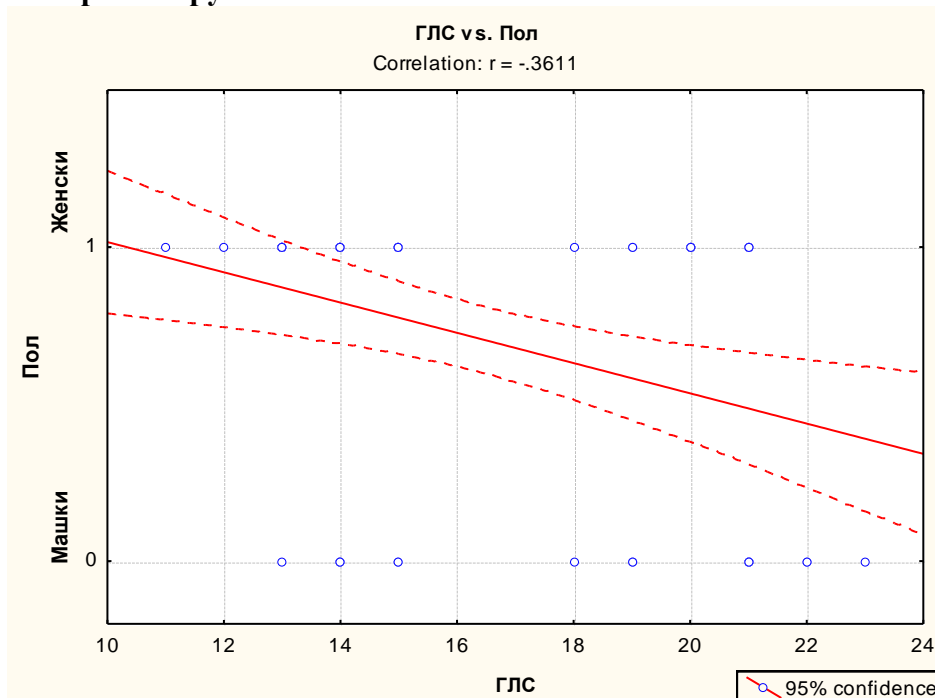
Кај ТДА добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај женскиот пол се зголемува  $E/E'$  односно е показател на ДД.

**Графикон 8. Pearson Product Moment of Correlation на полот со ГЛС**

**Целна група**



**Контролна група**



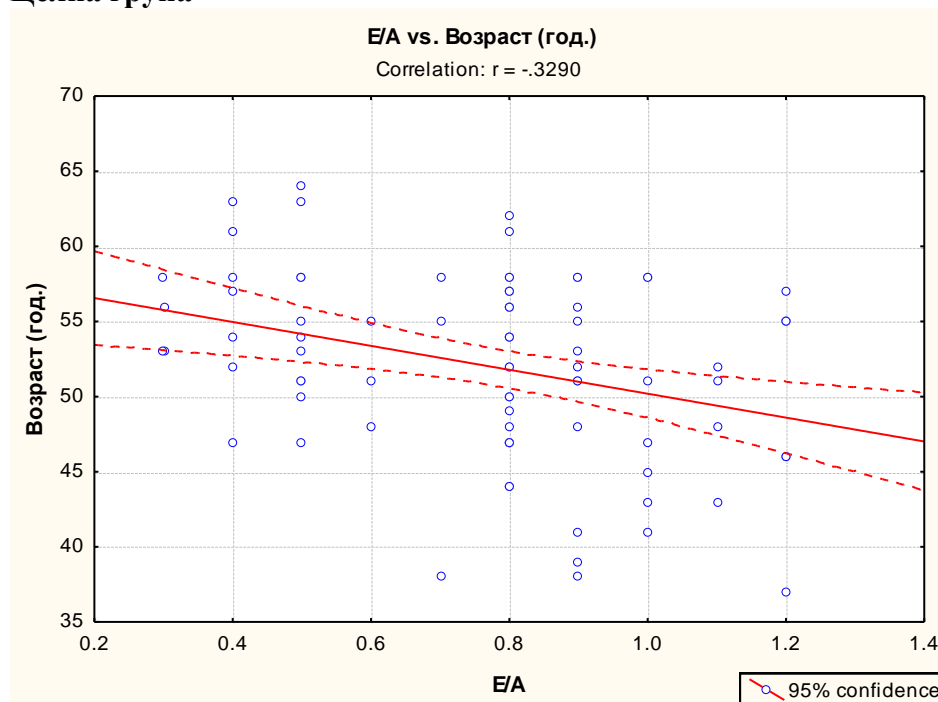
Графиконот 8 ја анализира поврзаноста на полот со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стрейн методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на женскиот пол со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК, претставена преку ГЛС ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.3$ ).

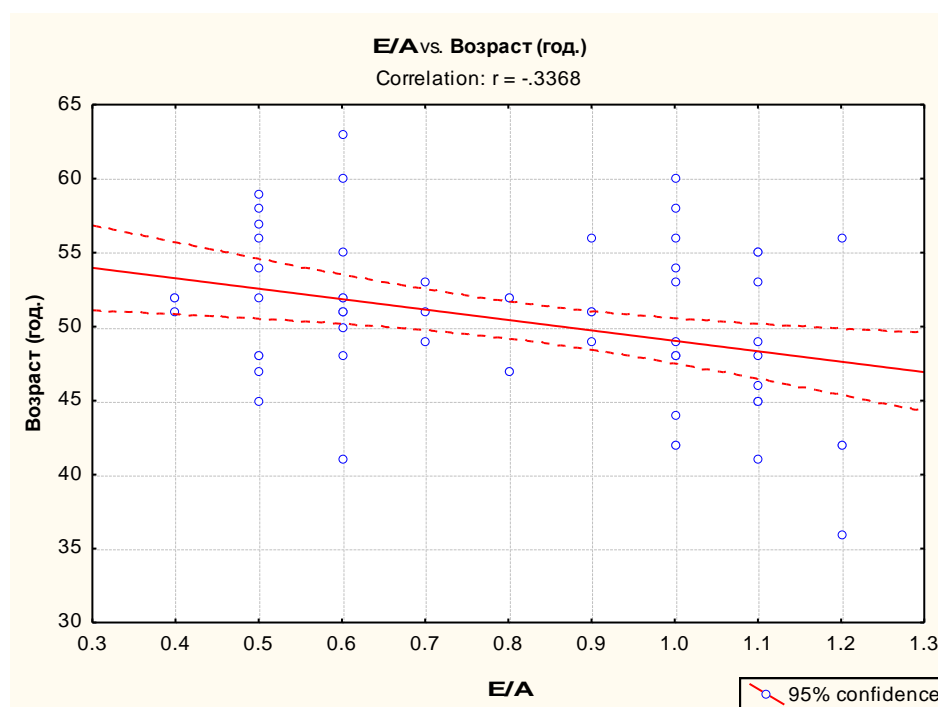
Со анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај женските испитаници ГЛС има помала вредност.

### Графикон 9. Pearson Product Moment of Correlation на возраста со E/A

#### Целна група

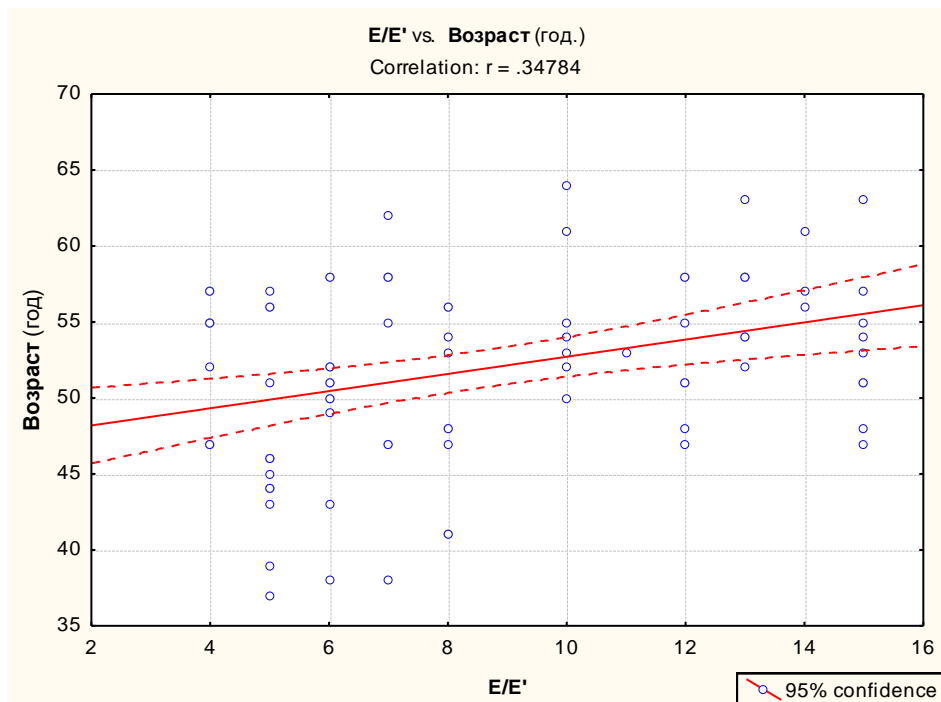


#### Контролна група

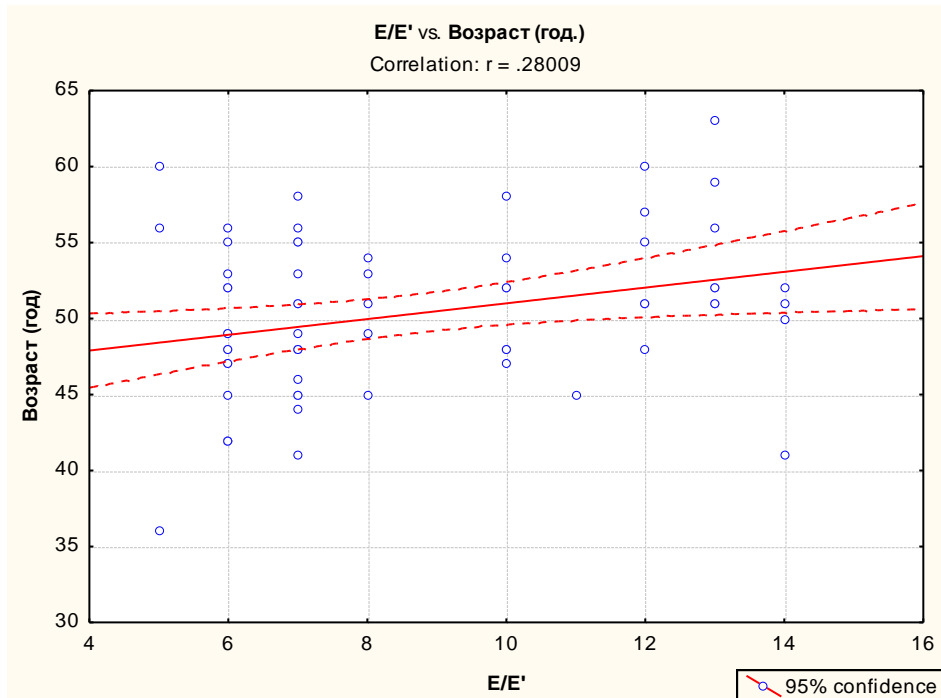


## Графикон 10. Pearson Product Moment of Correlation на возраста со $E/E'$

### Целна група



### Контролна група



Графиконите 9 и 10 ја анализираат зависноста на возраста на испитаниците со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на возраста со дијастолната функција кај двете групи,

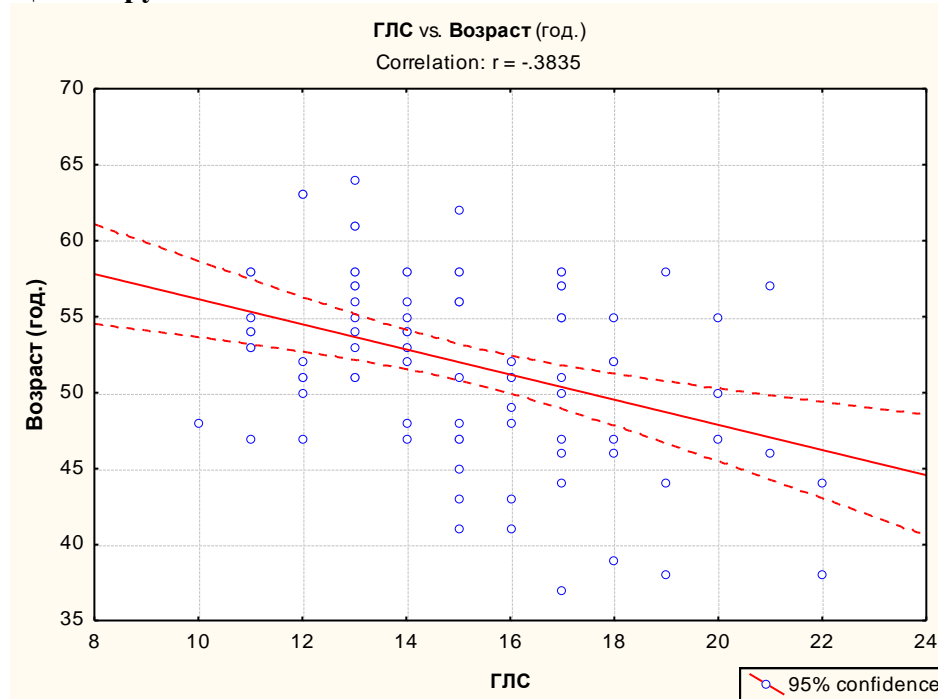
проценета со ПДА ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.3$ ), како и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.3$ ;  $r = 0.2$ ).

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека кај повозрасните пациенти се намалува  $E/A$  соодносот, т.е се јавува ДД. Помал е бројот на испитаници кои се постари и имаат сочувана дијастолна функција.

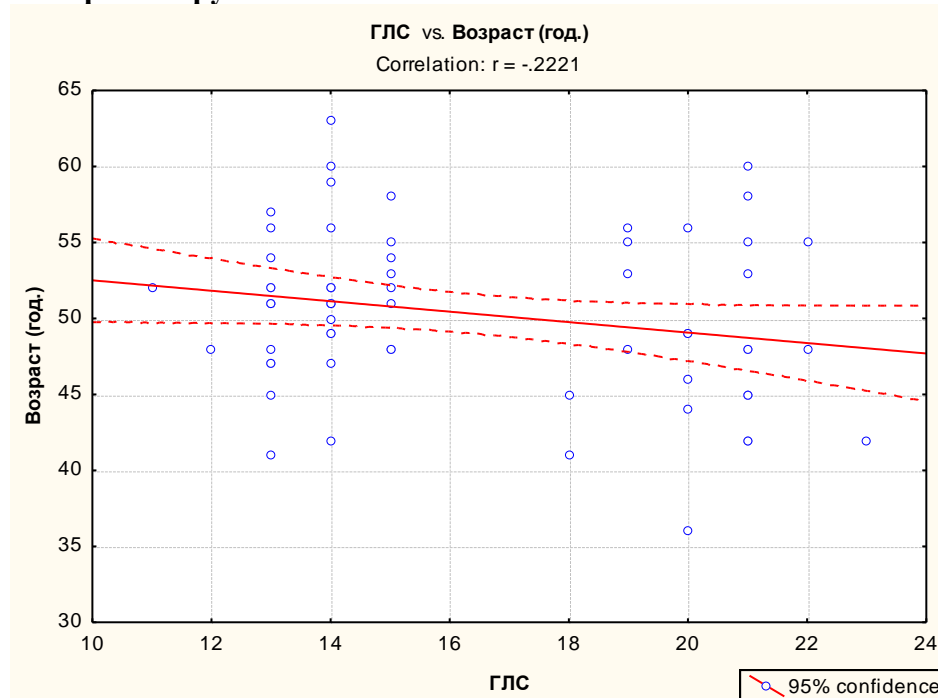
Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај повозрасната популација се зголемува  $E/E'$  односно е показател на ДД.

### Графикон 11. Pearson Product Moment of Correlation на возраста со ГЛС

#### Целна група



#### Контролна група



Графиконот 11 ја анализира поврзаноста на возраста на испитаниците со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на возраста на испитаниците со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС. ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.2$ ).

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај повозрасните испитаници ГЛС има помала вредност.

### Поврзаност на антропометриските карактеристики со функцијата на левата комора

Од 34 испитаници со ДД (проценети со ПДА) во целната групата, 21 (62%) имаат БМИ  $> 25 \text{ кг/м}^2$ , додека кај контролната група, од 17 испитаници со ДД, 9 (53%) имаат БМИ  $> 25 \text{ кг/м}^2$ .

Од 34 испитаници со ДД во целната групата (проценети со ПДА), 22 (65%) имаат зголемен ризик од развој на КВЗ поради поголем сооднос струк-колкови, додека во контролната група, од 17 испитаници со ДД, бројот на испитаници со зголемен ризик од развој на КВЗ поради поголем сооднос струк-колкови, изнесува 8 (47%).

**Табела 24. Разлика во поглед на поврзаноста на антропометриските параметри со појавата на дијастолната дисфункција, проценета со Пулсната Доплер Анализа и претставена со Е/А соодносот, кај двете групи**

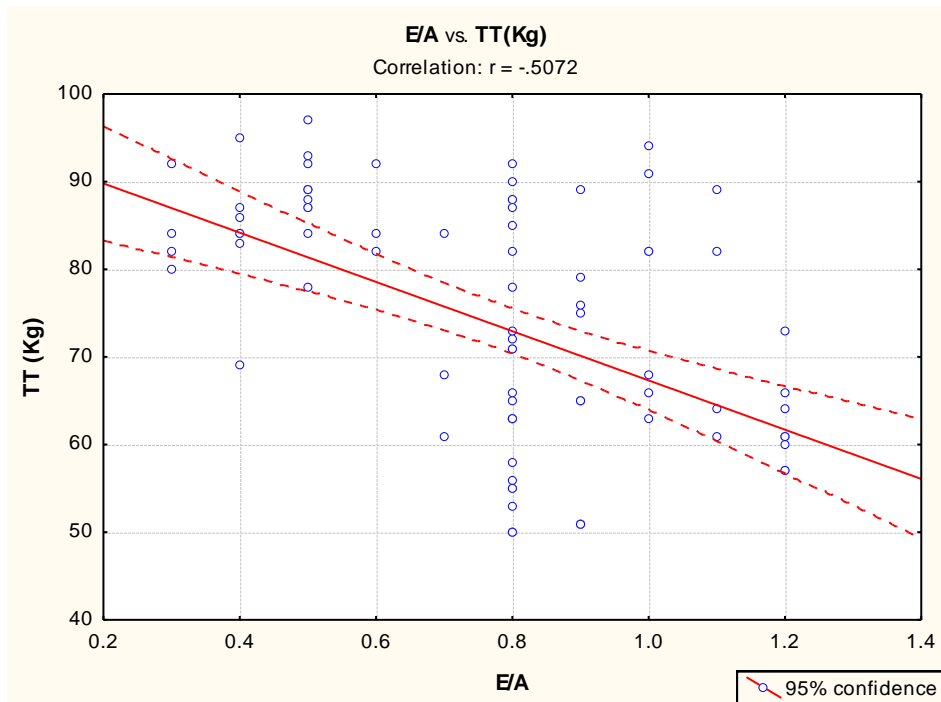
Антропометрски параметри	Mann Whitney U Test			
	Целна група		Контролна група	
	U	p	U	P
ТТ (Кг)	1.9	<b>0.04</b>	1.9	<b>0.03</b>
ТВ (цм)	0.3	0.7	0.5	0.8
БМИ ( $\text{кг/м}^2$ )	2.1	<b>0.03</b>	2.4	<b>0.01</b>
БСА ( $\text{м}^2$ )	0.4	0.6	0.3	0.6
Сооднос струк-колкови	3.5	<b>0.004</b>	2.3	<b>0.01</b>

Mann Whitney U Test-от покажа статистички сигнификантана разлика во поглед на поврзаноста на телесната тежина (ТТ), индексот на телесна маса (БМИ) и соодносот струк-колкови со појавата на дијастолната дисфункција кај целната група ( $U=1.9$ ,  $p=0.04$ ;  $U=2.1$ ,  $p=0.03$ ;  $U=3.5$ ,  $p=0.004$ ) и кај контролната група ( $U=1.9$ ,  $p=0.03$ ;  $U=2.4$ ,  $p=0.01$ ;  $U=2.3$ ,  $p=0.01$ ).

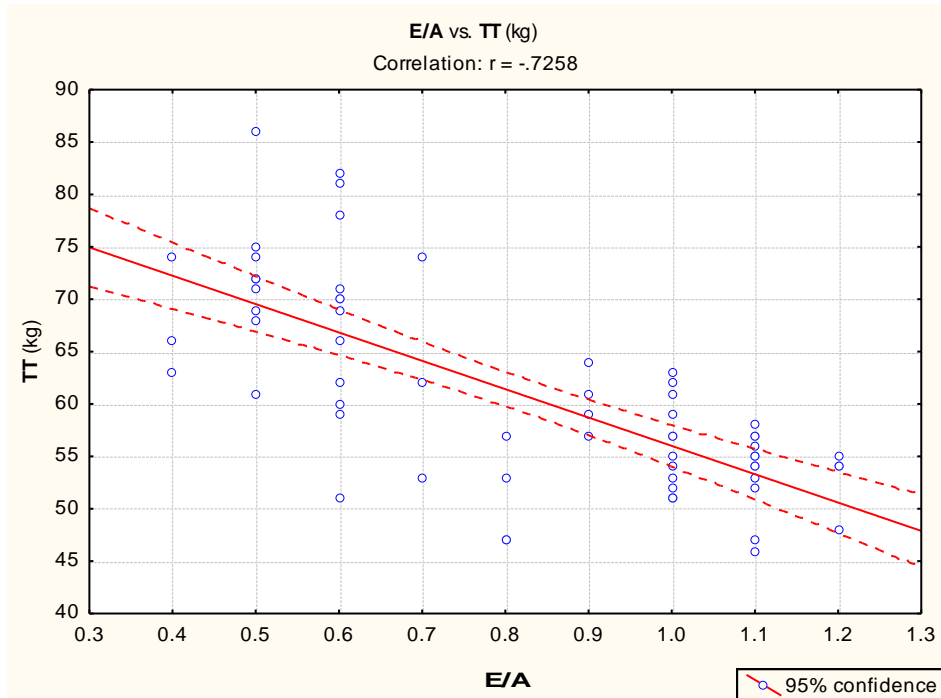


## Графикон 12. Pearson Product Moment of Correlation на ТТ со Е/А

### Целна група

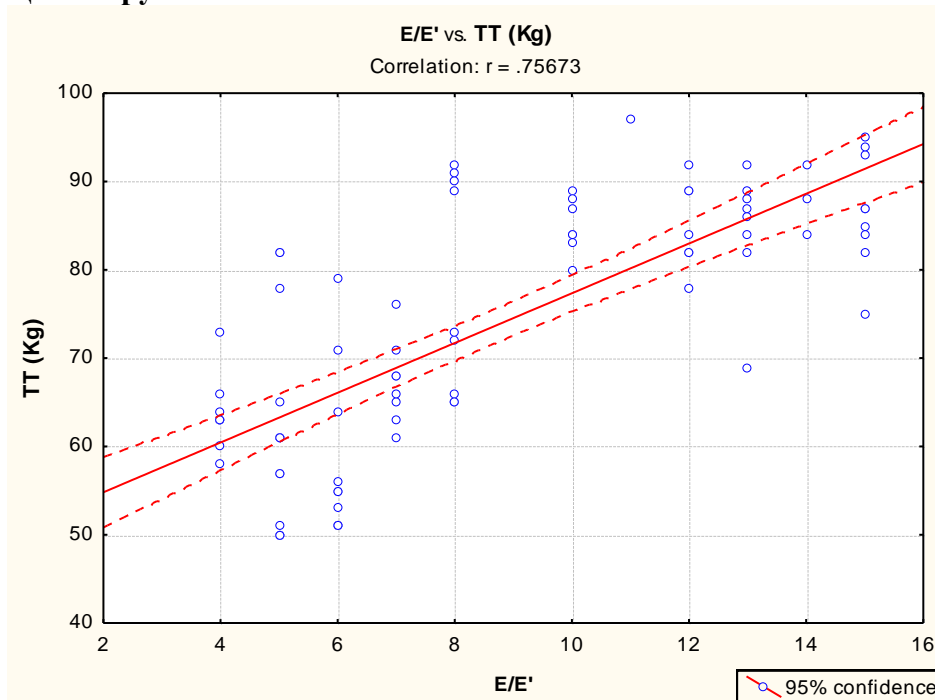


### Контролна група

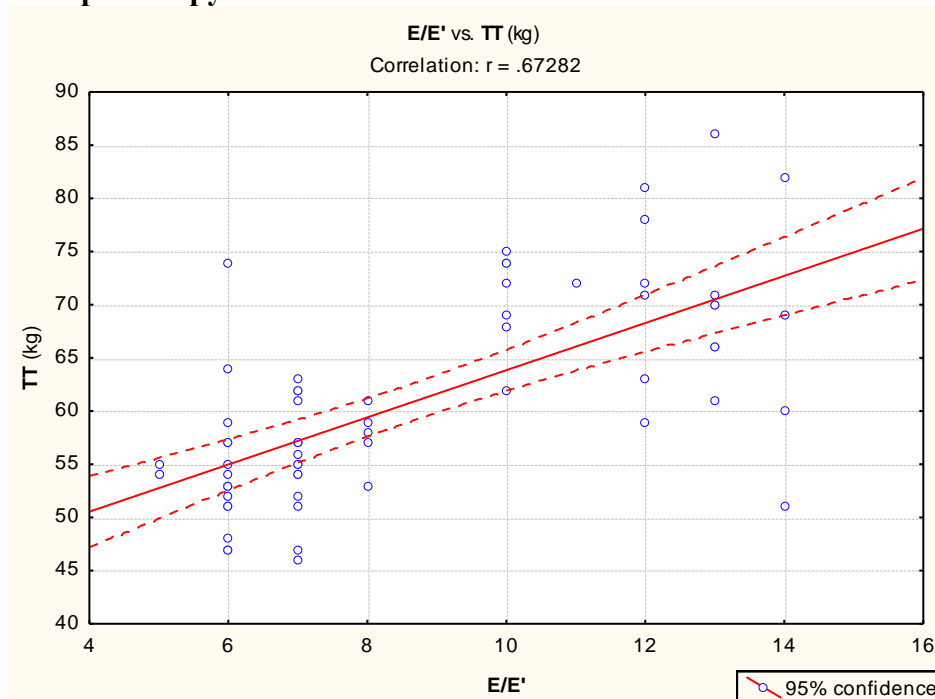


Графикон 13. Pearson Product Moment of Correlation на ТТ со  $E/E'$

Целна група



Контролна група



Графиконите 12 и 13 ја анализираат поврзаноста на телесната тежина (ТТ) со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

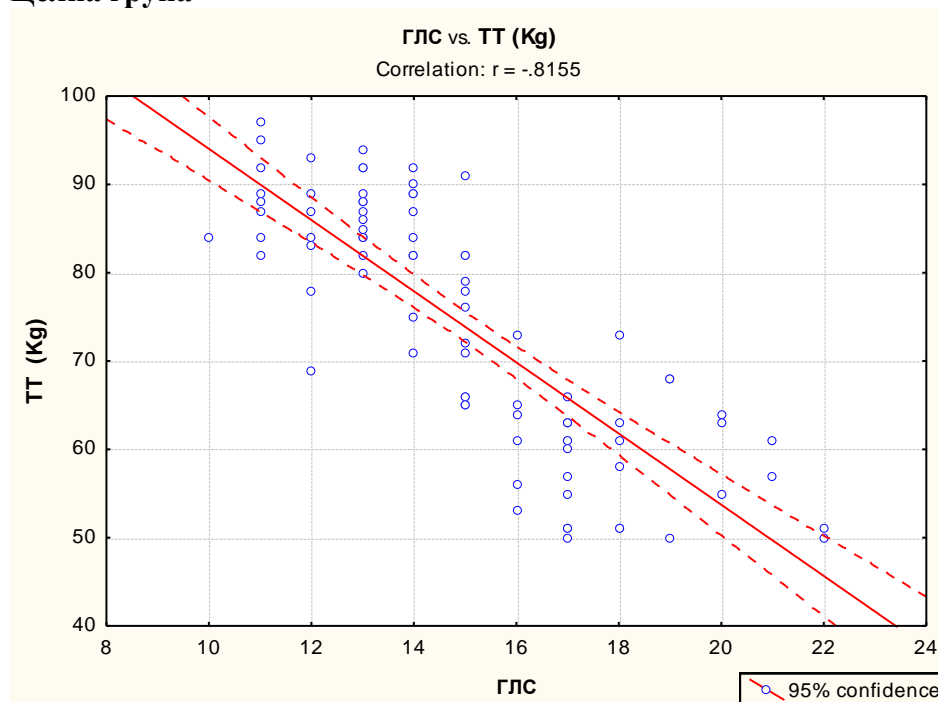
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ТТ со дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА ( $r = -0.5$ ;  $r = -0.7$ ), како и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.7$ ;  $r = 0.6$ )

Од дијаграмите на растурање, се забележува дека кај пациентите со поголема ТТ се намалува Е/А соодносот, т.е се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со поголема тежина кои имаат сочувана дијастолна функција.

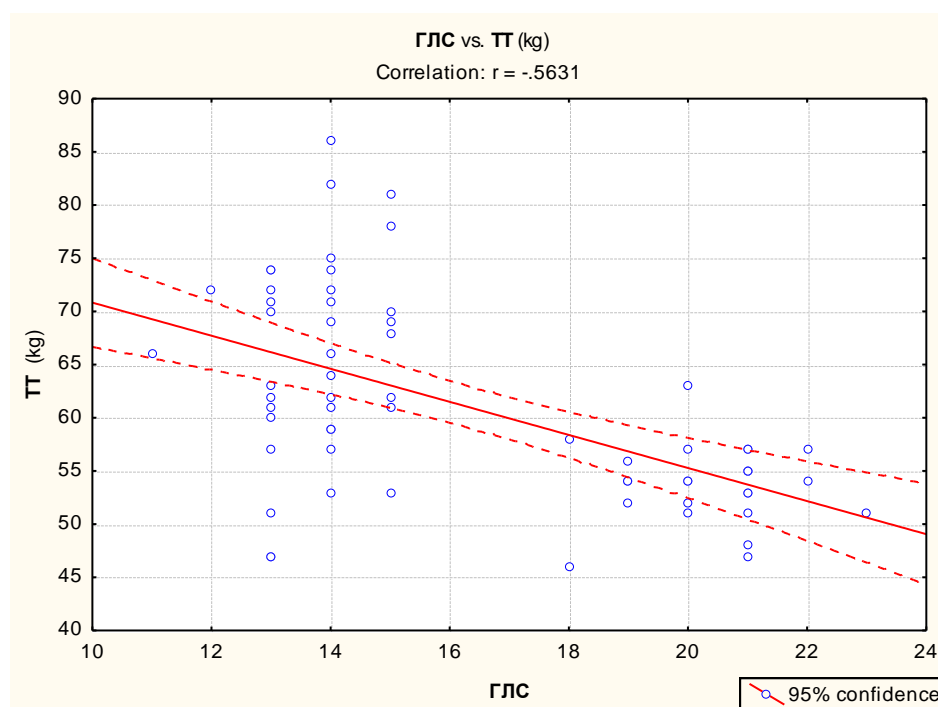
Кај ТДА добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со поголема ТТ се зголемува Е/Е' односно е показател на ДД.

### Графикон 14. Pearson Product Moment of Correlation на ТТ со ГЛС

#### Целна група



#### Контролна група



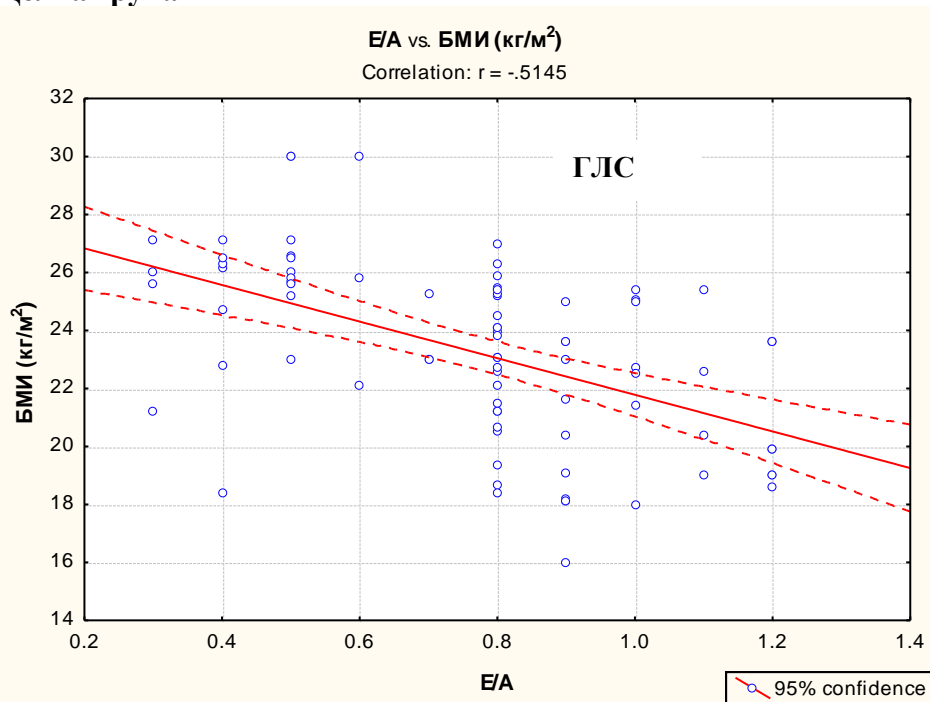
Графиконот 14 ја анализира поврзаноста на телесната тежина (ТТ) со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ТТ со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС ( $r = -0.8$ ;  $r = -0.5$ ).

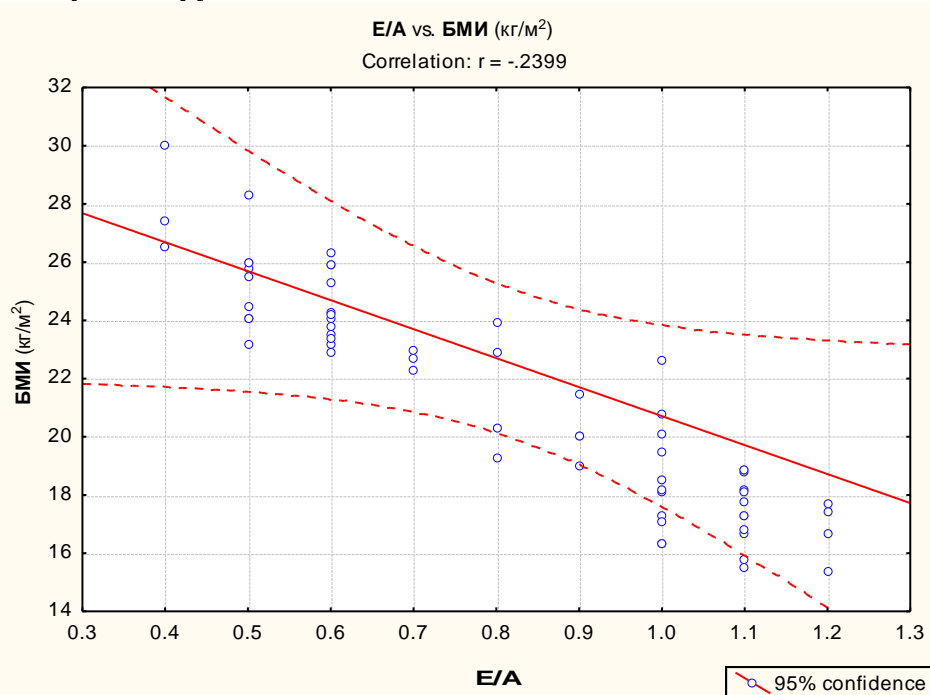
Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со поголема ТТ, ГЛС има помала вредност.

### Графикон 15. Pearson Product Moment of Correlation на БМИ со E/A

#### Целна група

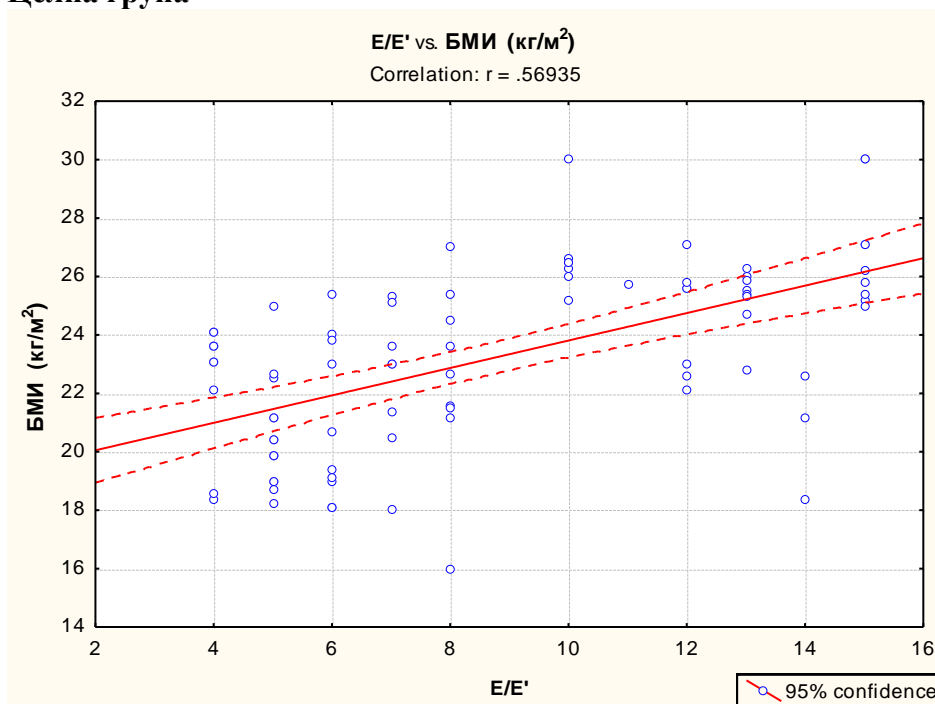


#### Контролна група

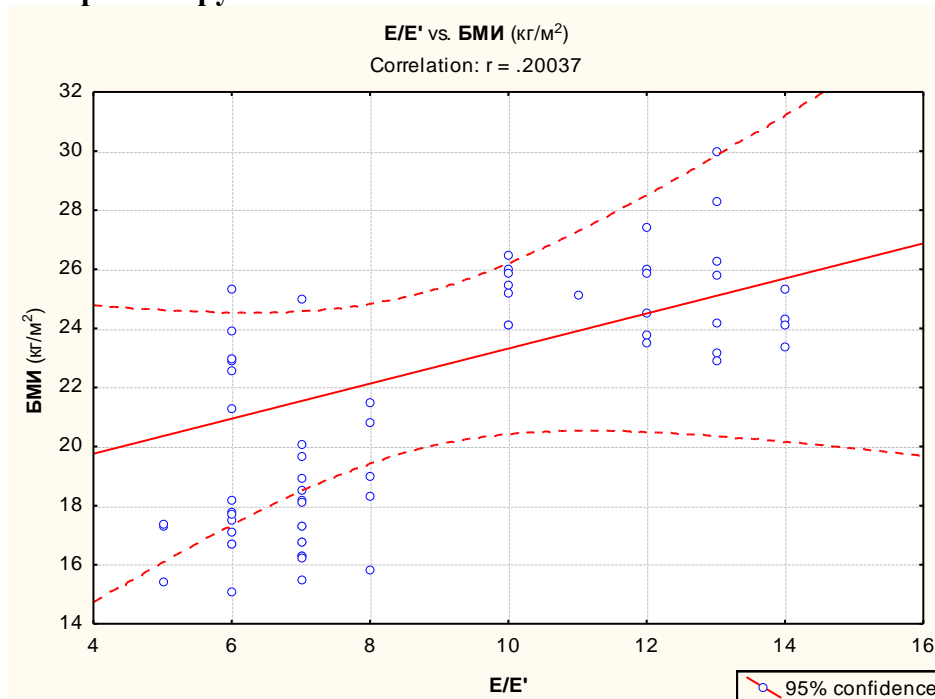


Графикон 16. Pearson Product Moment of Correlation на БМИ со  $E/E'$

Целна група



Контролна група



Графиконите 15 и 16 ја анализираат поврзаноста на индексот на телесната маса (БМИ) со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

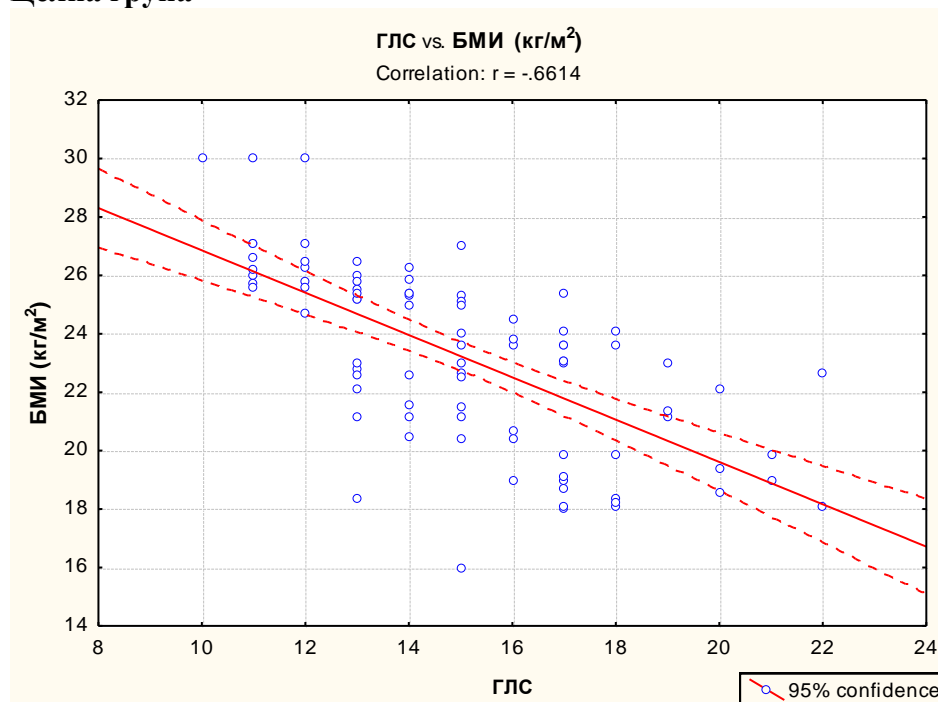
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на БМИ со дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА ( $r = -0.5$ ;  $r = -0.2$ ), како и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.5$ ;  $r = 0.2$ )

Од дијаграмите на растурање, се забележува дека кај пациентите со поголем БМИ се намалува Е/А соодносот, т.е се јавува ДД. Помал е бројот на испитаници со поголем БМИ кои имаат сочувана дијастолна функција.

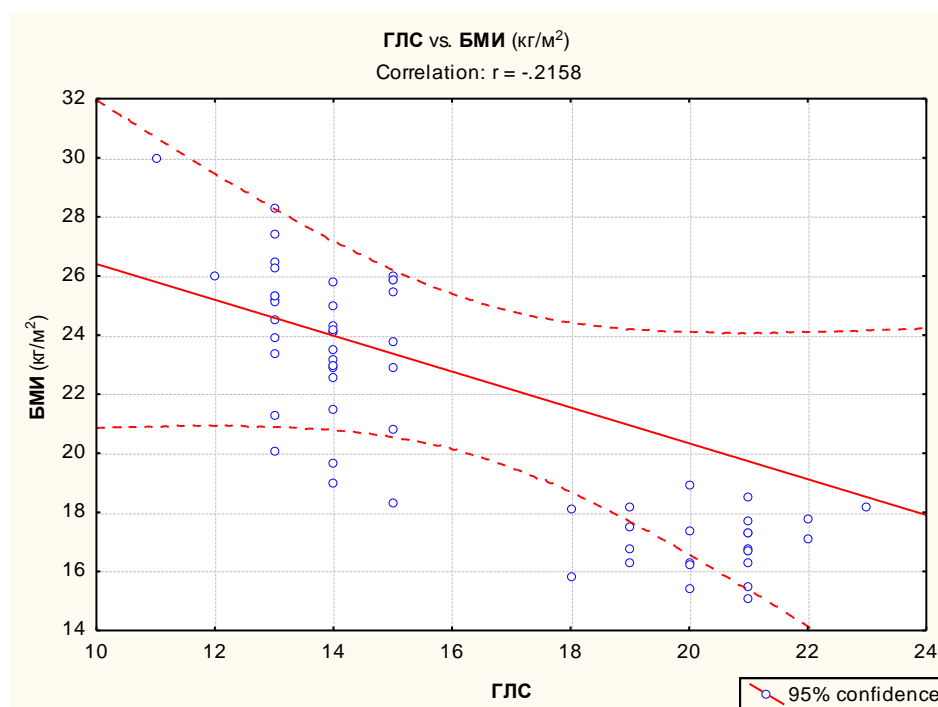
Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со поголем БМИ се зголемува Е/Е' што е показател на ДД.

**Графикон 17. Pearson Product Moment of Correlation на БМИ со ГЛС**

### Целна група



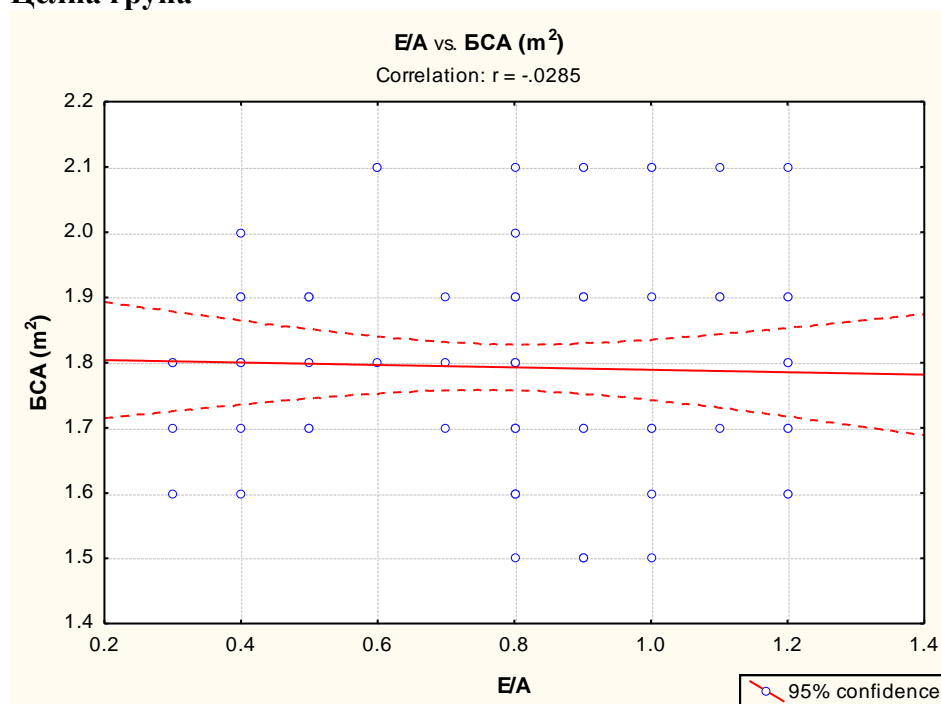
### Контролна група



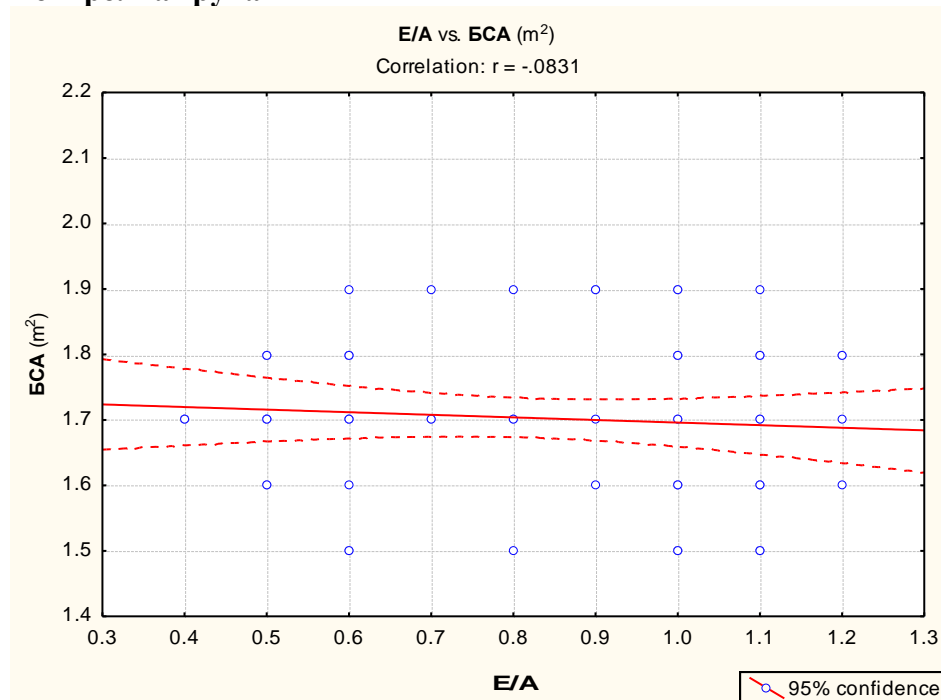
Графиконот 17 ја анализира поврзаноста на индексот на телесната маса (БМИ) со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС. Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на БМИ со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС ( $r = -0.6$ ;  $r = -0.2$ ).

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со поголем БМИ, ГЛС има помала вредност.

**Графикон 18. Pearson Product Moment of Correlation на БСА со Е/А**  
Целна група

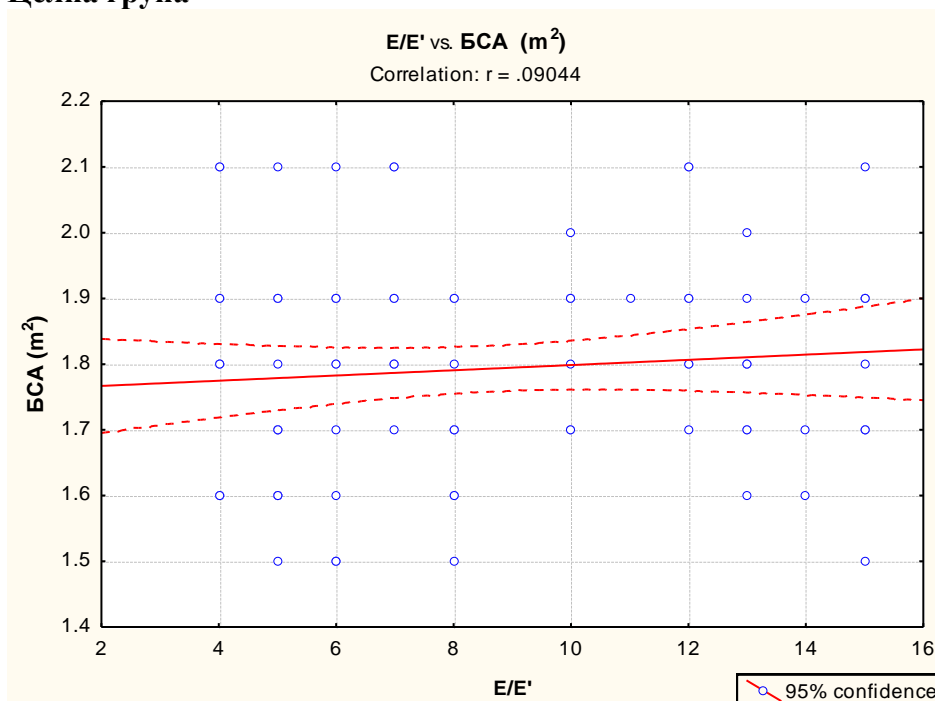


**Контролна група**

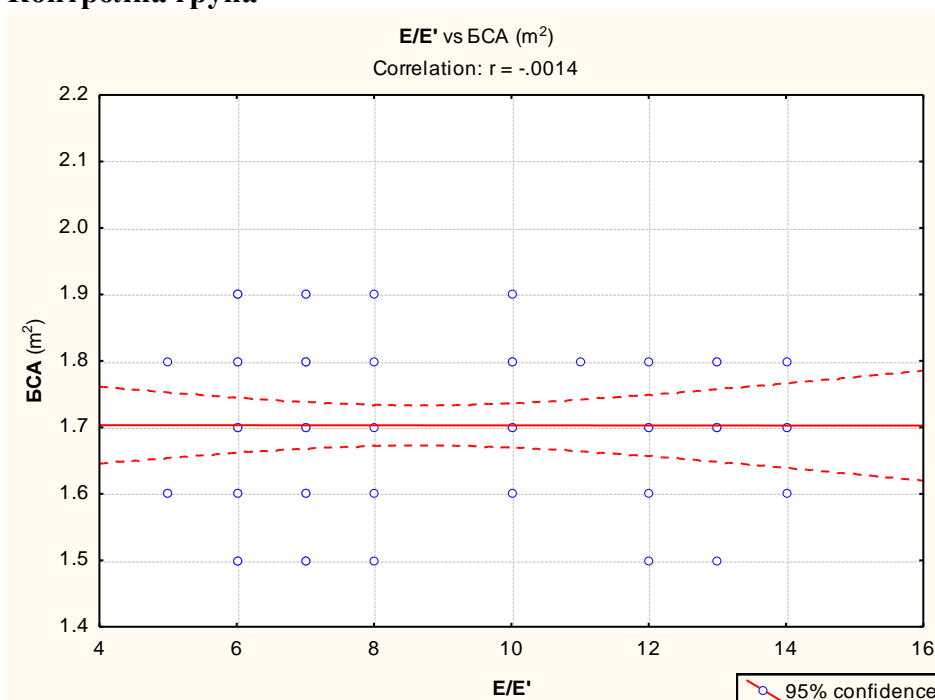


## Графикон 19. Pearson Product Moment of Correlation на БСА со $E/E'$

### Целна група



### Контролна група



Графиконите 18 и 19 ја анализираат поврзаноста на површината на телото (БСА) со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

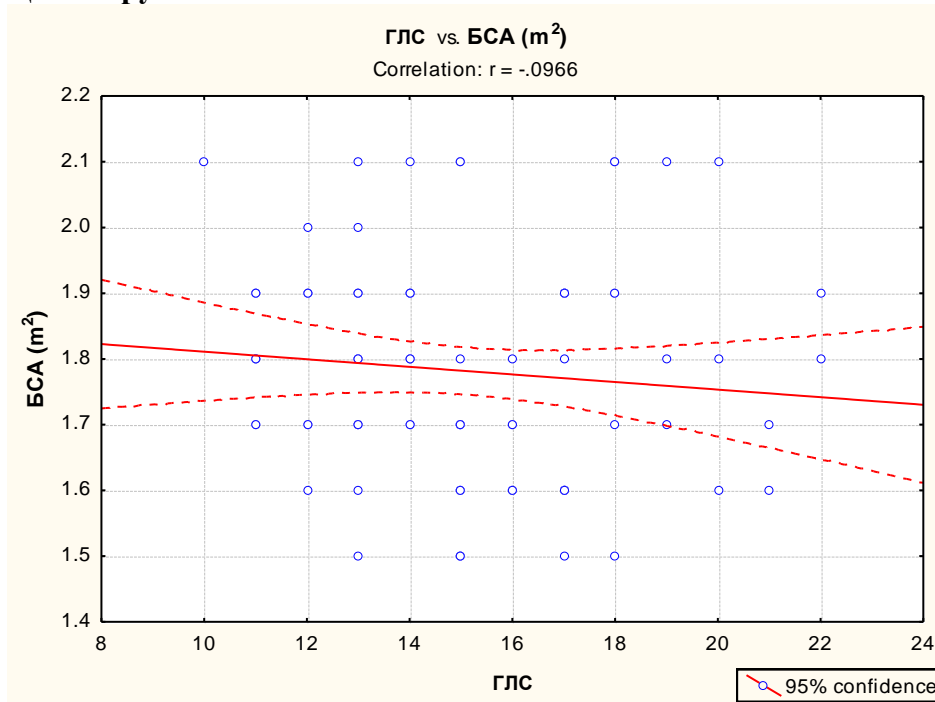
Добиениот Pearson-ов коефициент на корелација не ни покажа корелација на БСА со дијастолната функција и кај двете групи, проценето со ПДА, и ТДА.

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нема разлика во големината на БСА кај испитаниците со нормална и со абнормална дијастолна функција.

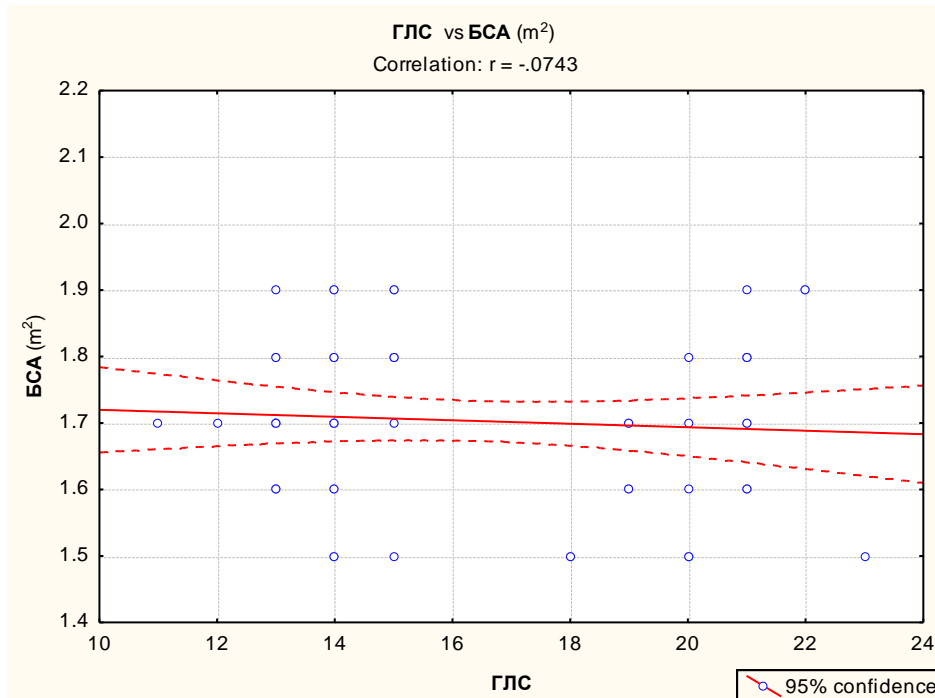


## Графикон 20. Pearson Product Moment of Correlation на БСА со ГЛС

### Целна група



### Контролна група

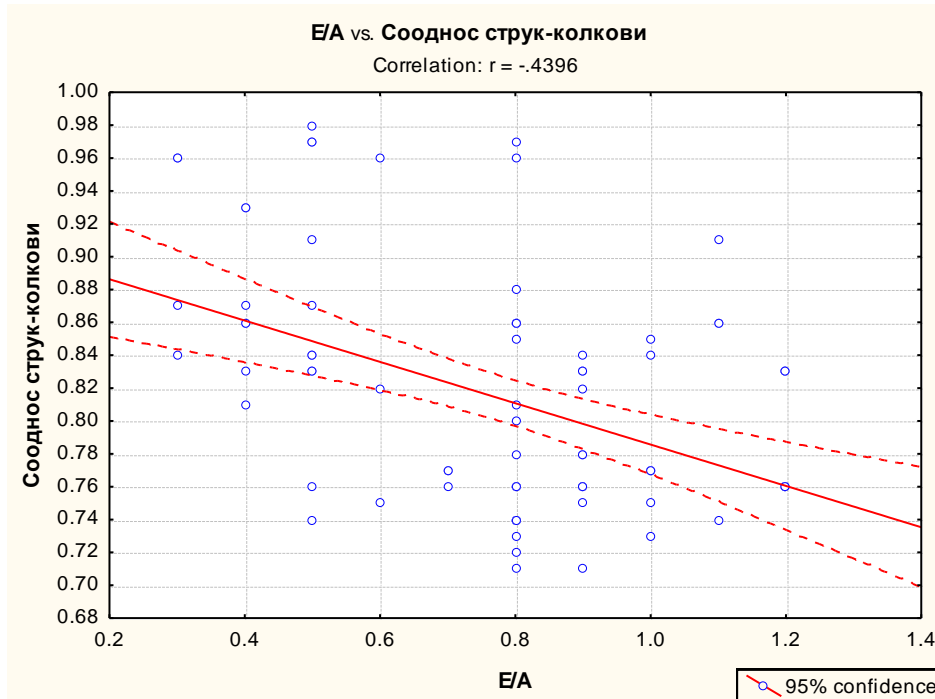


Графиконот 20 ја анализира поврзаноста на површината на телото (БСА) со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС. Добиениот Pearson-ов коефициент на корелација не ни покажа поврзаност на БСА со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

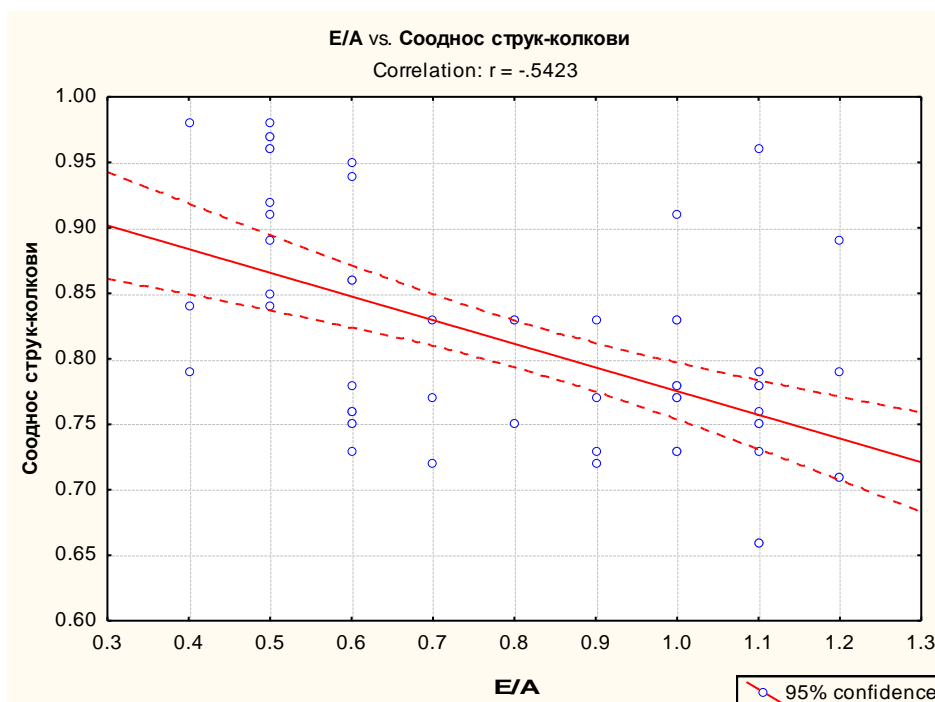
Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нема разлика во големината на БСА кај испитаниците со нормална и абнормална дијастолна функција.

### Графикон 21. Pearson Product Moment of Correlation на соодносот струк-колкови со E/A

#### Целна група

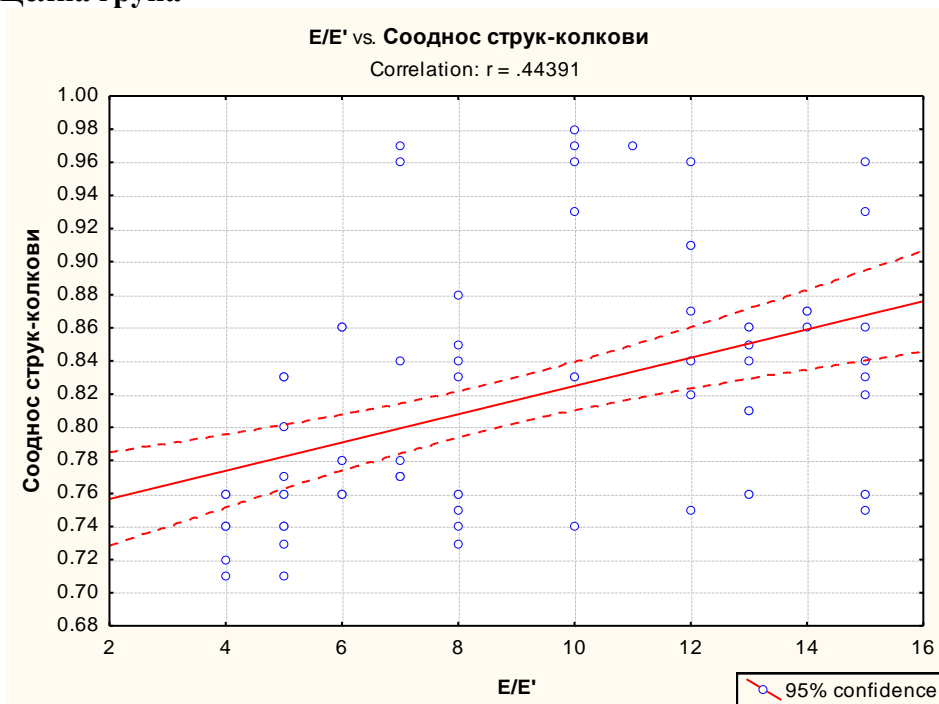


#### Контролна група

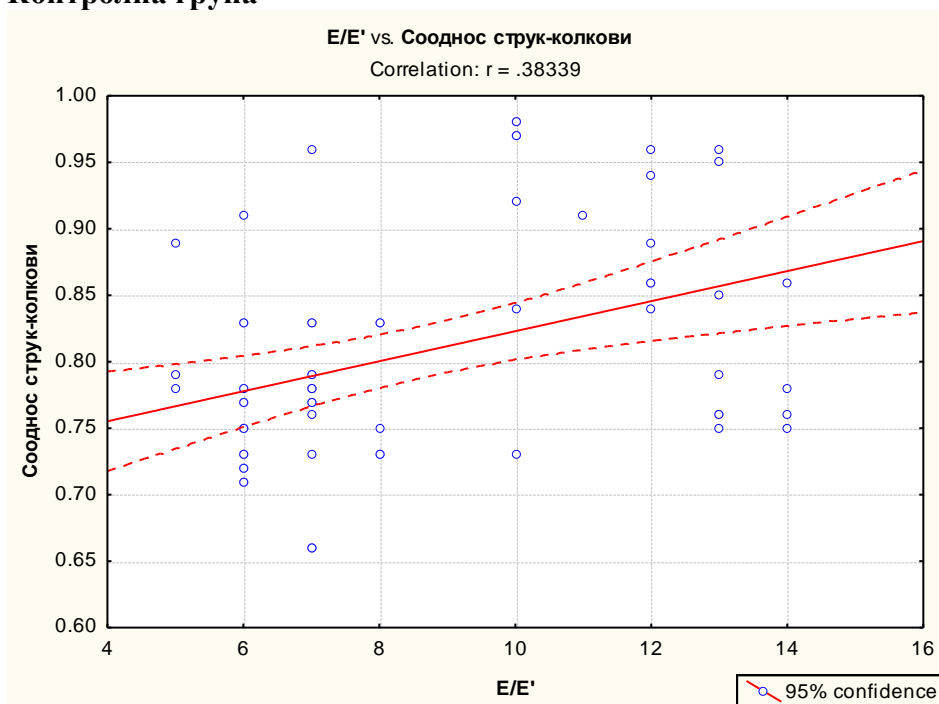


**Графикон 22. Pearson Product Moment of Correlation на соодносот струк-колкови со  $E/E'$**

**Целна група**



**Контролна група**



Графиконите 21 и 22 ја анализираат поврзаноста на соодносот струк-колкови со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

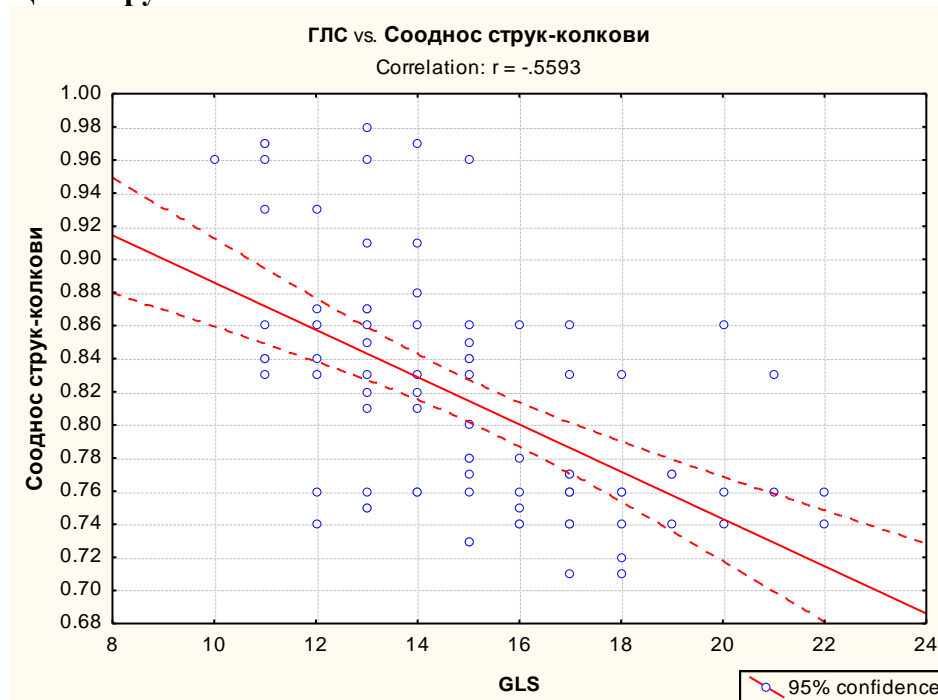
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на соодносот струк-колкови со дијастолната функција и кај двете групи, проценета со ПДА ( $r = -0.4$ ;  $r = -0.5$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.4$ ;  $r = 0.3$ ).

Од дијаграмите на растурање, се забележува дека кај пациентите со поголем сооднос струк-колкови се намалува Е/А, т.е се јавува ДД. Помал е бројот на испитаници со поголем сооднос струк-колкови кои имаат сочувана дијастолна функција.

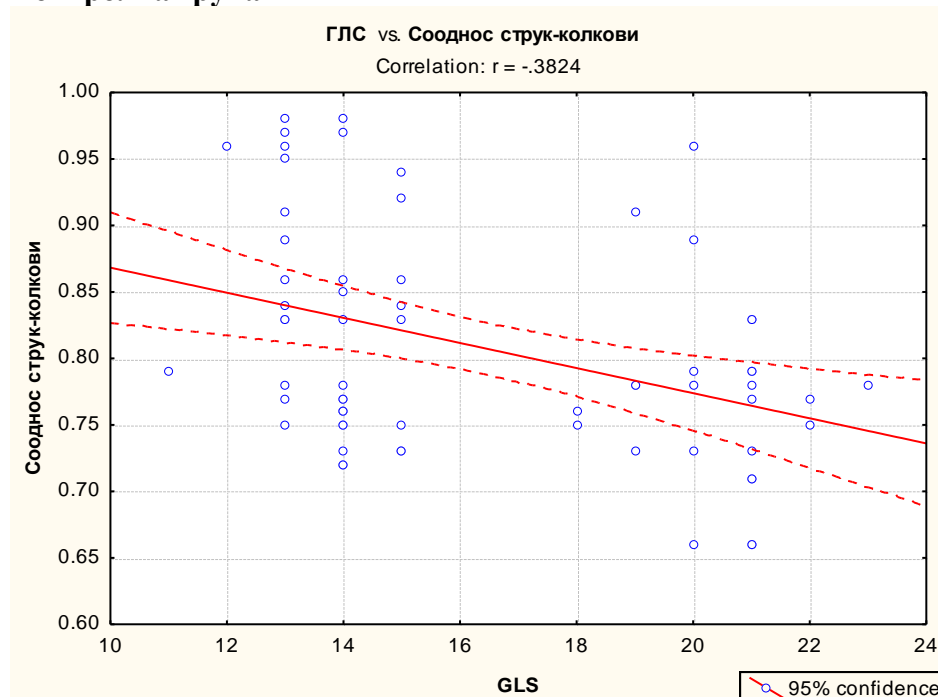
Кај ТДА добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со поголем сооднос струк-колкови се зголемува Е/Е' што е показател на ДД.

### Графикон 23. Pearson Product Moment of Correlation на соодносот струк-колкови со ГЛС

#### Целна група



#### Контролна група



Графиконот 23 ја анализира поврзаноста на соодносот струк-колкови со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на соодносот струк-колкови со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК, претставена преку ГЛС ( $r = -0.5$ ;  $r = -0.3$ ).

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со поголем сооднос струк-колкови, ГЛС има помала вредност.

## Поврзаност на лабораториско-биохемиските параметри со функцијата на левата комора

### Поврзаност на гликемискиот профил со функцијата на левата комора

Од 34 испитаници со ДД, 23 (68%) имаат лоша гликорегулација проценета преку вредноста на ХБА1ц >7%, 21 (62%) имаат лоша гликорегулација проценета преку нивото на гликемијата наутро на гладно (>6,7 mmol/l) и 17 (50%) имаат лоша гликорегулација, проценета преку постпрандијалната гликемија.

Во однос на должината на дијабетичниот стаж, од 34 испитаници со ДД, 24 (71%) имаат дијабетес мелитус тип 2 повеќе од 5 години.

**Табела 25. Разлика во поврзаноста на гликорегулацијата, проценета преку вредноста на гликолизираниот хемоглобин, гликемијата наутро на гладно, постпрандијалната гликемија, должината на дијабетичниот стаж со појавата на дијастолната дисфункција, проценета со Пулсната Доплер Анализа и претставена со Е/А соодносот**

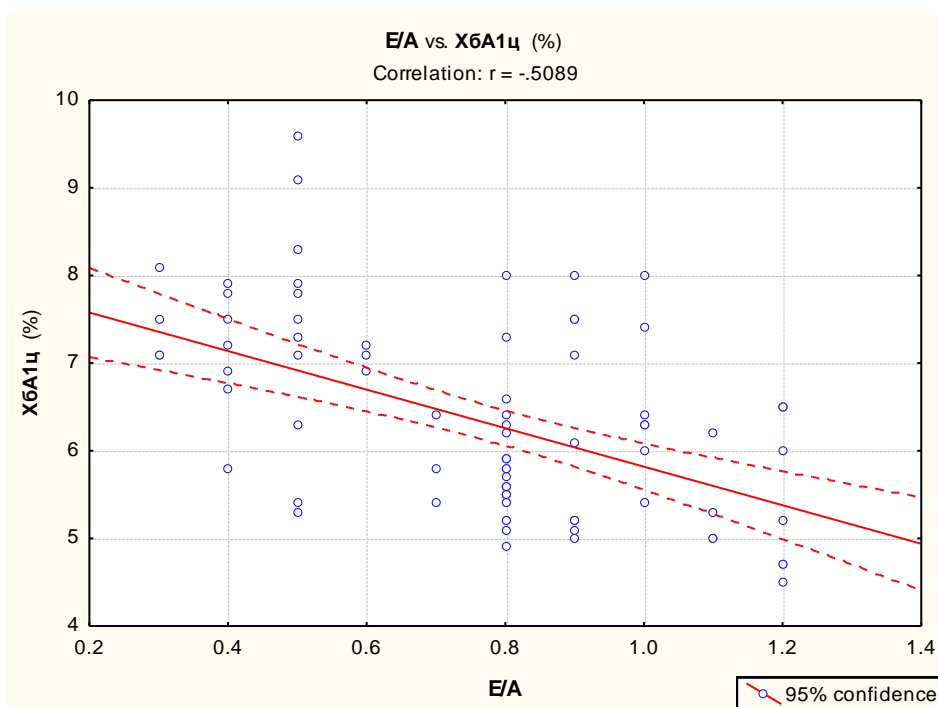
Гликемиски профил	Wilcoxon Matched Pairs Test	
	Z	p
ХБА1ц	2.9	0.003
Гликемија наутро на гладно	2.2	0.02
Постпрандијална гликемија	2.2	0.04
Должина на дијабетичниот стаж	2.6	0.007

Најдовме статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста на гликемиската контрола, проценета преку вредноста на гликолизираниот хемоглобин-ХБА1ц со појавата на ДД (Wilcoxon Matched Pairs Test Z= 2.9, p=0.003).

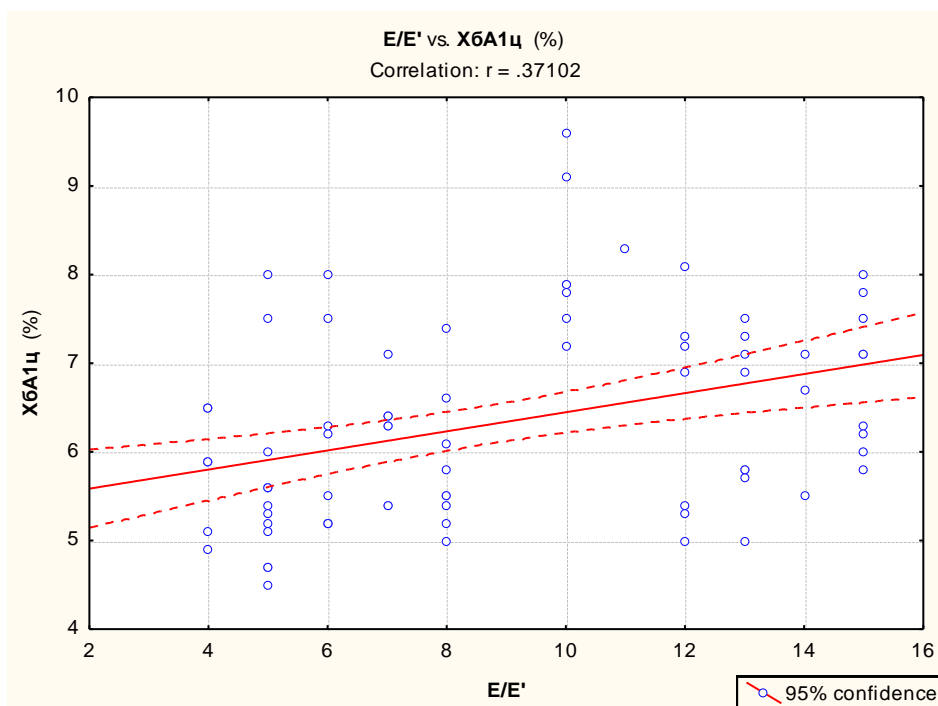
Исто така, постои статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста на гликемиската контрола, проценета преку вредноста на гликемијата наутро на гладно со појавата на ДД (Wilcoxon Matched Pairs Test Z= 2.2, p=0.02).

Сигнификантна разлика нотиравме и во поглед на поврзаноста на гликемиската контрола, проценета преку вредноста на постпрандијалната гликемија, како и должината на дијабетичниот стаж со појавата на ДД (Wilcoxon Matched Pairs Test Z= 2.2, p=0.04; Z= 2.6, p=0.007).

**Графикон 24. Pearson Product Moment of Correlation на ХБА1ц со Е/А**



**Графикон 25. Pearson Product Moment of Correlation на ХБА1ц со Е/Е'**



Графиконите 24 и 25 ја анализираат поврзаноста на ХБА1ц со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите Е/А и Е/Е'.

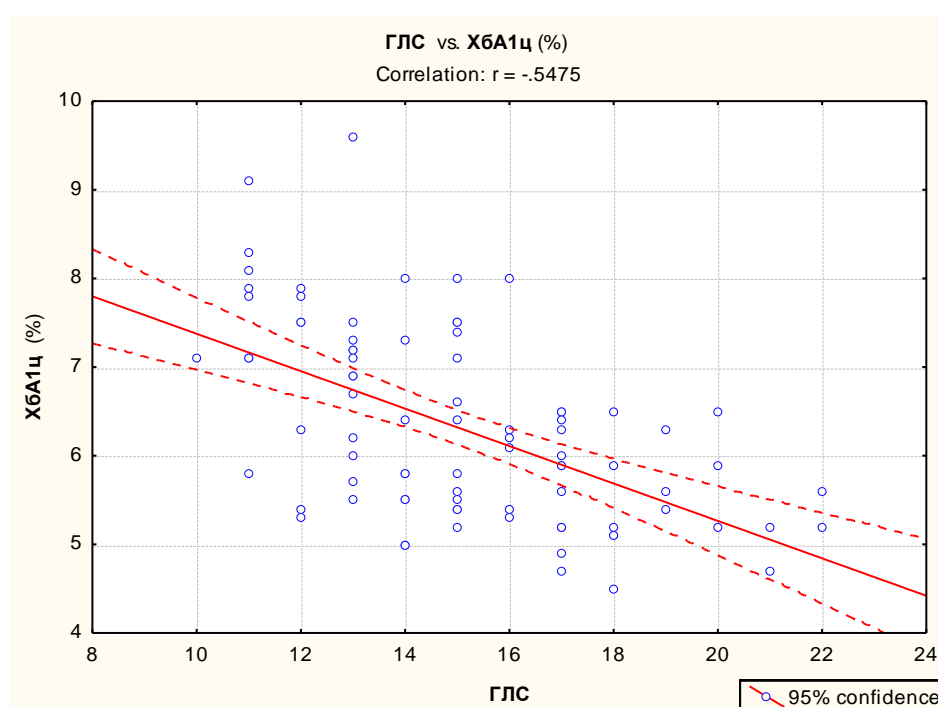
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ХБА1ц со дијастолната функција проценета со ПДА

( $r = -0.5$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.3$ ).

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека кај пациентите со повисок ХБА1ц се намалува  $E/A$ , т.е се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со повисок ХБА1ц кои имаат сочувана дијастолна функција.

Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со повисок ХБА1ц се зголемува  $E/E'$  што е показател на ДД.

**Графикон 26. Pearson Product Moment of Correlation на ХБА1ц со ГЛС**



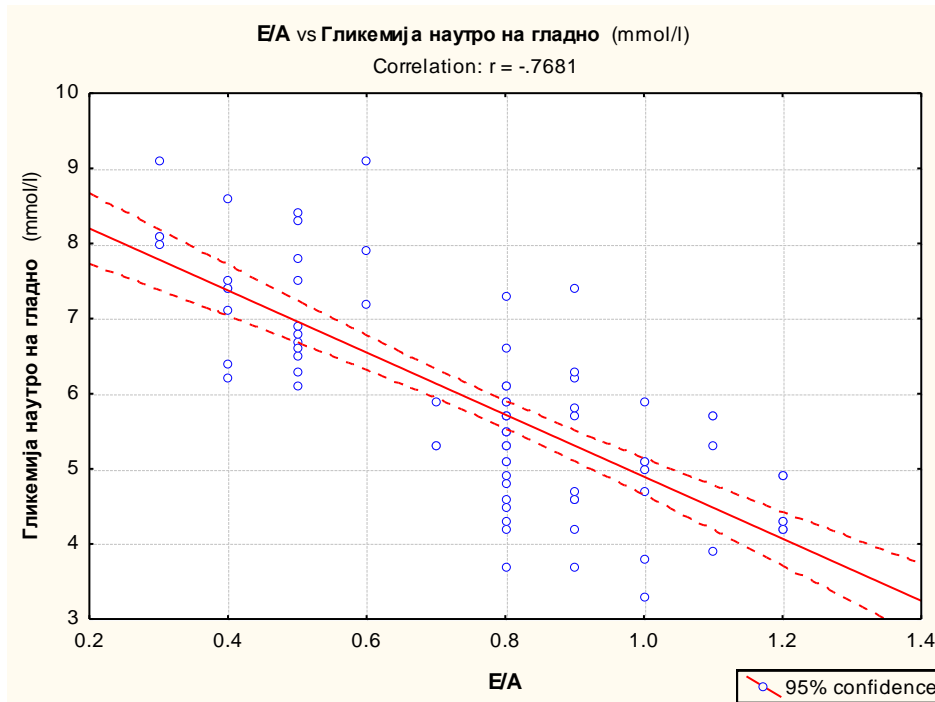
Графиконот 26 ја анализира поврзаноста на ХБА1ц со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ХБА1ц со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС ( $r = -0.5$ ;  $r = -0.3$ ).

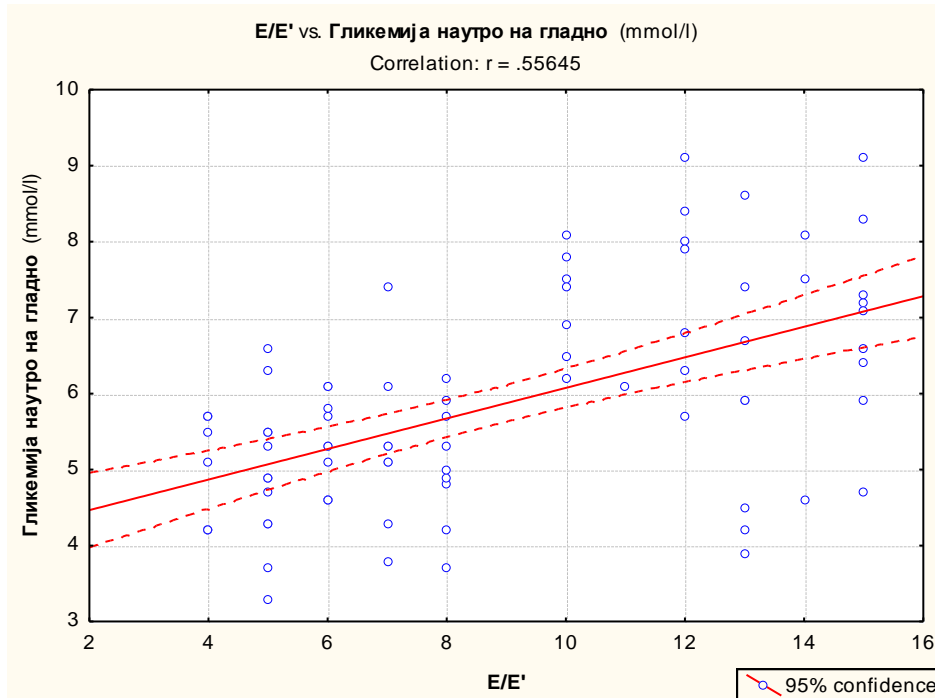
Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со повисок ХБА1ц, ГЛС има помала вредност.



**Графикон 27. Pearson Product Moment of Correlation на гликемијата наутро на гладно со E/A**



**Графикон 28. Pearson Product Moment of Correlation на гликемијата наутро на гладно со E/E'**



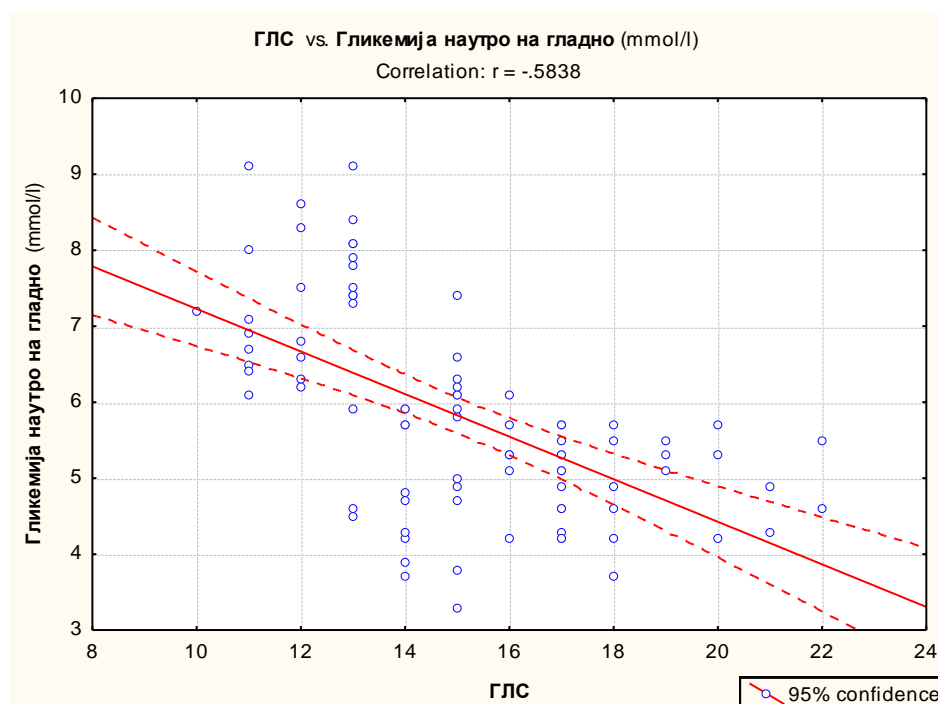
Графиконите 27 и 28 ја анализираат поврзаноста на гликемијата наутро на гладно со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите E/A и E/E'.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на гликемијата наутро на гладно со дијастолната функција проценета со ПДА ( $r = -0.7$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.5$ ).

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека кај пациентите со повисока гликемија наутро на гладно се намалува  $E/A$ , т.е се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со повисока гликемија наутро на гладно кои имаат сочувана дијастолна функција.

Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со повисока гликемија наутро на гладно се зголемува  $E/E'$  односно е показател на ДД.

### Графикон 29. Pearson Product Moment of Correlation на гликемијата наутро на гладно со ГЛС

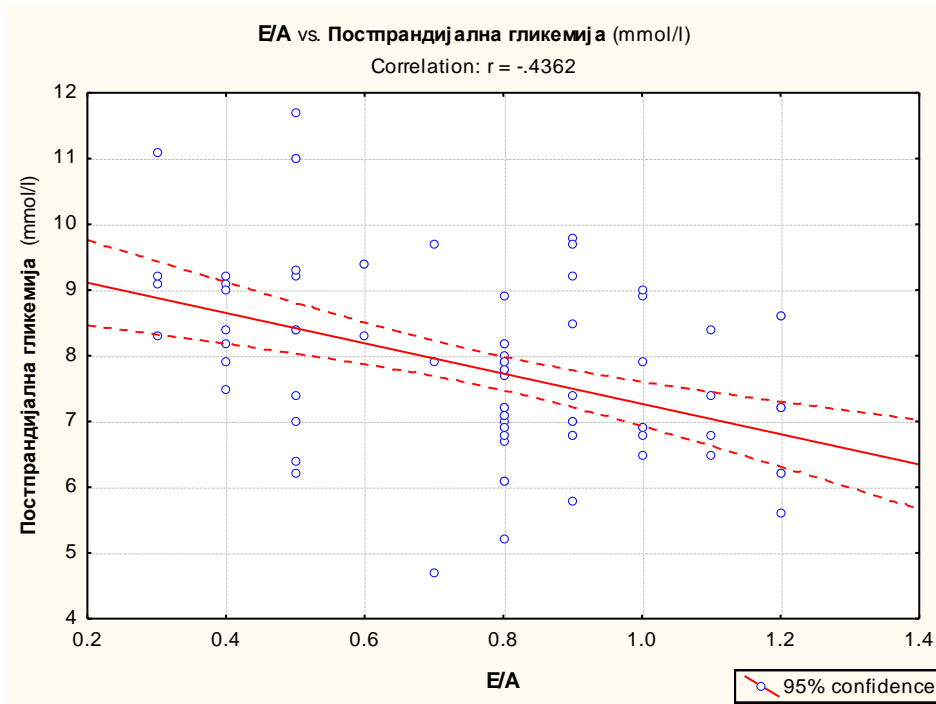


Графиконот 29 ја анализира поврзаноста на гликемијата наутро на гладно со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

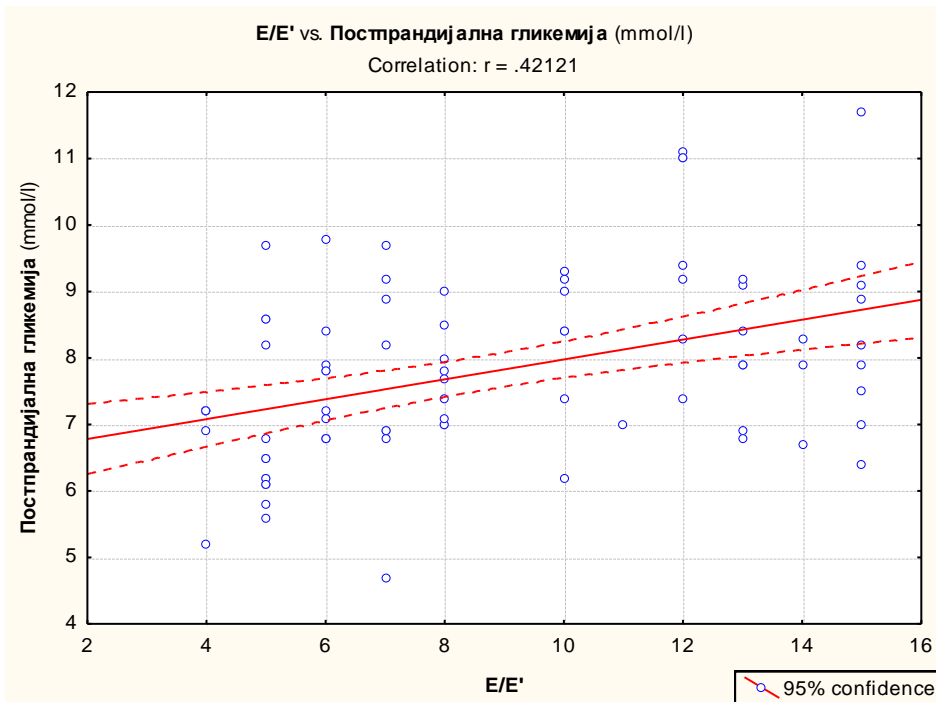
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на гликемијата наутро на гладно со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС ( $r = -0.5$ ).

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со повисока гликемија наутро на гладно, ГЛС има помала вредност.

**Графикон 30. Pearson Product Moment of Correlation на постпрандијалната гликемија со Е/А**



**Графикон 31. Pearson Product Moment of Correlation на постпрандијалната гликемија со Е/Е'**



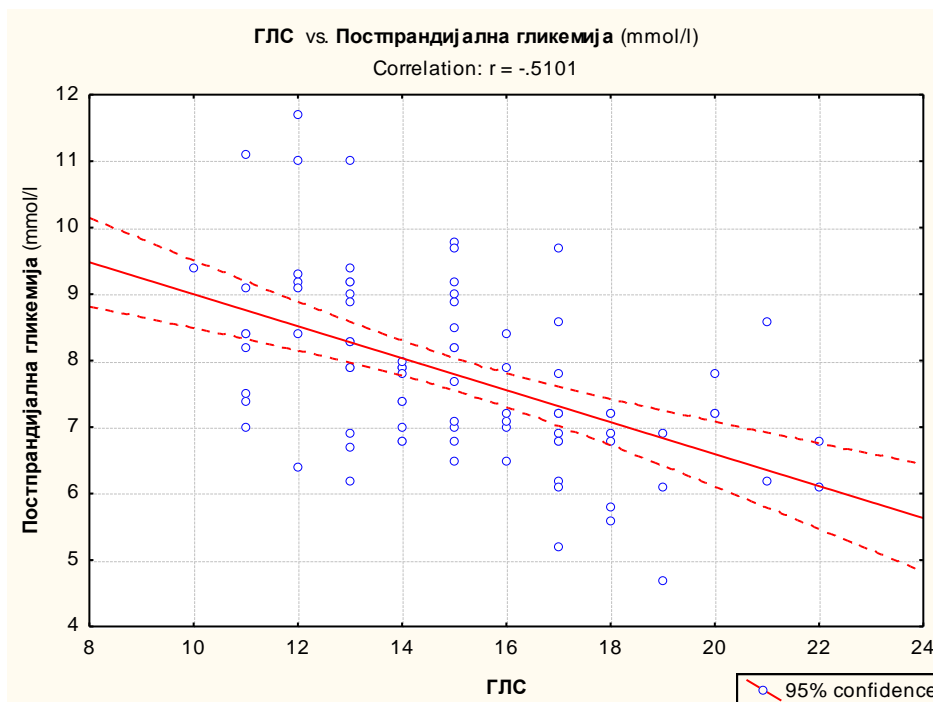
Графиконите 30 и 31 ја анализираат поврзаноста на постпрандијалната гликемија со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на постпрандијалната гликемија со дијастолната функција проценета со ПДА ( $r = -0.4$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.4$ ).

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека кај пациентите со повисока постпрандијална гликемија се намалува  $E/A$ , т.е се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со повисока постпрандијалната гликемија кои имаат сочувана дијастолна функција.

Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со повисока постпрандијална гликемија се зголемува  $E/E'$  односно е показател на ДД.

### Графикон 32. Pearson Product Moment of Correlation на постпрандијалната гликемија со ГЛС

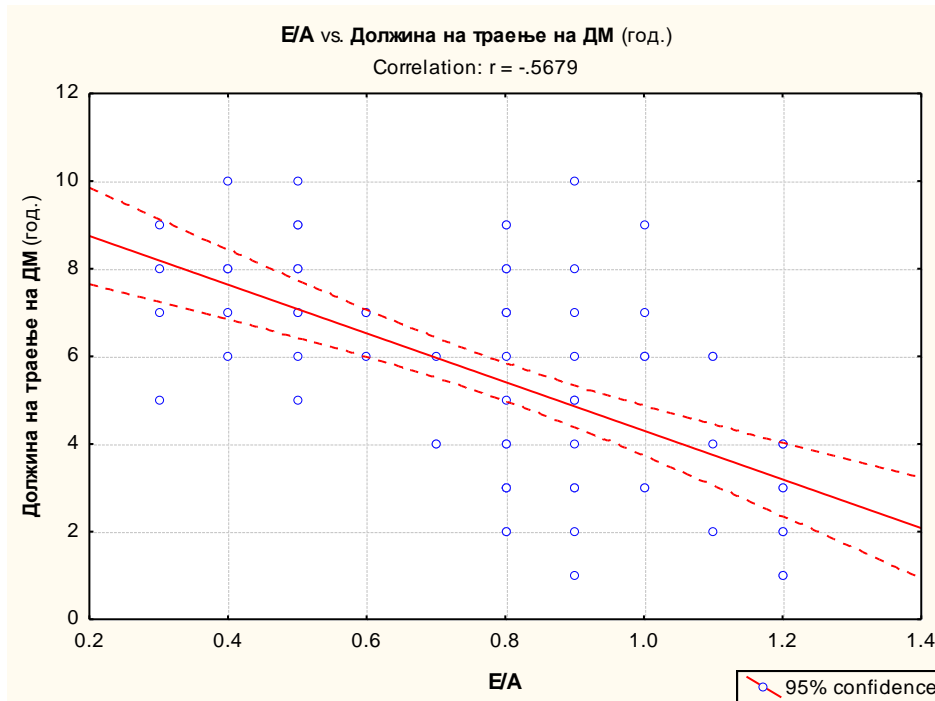


Графиконот 32 ја анализира поврзаноста на постпрандијалната гликемија со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

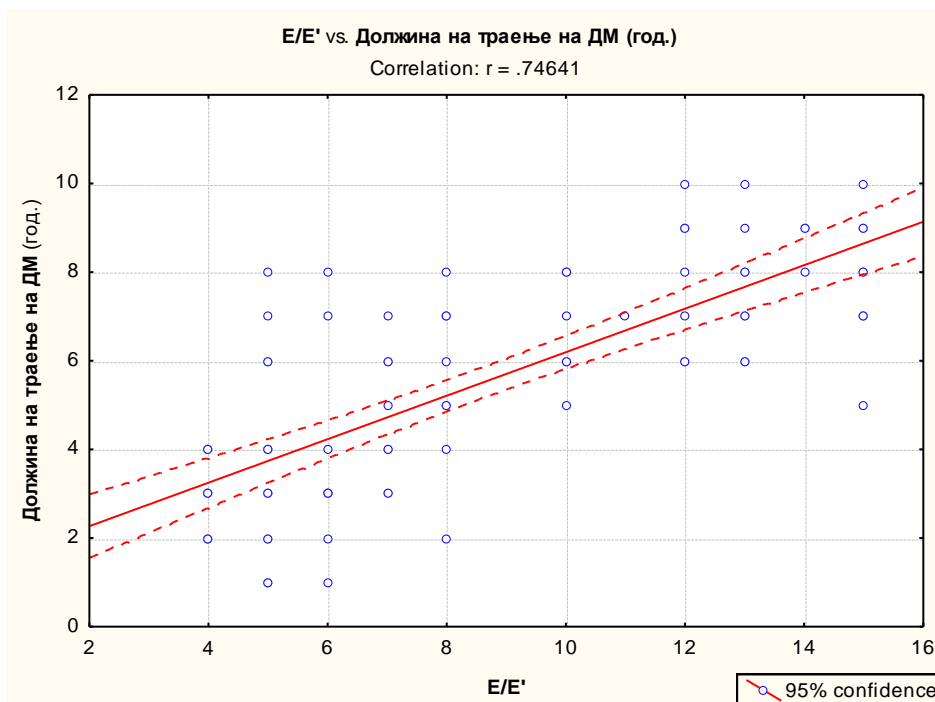
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на постпрандијалната гликемија со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС ( $r = -0.5$ ).

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со повисока постпрандијална гликемија, ГЛС има помала вредност.

**Графикон 33. Pearson Product Moment of Correlation на должината ва времетраењето на дијабетесот со E/A**



**Графикон 34. Pearson Product Moment of Correlation на должината ва времетраењето на дијабетесот со E/E'**



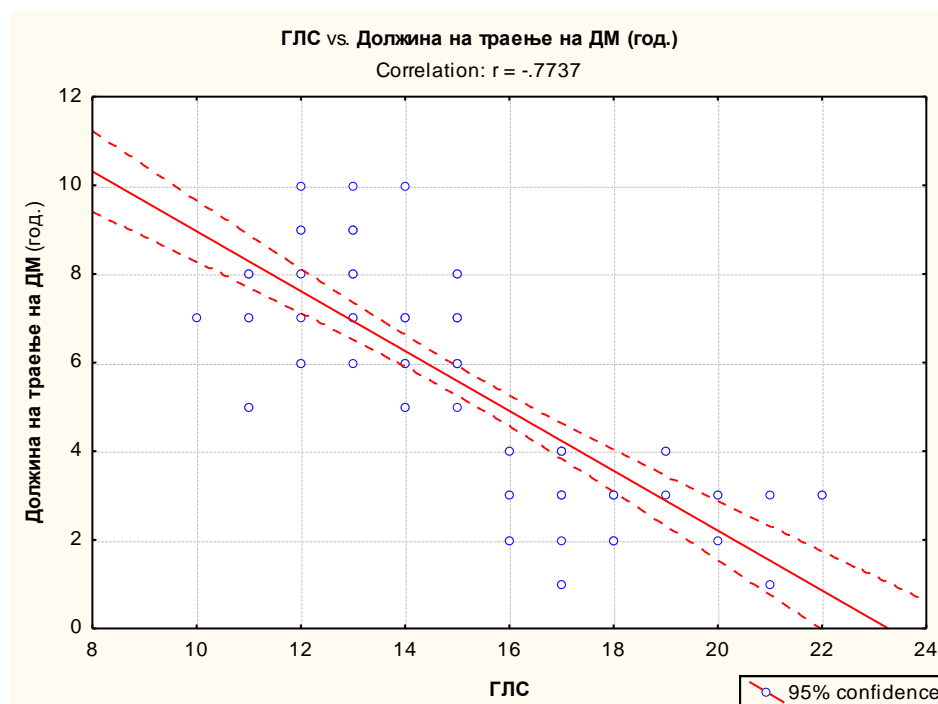
Графиконите 33 и 34 ја анализираат поврзаноста на должината на времетраењето на дијабетесот со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на должината на времетраењето на дијабетесот со дијастолната функција проценета со ПДА ( $r = -0.5$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.7$ ).

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека кај пациентите со подолг дијабетичен стаж се намалува  $E/A$ , т.е. се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со подолго времетраење на дијабетесот кои имаат сочувана дијастолна функција.

Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со подолго времетраење на дијабетесот се зголемува  $E/E'$  односно е показател на ДД.

### Графикон 35. Pearson Product Moment of Correlation на должината на времетраењето на дијабетесот со ГЛС



Графиконот 35 ја анализира поврзаноста на должината на времетраењето на дијабетесот со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на должината на времетраењето на дијабетесот со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС ( $r = -0.7$ ).

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со подолг дијабетичен стаж, ГЛС има помала вредност.

## Поврзаност на липидниот профил со функцијата на левата комора

Од 34 испитаници со ДД во целната група, проценета со ПДА, 11 (32%) имаат лоша контрола на липидите. Од нив, 7 (64%) имаат вк. холестерол >5,2 mmol/l, 8 (73%) се со ниво на LDL-c >2.6 mmol/l, 3 (27%) имаат HDL-c < 1.0 mmol/l и кај 8 (73%) вредноста на Tg >1,7 mmol/l.

Во контролната група, од 17 испитаници со ДД проценета со ПДА, 5 (29%) имаат лоша контрола на липидите. Од нив, вредноста на вк. холестерол >5,2 mmol/l е забележана кај 2 (40%), 4 (80%) имаат LDL-c >2.6 mmol/l, 1 (20%) се со HDL-c < 1.0 mmol/l и 3 (60%) имаат Tg >1,7 mmol/l.

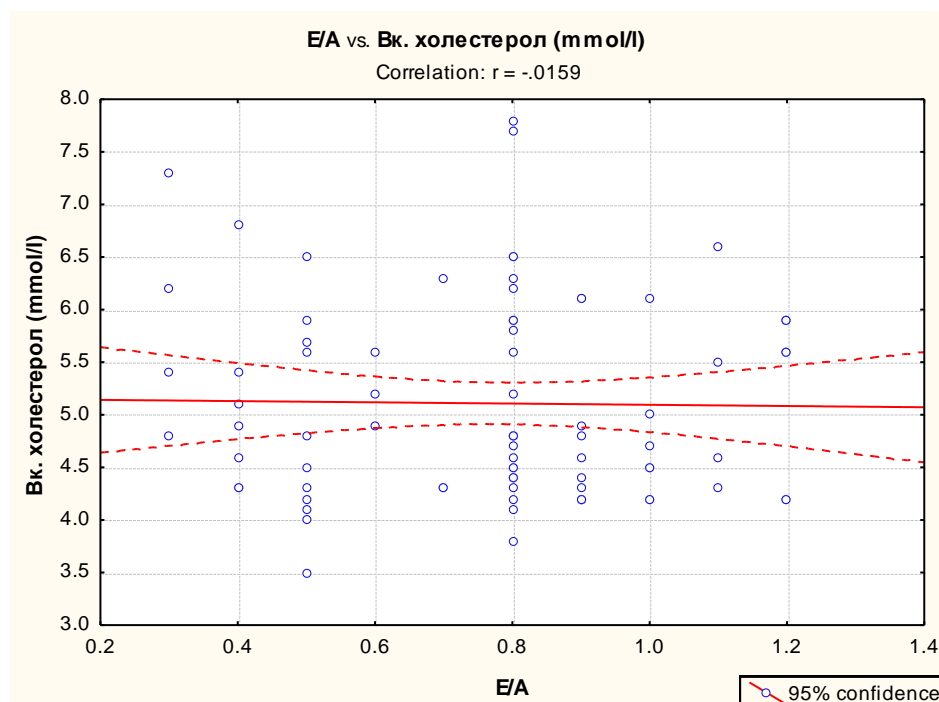
**Табела 26. Разлика во поврзаноста на липидниот профил (нивото на холестеролот, ЛДЛ-ц, ХДЛ-ц, ТГ) со појавата на ДД, проценета со Пулсната Доплер Анализа и претставена со Е/А соодносот, кај двете групи**

Липиден профил	Mann Whitney U Test			
	Целна група		Контролна група	
	U	p	U	P
Холестерол	1.8	0.06	1.3	0.1
ЛДЛ-ц	1.7	0.09	1.2	0.1
ХДЛ-ц	1.7	0.09	1.7	0.09
ТГ	1.3	0.1	1.3	0.1

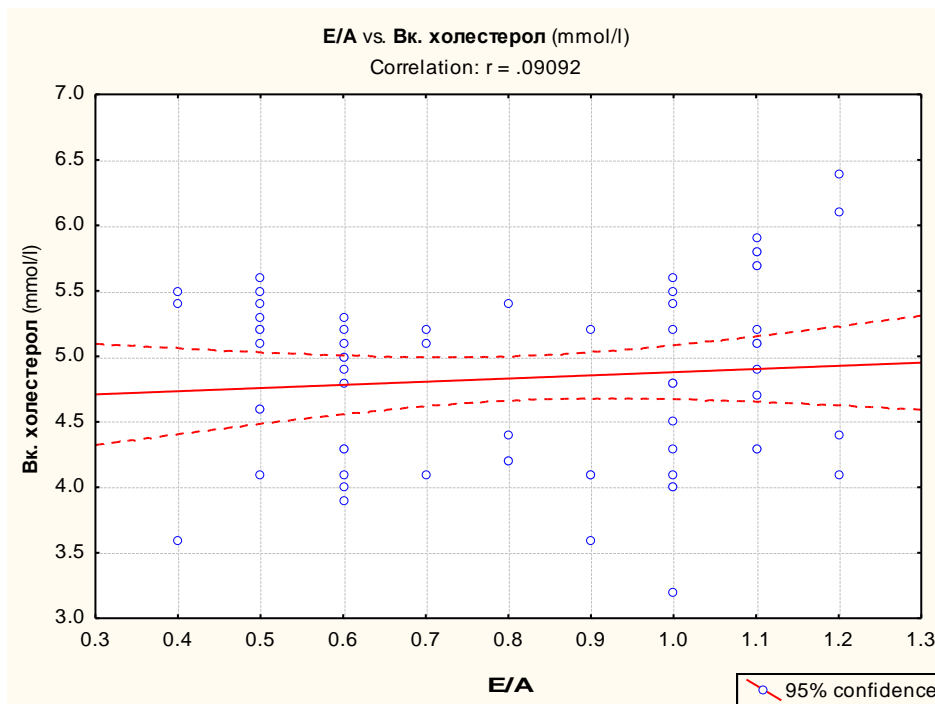
Mann Whitney U Test-от не покажа статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста на нивото на холестеролот, ЛДЛ-ц, ХДЛ-ц, ТГ со појавата на ДД и кај двете групи.

**Графикон 36. Pearson Product Moment of Correlation на вкупниот холестерол со Е/А**

Целна група

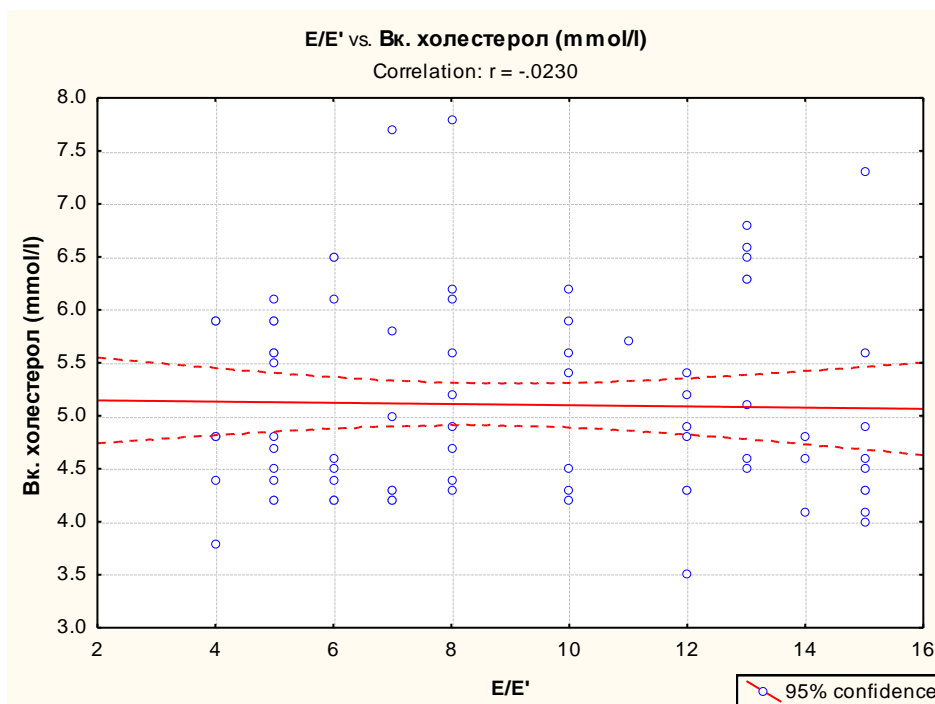


### Контролна група



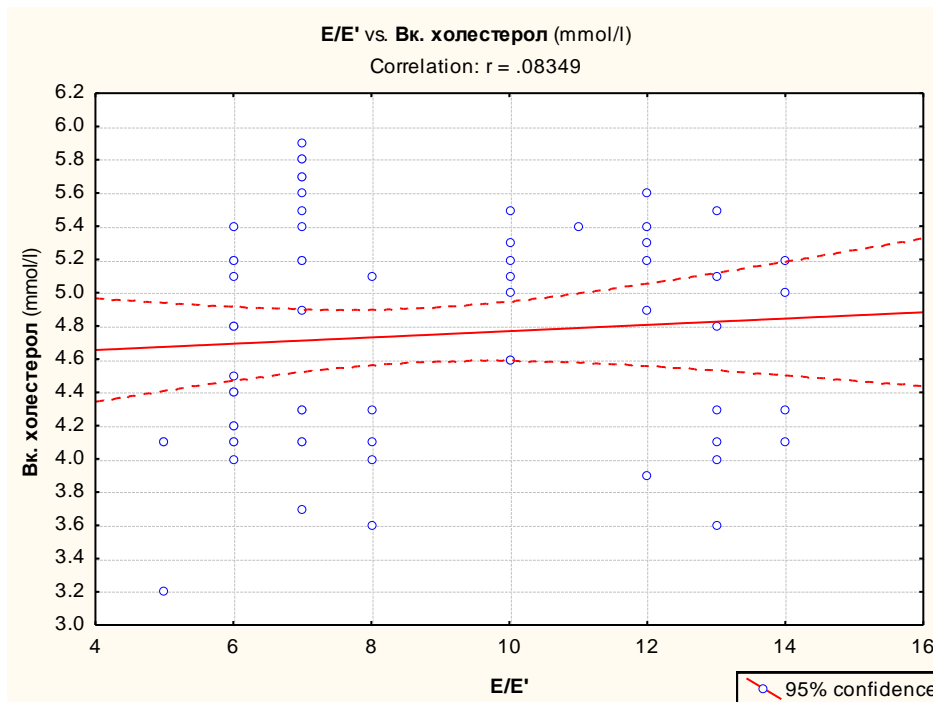
Графикон 37. Pearson Product Moment of Correlation на вкупниот холестерол со E/E'

### Целна група





## Контролна група



Графиконите 36 и 37 ја анализираат поврзаноста на вкупниот холестерол со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите E/A и E/E'.

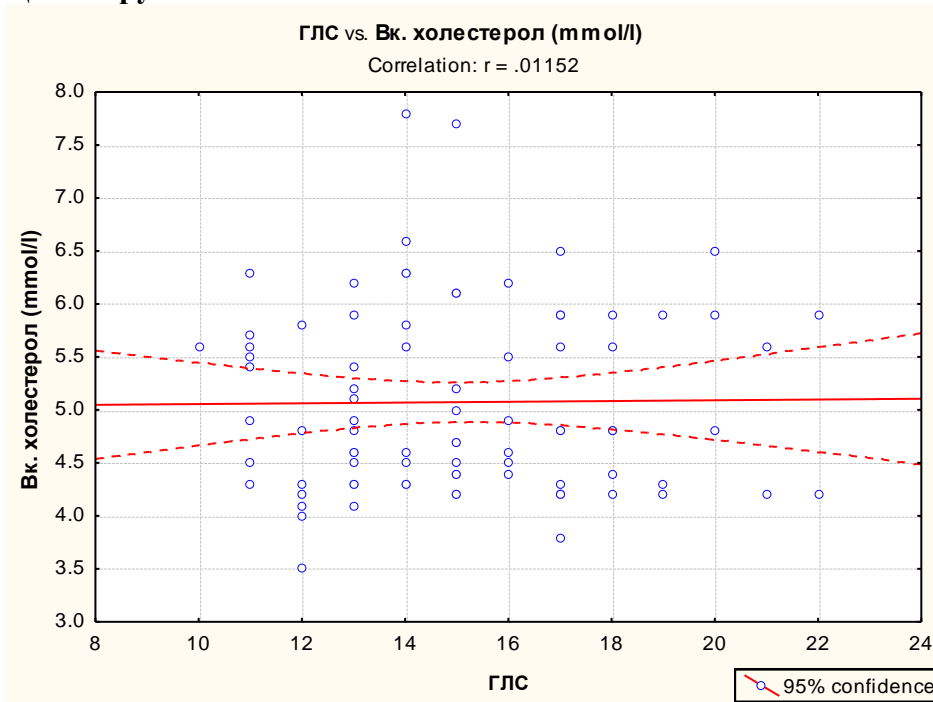
Добиениот Pearson-ов коефициент на корелација не потврди поврзаност на вкупниот холестерол со дијастолната функција кај целната и кај контролната група, проценета со ПДА и ТДА.

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нивото на вкупниот холестерол е скоро подеднакво и кај испитаниците со нормална и со абнормална дијастолна функција.

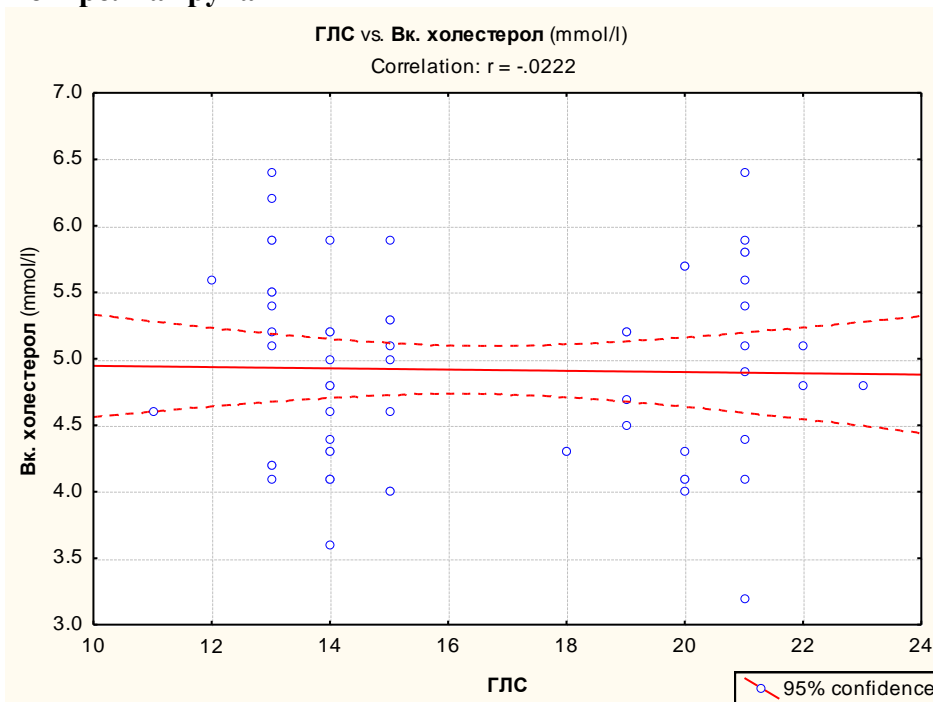
Ова се должи на фактот што најголем број од испитаниците, и во двете групи, имаат ниво на вкупниот холестерол во референтни граници.

### Графикон 38. Pearson Product Moment of Correlation на вкупниот холестерол со ГЛС

#### Целна група



#### Контролна група



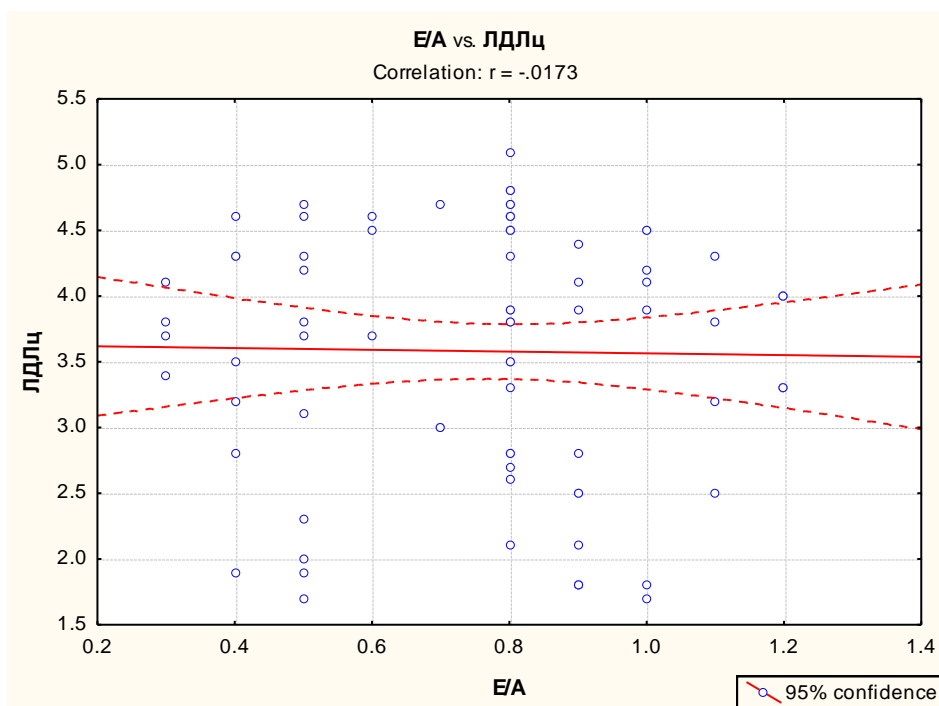
Графиконот 38 ја анализира поврзаноста на вкупниот холестерол со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС. Добиениот Pearson-ов коефициент на корелација не ни потврди поврзаност на вкупниот холестерол со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нивото на вкупниот холестерол е скоро подеднакво и кај испитаниците со нормална кинетика на ЛК и кај тие со отстапки во лонгитудиналните движења на ЛК.

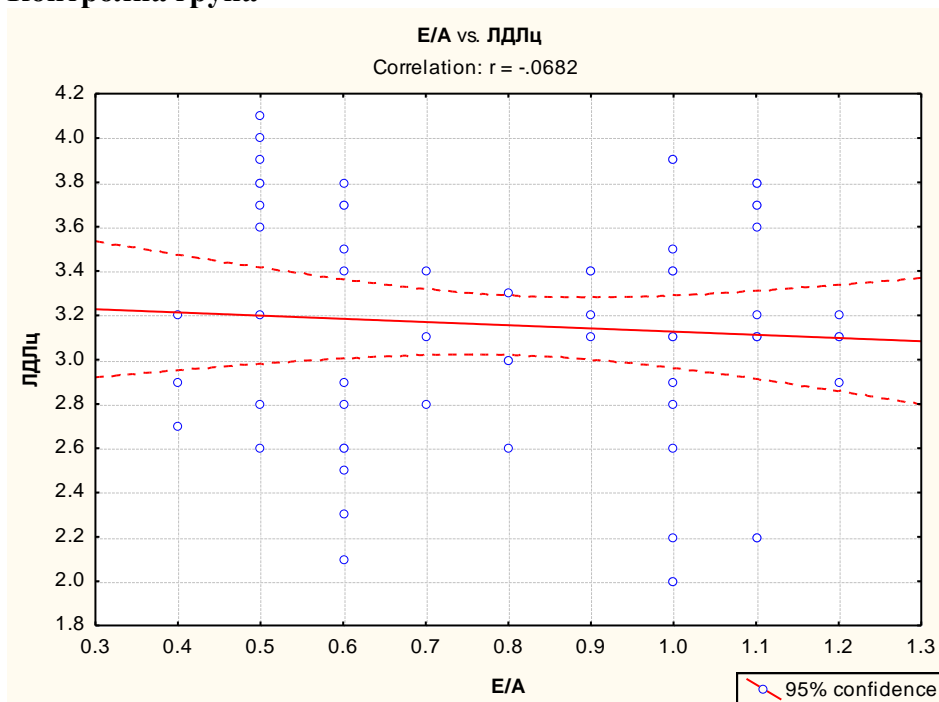
Ова се должи на фактот што најголем број од испитаниците и во двете групи, имаат ниво на вкупниот холестерол во референтни граници.

### Графикон 39. Pearson Product Moment of Correlation на ЛДЛ-ц со Е/А

#### Целна група

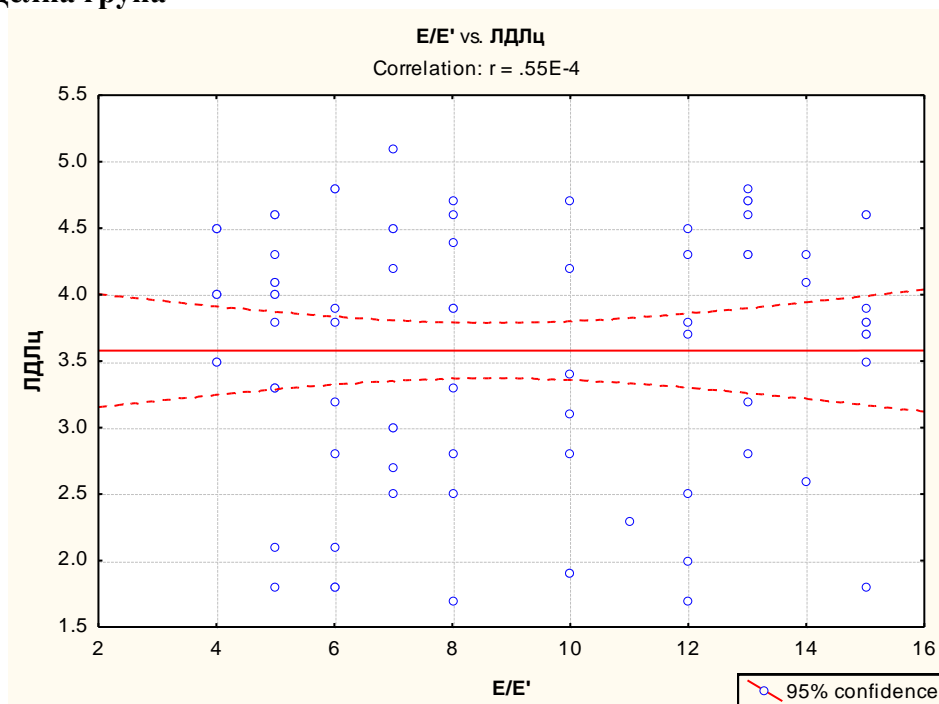


#### Контролна група

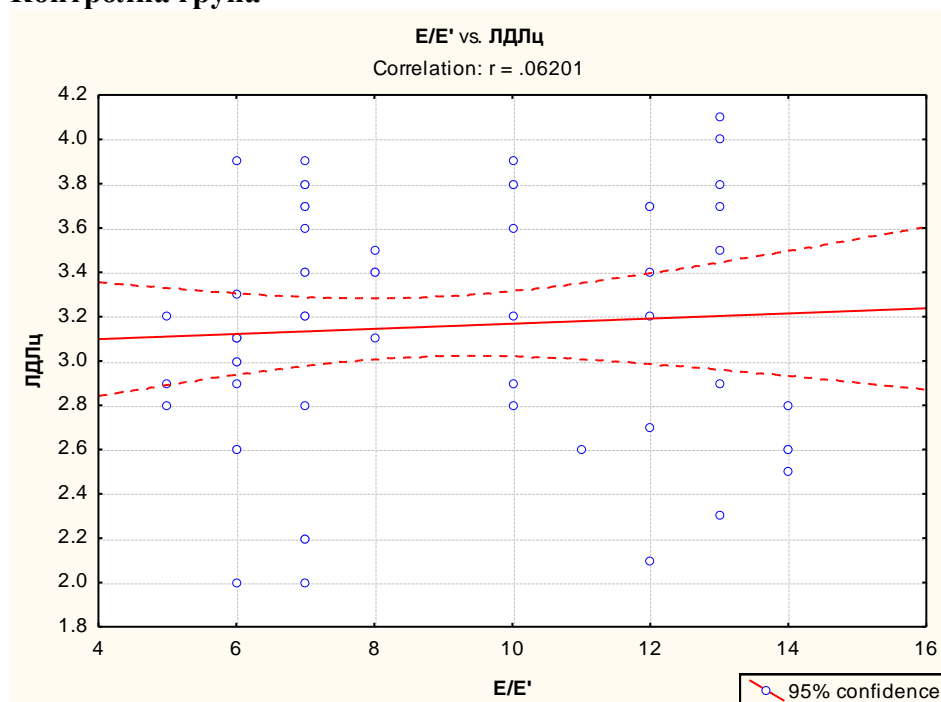


## Графикон 40. Pearson Product Moment of Correlation на ЛДЛ-ц со $E/E'$

### Целна група



### Контролна група

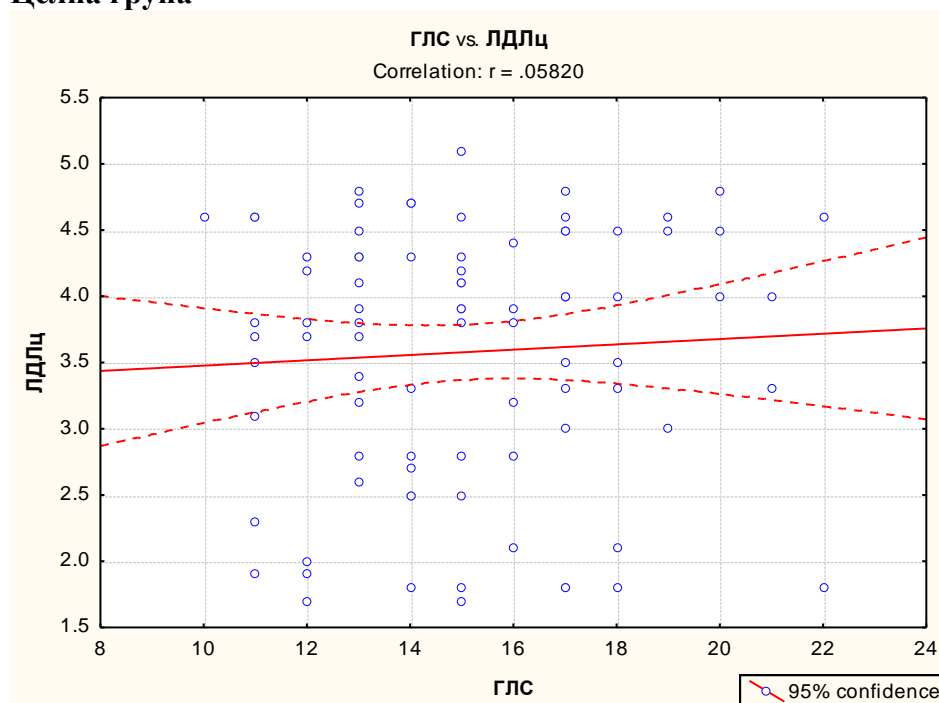


Графиконите 39 и 40 ја анализираат поврзаноста на ЛДЛ-ц со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ . Pearson-овиот коефициент на корелација не потврди постоење на поврзаност на ЛДЛ-ц со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА, кај двете групи. Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нивото на ЛДЛ-ц е скоро подеднакво и кај испитаниците со нормална и со абнормална дијастолна функција.

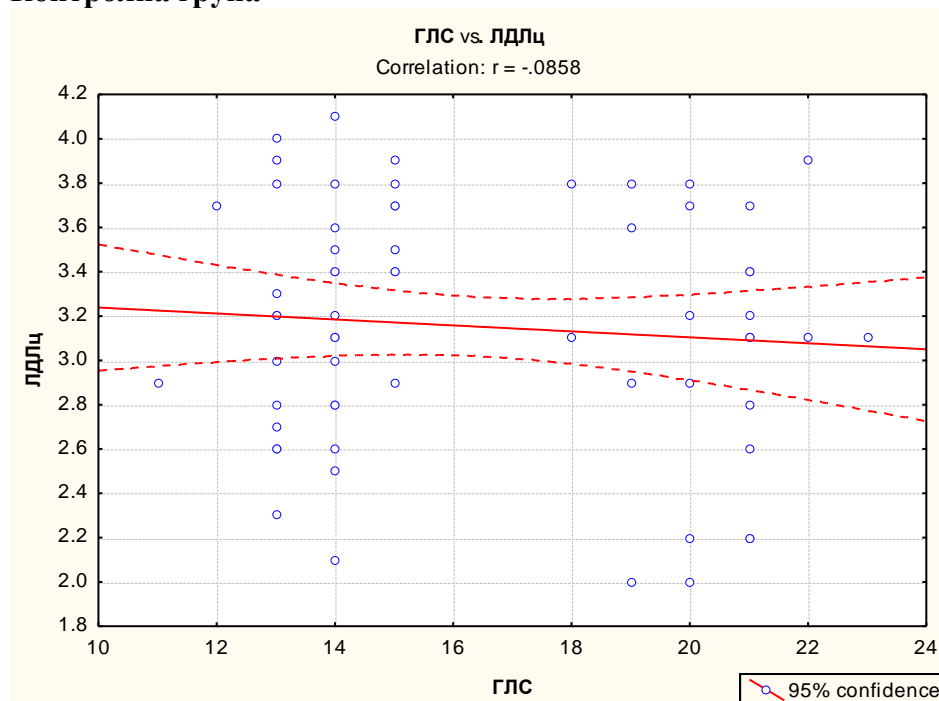
Ова се должи на фактот што најголем број од испитаниците и во двете групи, имаат ниво ЛДЛ-ц во референтни граници.

### Графикон 41. Pearson Product Moment of Correlation на ЛДЛ-ц со ГЛС

#### Целна група



#### Контролна група



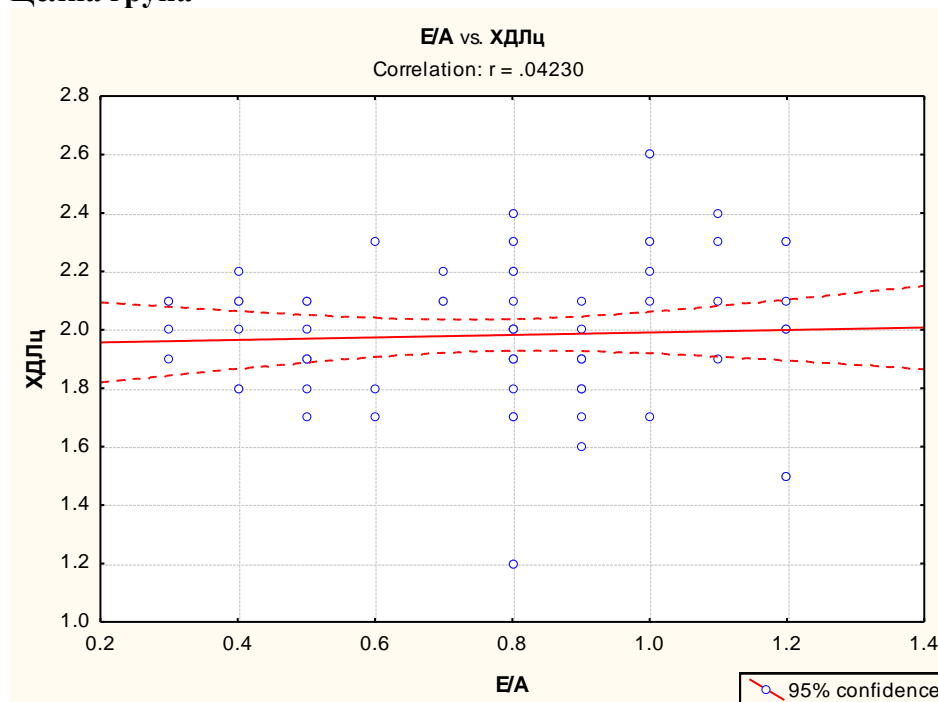
Графиконот 41 ја анализира поврзаноста на ЛДЛ-ц со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС. Pearson-овиот коефициент на корелација не потврди постоење на поврзаност на ЛДЛ-ц со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин

методата и претставена преку ГЛС. Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нивото на ЛДЛ-е скоро подеднакво и кај испитаниците со нормална кинетика на ЛК и со кај тие со отстапки волонгитудиналните движења.

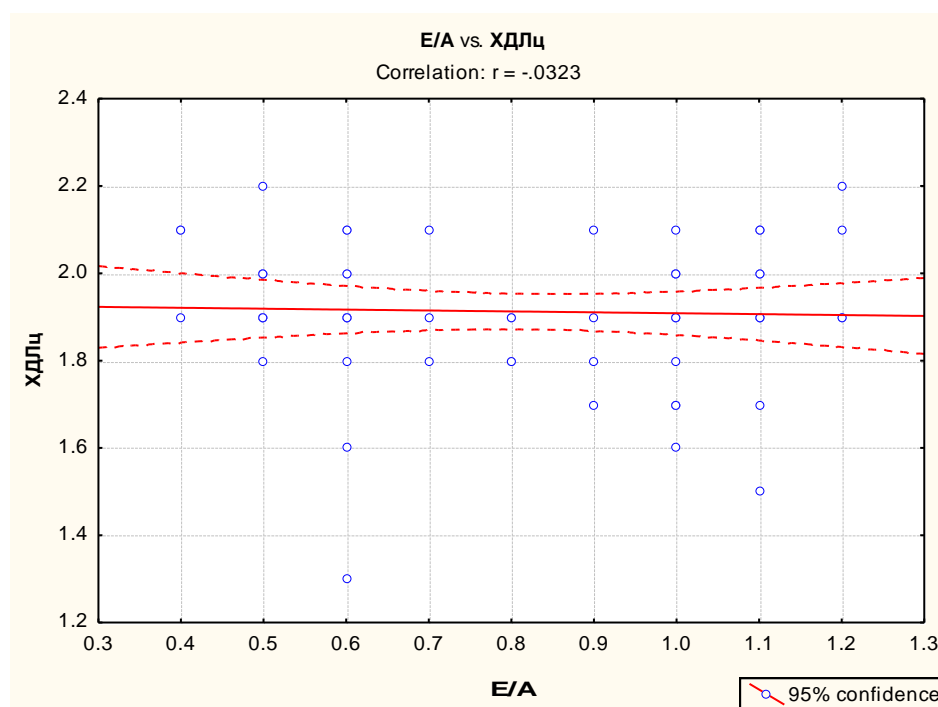
Ова се должи на фактот што најголем број од испитаниците, и во двете групи, имаат ниво ЛДЛ-ц во референтни граници.

**Графикон 42. Pearson Product Moment of Correlation на ХДЛ-ц со Е/А**

**Целна група**

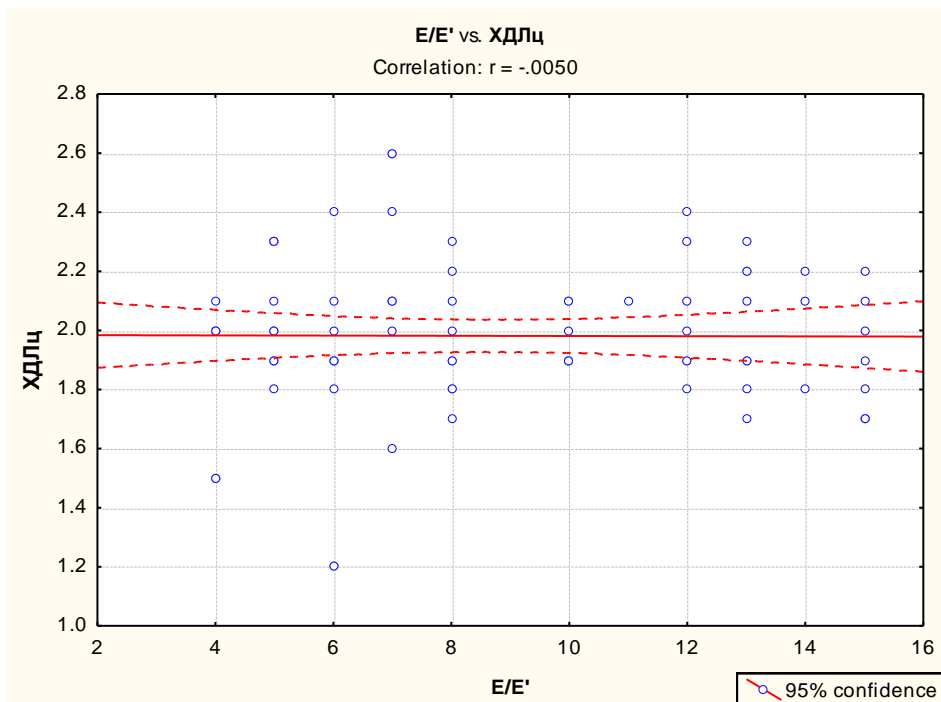


**Контролна група**

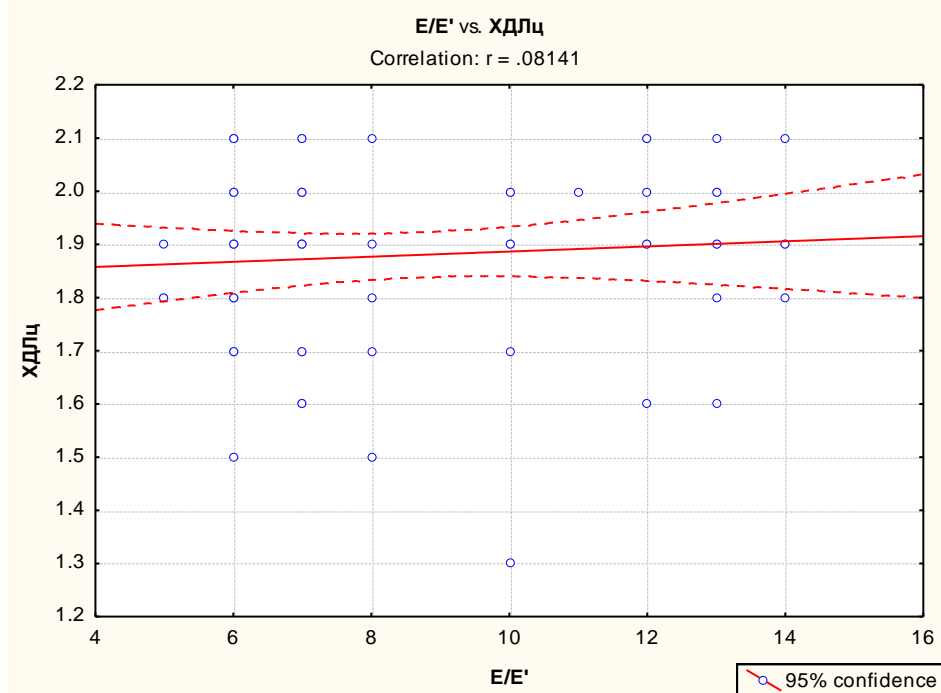


Графикон 43. Pearson Product Moment of Correlation на ХДЛ-ц со  $E/E'$

Целна група



Контролна група



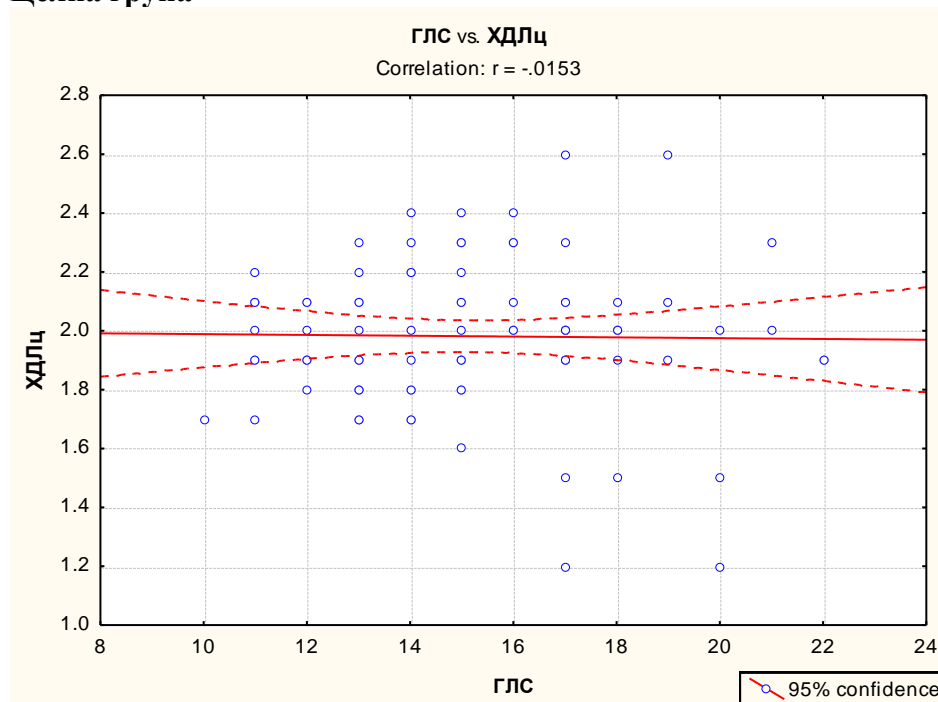
Графиконите 42 и 43 ја анализираат поврзаноста на ХДЛ-ц со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ . Pearson-овиот коефициент на корелација не потврди постоење на поврзаност на ХДЛ-ц со дијастолната функција проценета со ПДА и ТДА и кај двете групи. Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нивото на ХДЛ-ц е скоро подеднакво

и кај испитаниците со нормална кинетика и кај тие со отстапки во лонгитудиналните движења.

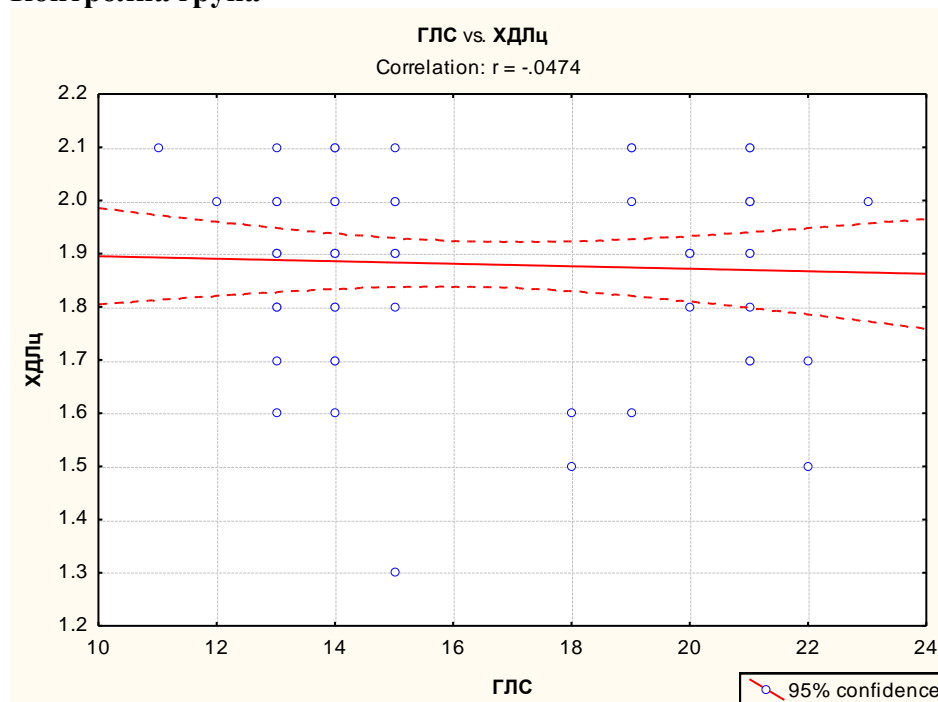
Ова се должи на фактот што најголем број од испитаниците, и во двете групи, имаат ниво ХДЛ-ц во референтни граници.

**Графикон 44. Pearson Product Moment of Correlation на ХДЛ-ц со ГЛС**

**Целна група**



**Контролна група**



Графиконот 44 ја анализира поврзаноста на ХДЛ-ц со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК, претставена преку ГЛС. Pearson-овиот коефициент на корелација не потврди постоење на поврзаност на ХДЛ-ц со ГЛС.

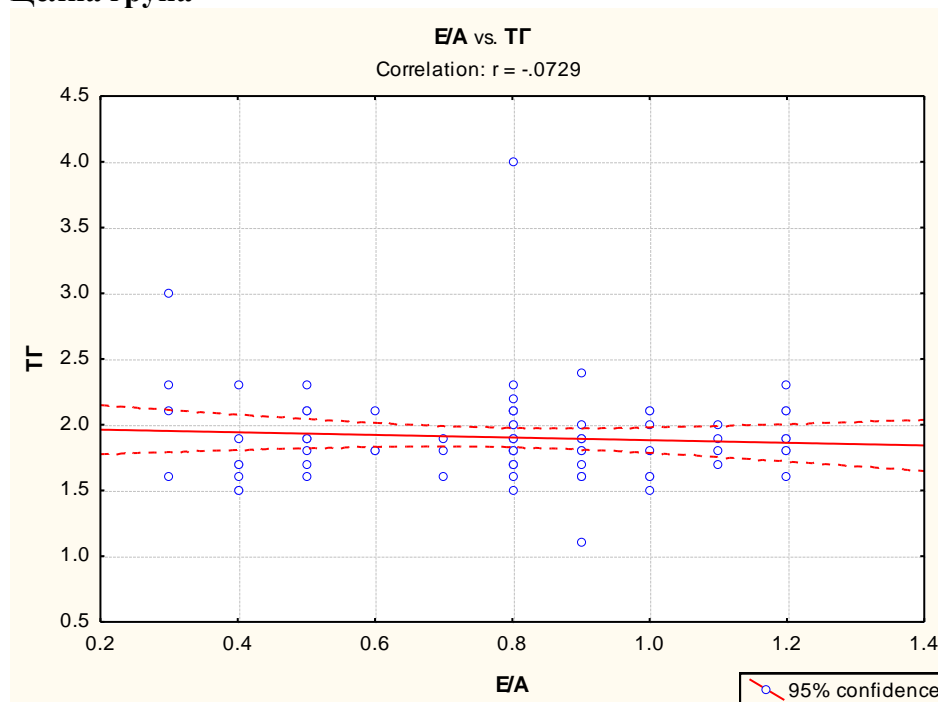


Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нивото на ХДЛ-ц е скоро подеднакво и кај испитаниците со нормална кинетика на ЛК и кај оние со отстапки во лонгитудиналните движења, кај двете групи.

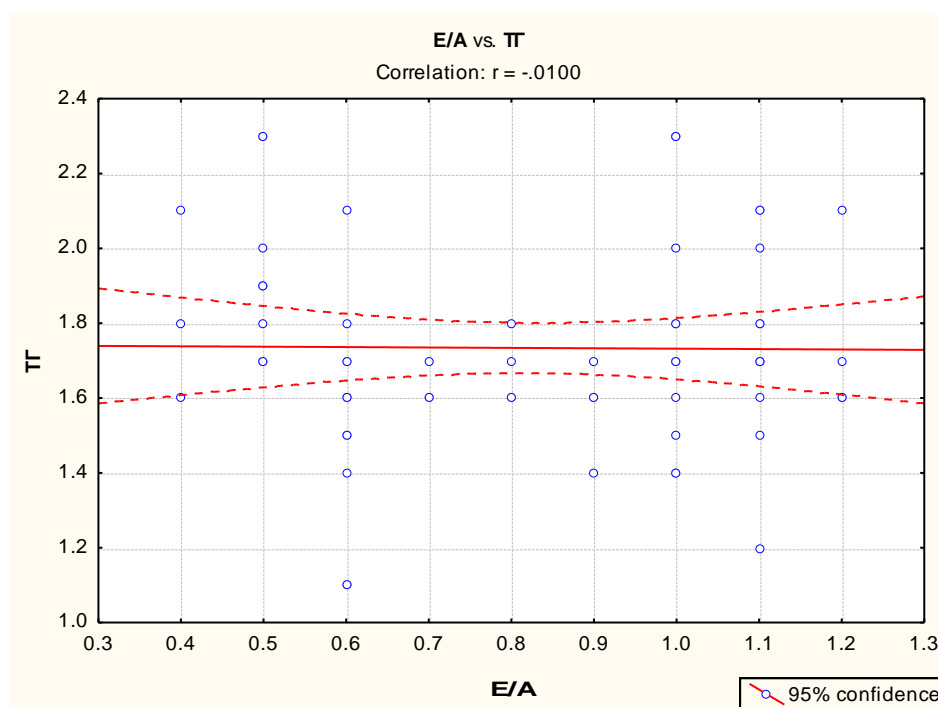
Ова се должи на фактот што најголем број од испитаниците и во двете групи, имаат ниво ХДЛ-ц во референтни граници.

**Графикон 45. Pearson Product Moment of Correlation на ТГ со Е/А**

**Целна група**

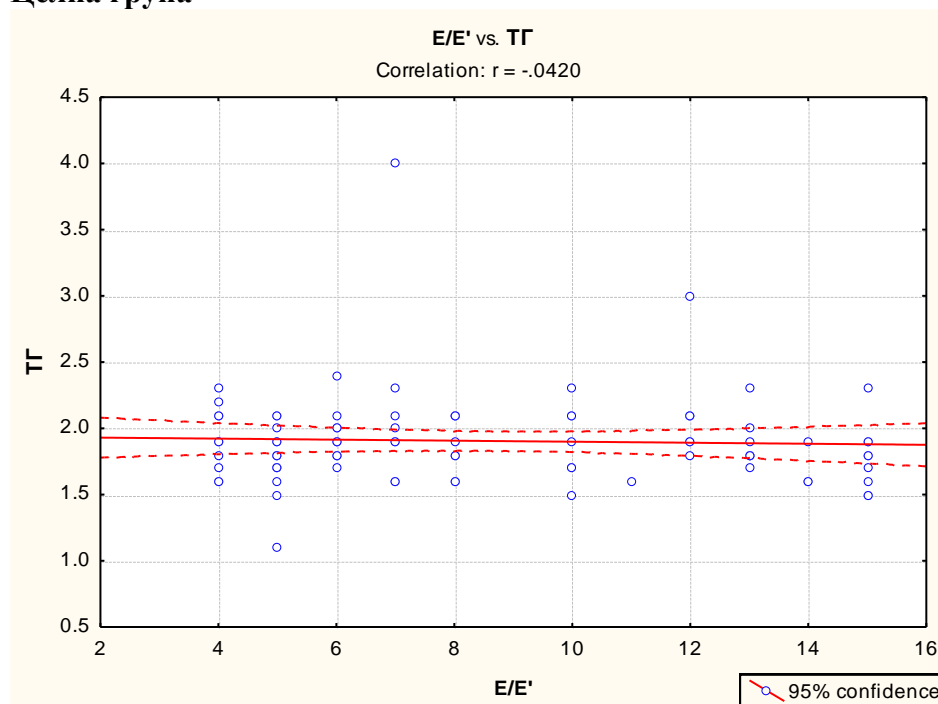


**Контролна група**

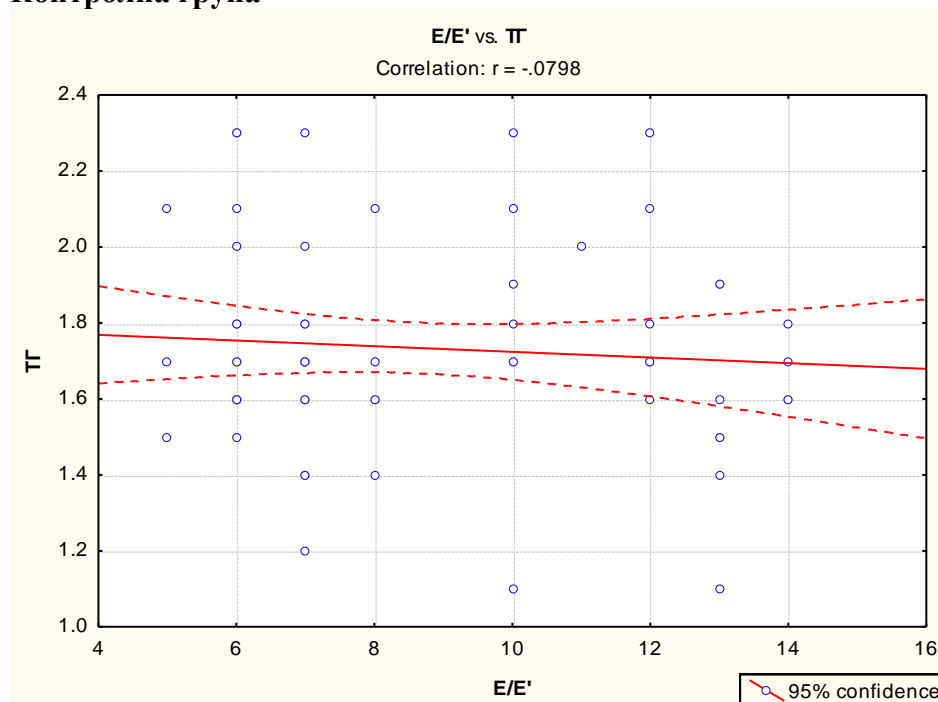


Графикон 46. Pearson Product Moment of Correlation на ТГ со Е/Е'

Целна група



Контролна група

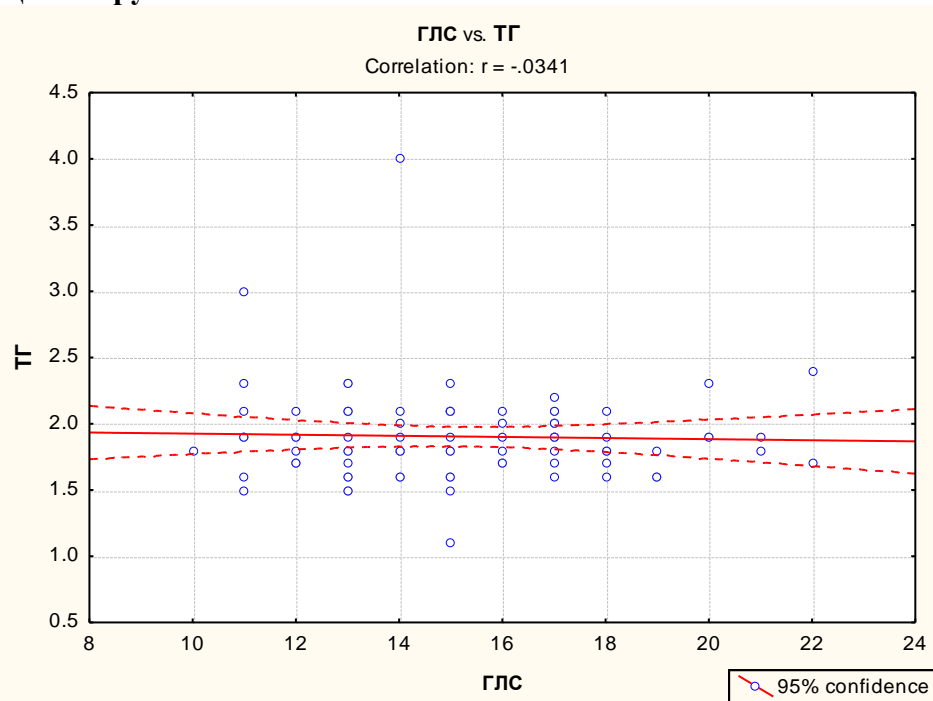


Графиконите 45 и 46 ја анализираат поврзаноста на ТГ со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите Е/А и Е/Е'. Pearson-овиот коефициент на корелација не потврди поврзаност на ТГ со дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА и ТДА. Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нивото на ТГ скоро е подеднакво и кај испитаниците со нормална и со абнормална дијастолна дисфункција.

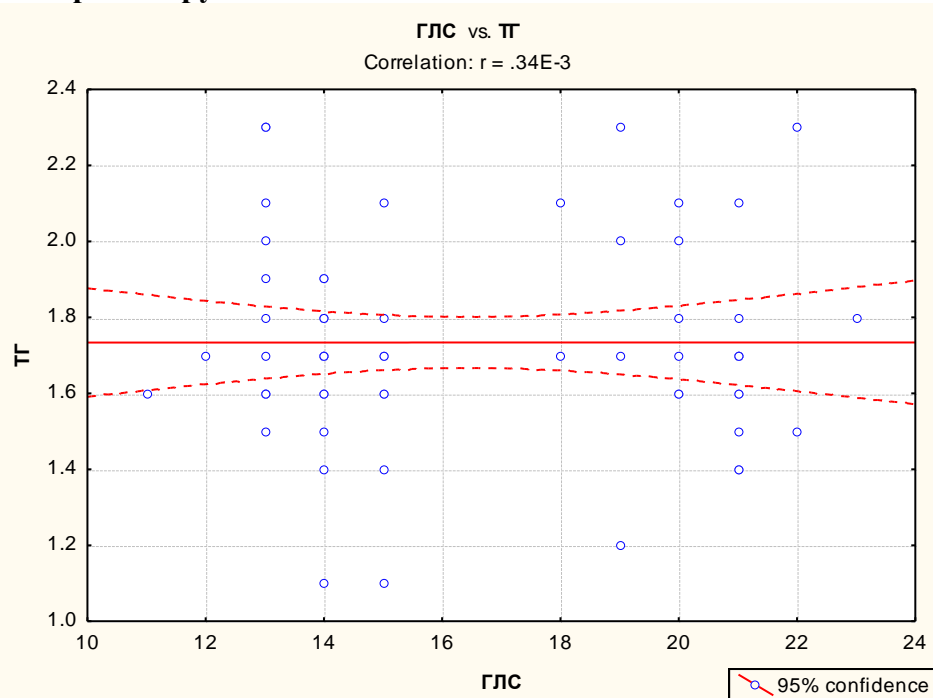
Ова се должи на фактот што најголем број од испитаниците и во двете групи, имаат ниво ТГ во референтни граници.

### Графикон 47. Pearson Product Moment of Correlation на ТГ со ГЛС

#### Целна група



#### Контролна група



Графиконот 47 ја анализира поврзаностана ТГ со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС. Pearson-овиот коефициент на корелација не потврди поврзаност на ТГ со ГЛС. Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека нивото на ТГ скоро е подеднакво и

кај испитаниците со нормална кинетика и кај тие со отстапки во лонгитудиналните движења на ЛК.

Ова се должи на фактот што најголем број од испитаниците и во двете групи, имаат ниво ТГ во референтни граници.

### Поврзаност на хиперлипидемијата со функцијата на левата комора

Од 34 испитаници со ДД во целната група, 26 (76%) дадоа податок за хиперлипидемија, додека 8 (24%) немаат податок за хиперлипидемија.

Во контролната група, од 17 испитаници со ДД, 12 (71%) имаат податок за хиперлипидемија и 5 (29%) без хиперлипидемија.

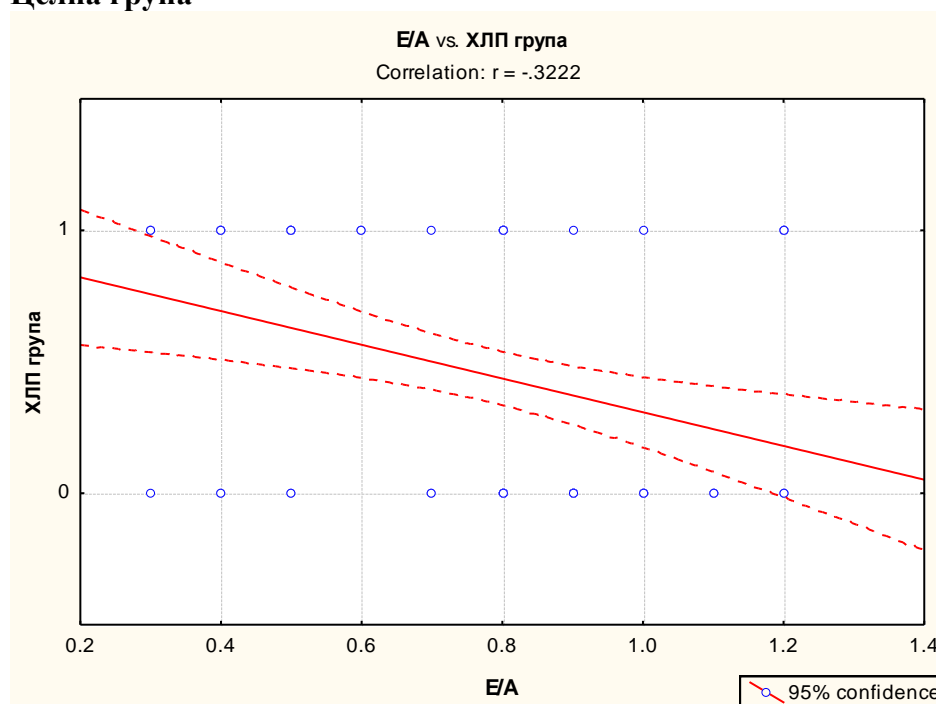
**Табела 27. Разлика во поврзаноста на хиперлипидемијата со појавата на дијастолната дисфункција, проценета со Пулсната Доплер Анализа и претставена со E/A соодносот, кај двете групи**

Хиперлипидемија	Wilcoxon Matched Pairs Test			
	Целна група		Контролна група	
	Z	p	Z	p
Хиперлипидемија	3.1	0.001	2.3	0.01

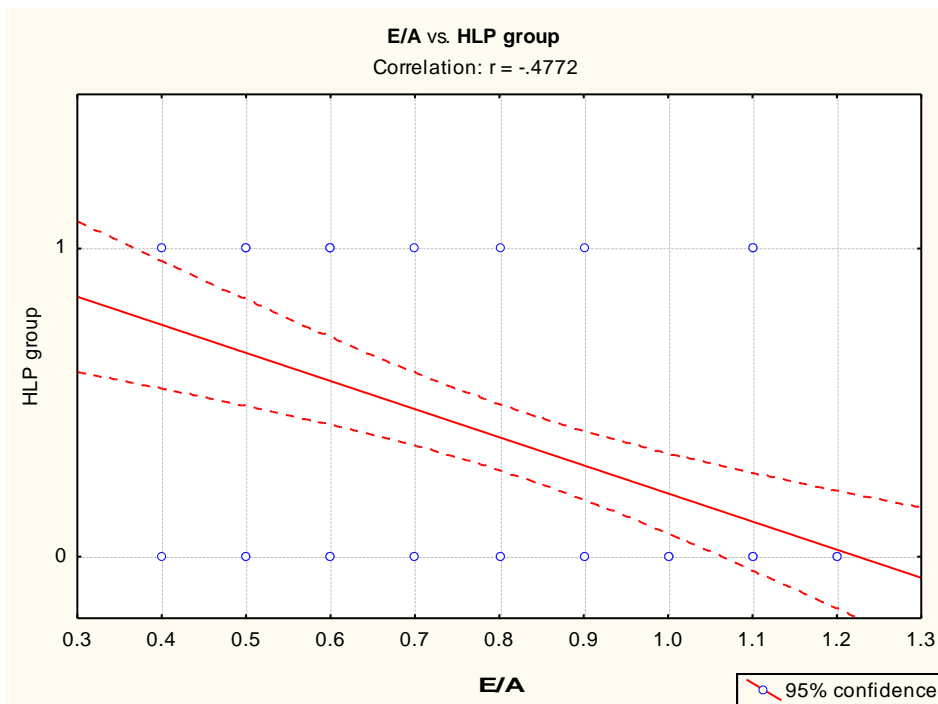
Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни потврди статистички значајна разлика во поврзаноста на хиперлипидемијата со дијастолната дисфункција, кај двете групи.

**Графикон 48. Pearson Product Moment of Correlation на хиперлипидемијата со E/A**

#### Целна група

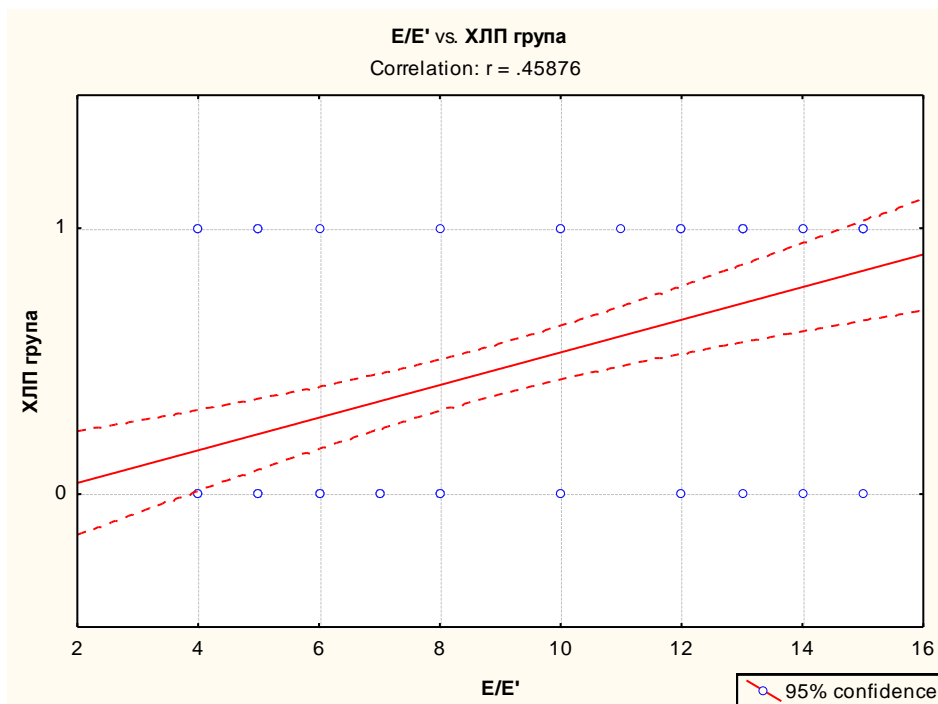


## Контролна група

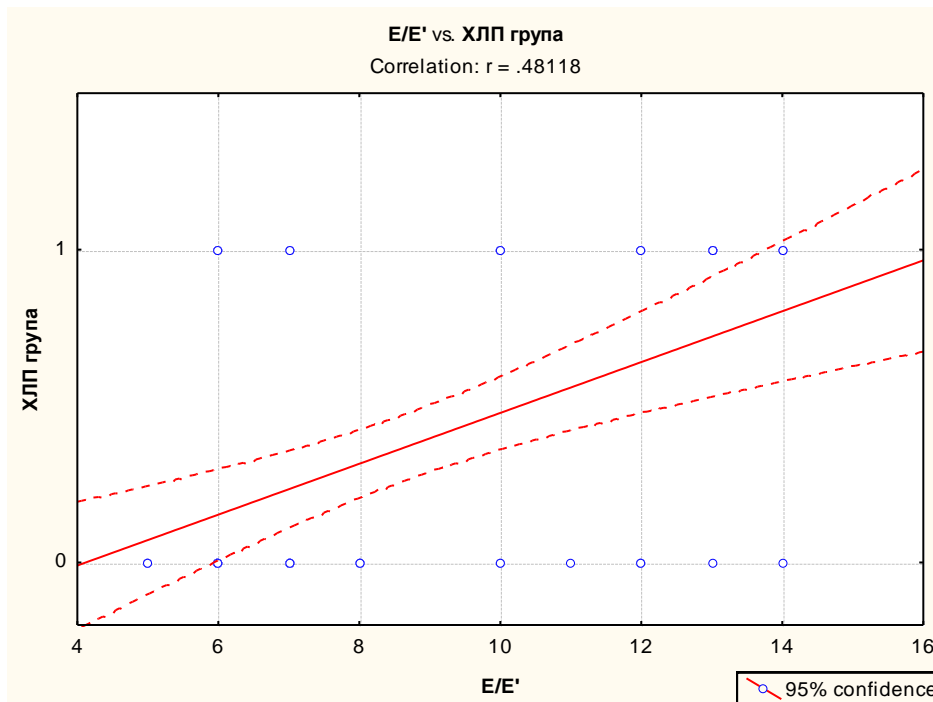


Графикон 49. Pearson Product Moment of Correlation на хиперлипидемијата со  $E/E'$

## Целна група



## Контролна група



Графиконите 48 и 49 ја анализираат поврзаноста на хиперлипидемијата со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

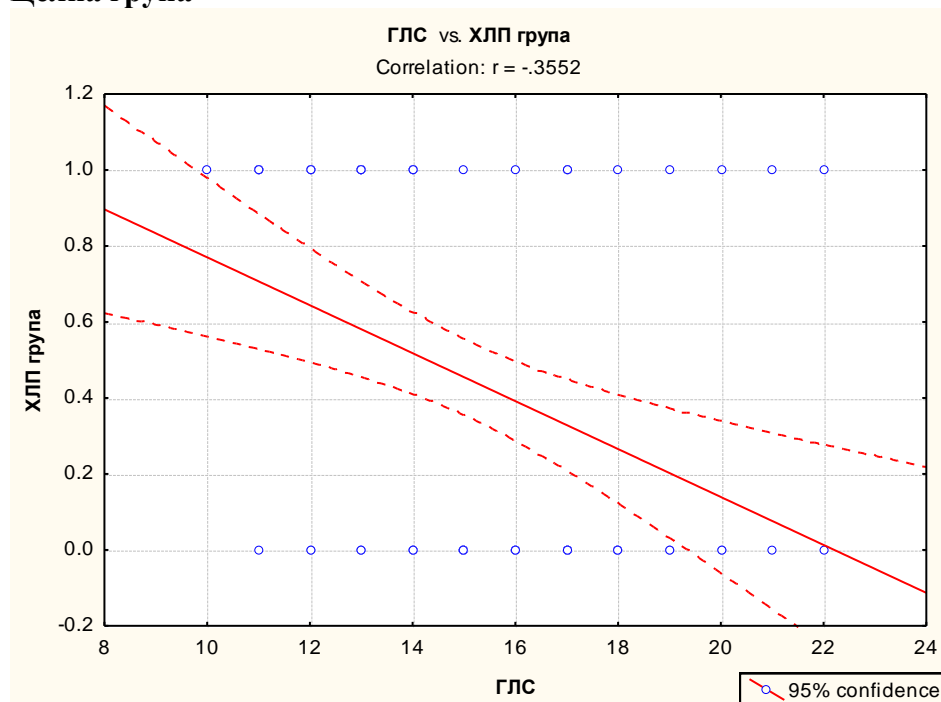
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на хиперлипидемијата и дијастолната функција проценета со ПДА кај двете групи ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.4$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  ( $r = 0.4$ ;  $r = 0.4$ ).

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека кај пациентите со хиперлипидемија се намалува  $E/A$ , т.е се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со хиперлипидемија кои имаат сочувана дијастолна функција.

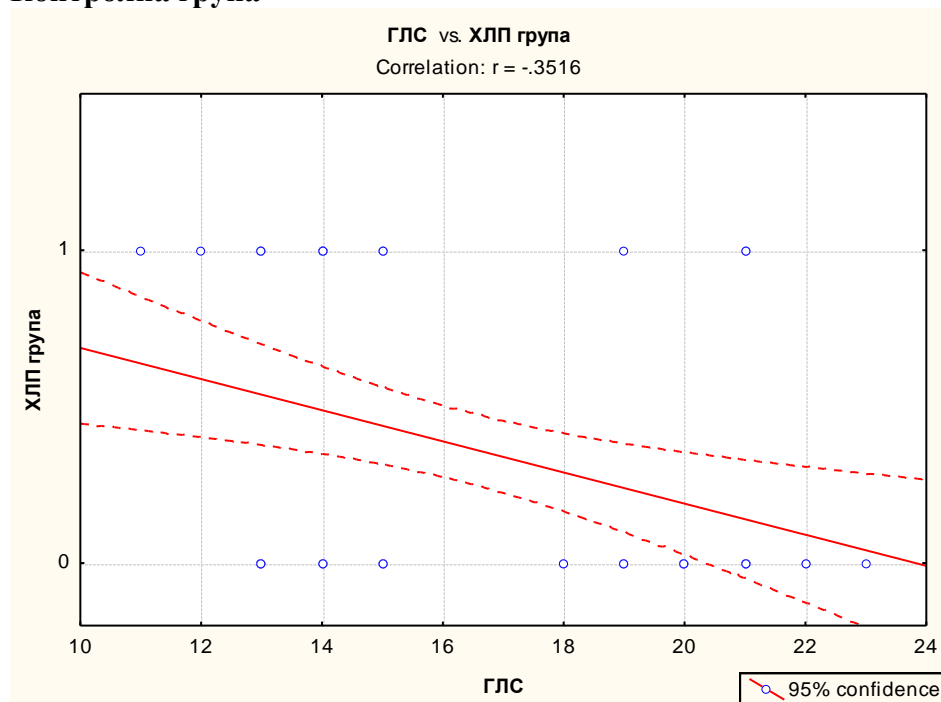
Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со хиперлипидемија се зголемува  $E/E'$  односно е показател на ДД.

## Графикон 50. Pearson Product Moment of Correlation на хиперлипидемија со ГЛС

### Целна група



### Контролна група



Графиконот 50 ја анализира поврзаноста на хиперлипидемијата со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС. Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на хиперлипидемијата со ГЛС ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.3$ ), кај двете групи.

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со хиперлипидемија, ГЛС има помала вредност.

## Поврзаност на маркерот на инфламација ЦРП со функцијата на левата комора

Од 34 испитаници со ДД во целната група, 25 (74%) имаат високо ЦРП. Во контролната група, од 17 испитаници со ДД, 11 (65%) имаат високо ЦРП.

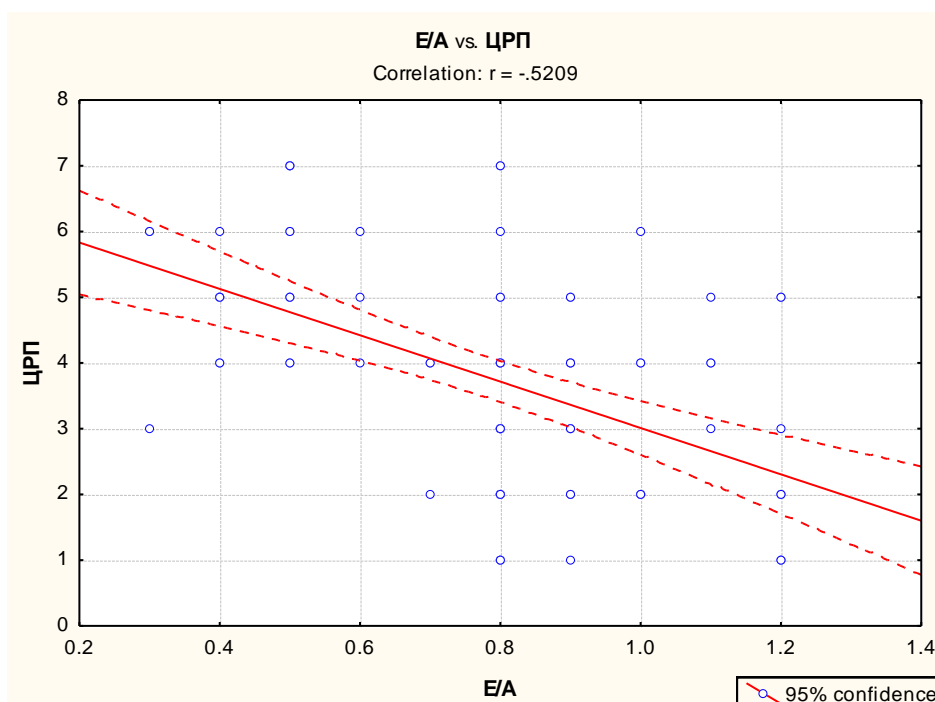
**Табела 28. Разлика во поврзаноста на оксидативниот стрес претставен преку ЦРП и појавата на дијастолната дисфункција, проценета со Пулсната Доплер Анализа и претставена со Е/А соодносот, кај двете групи**

Оксидативен стрес	Mann Whitney U Test			
	Целна група U	р	Контролна група U	р
ЦРП	2.0	<b>0.04</b>	1.9	<b>0.04</b>

Mann Whitney U Test-от ни потврди статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста на оксидативниот стрес со појавата дијастолната дисфункција, кај двете групи (U=2.1, p=0.01)

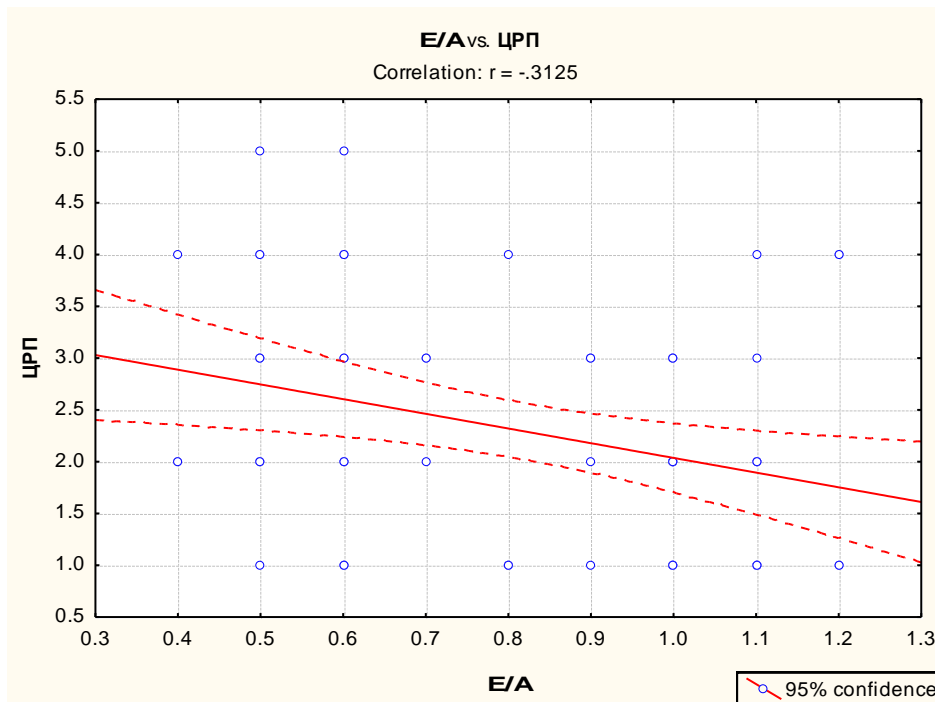
## Графикон 51. Pearson Product Moment of Correlation на ЦРП со Е/А

### Целна група



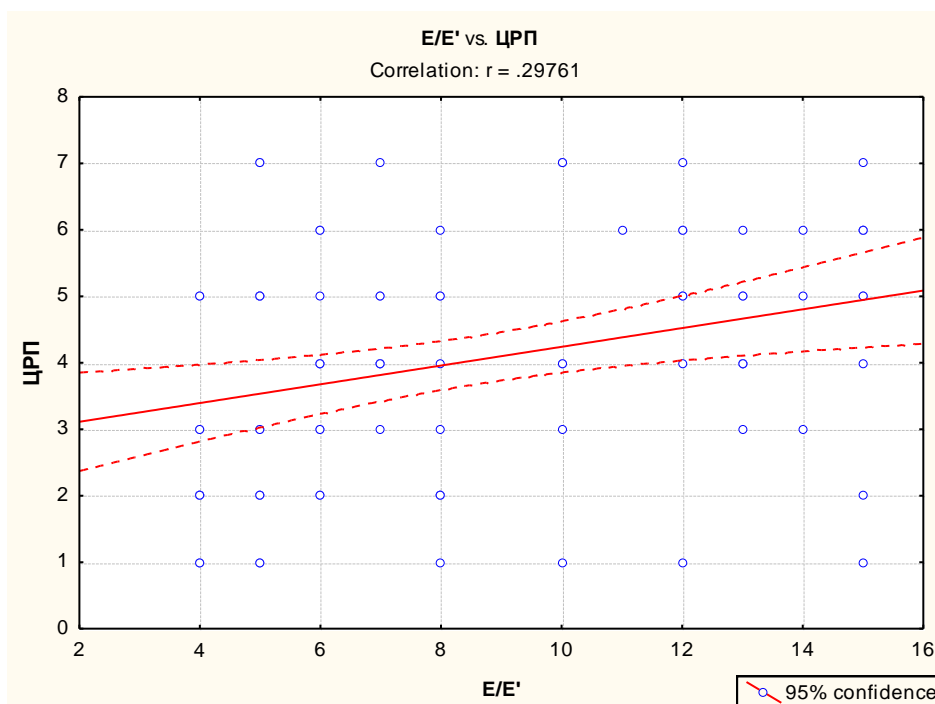


## Контролна група

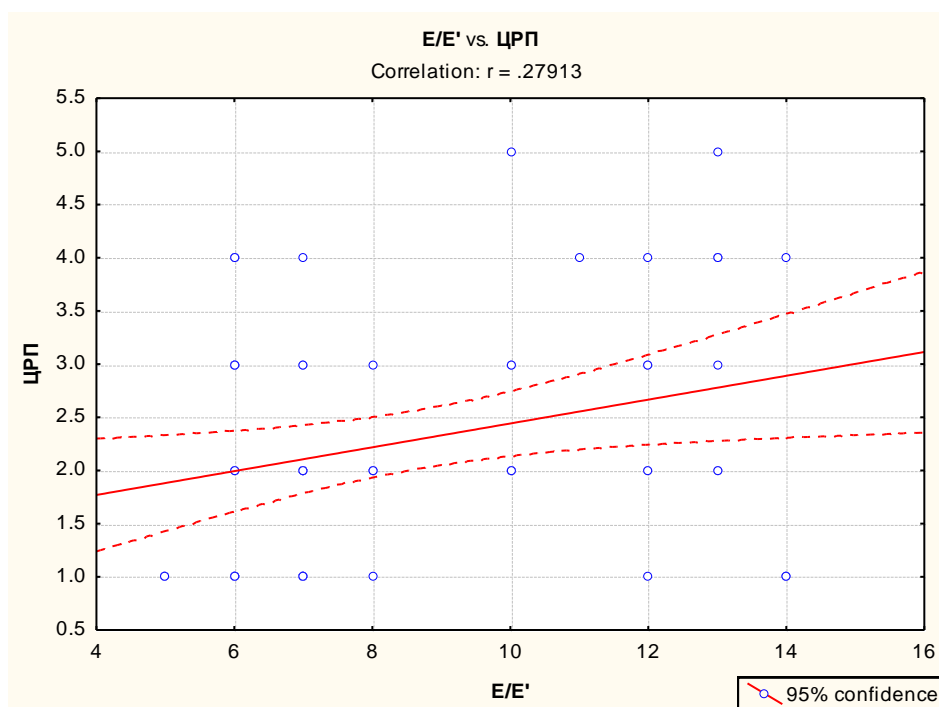


Графикон 52. Pearson Product Moment of Correlation на ЦРП со E/E'

## Целна група



## Контролна група



Графиконите 51 и 52 ја анализираат поврзаноста на ЦРП со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

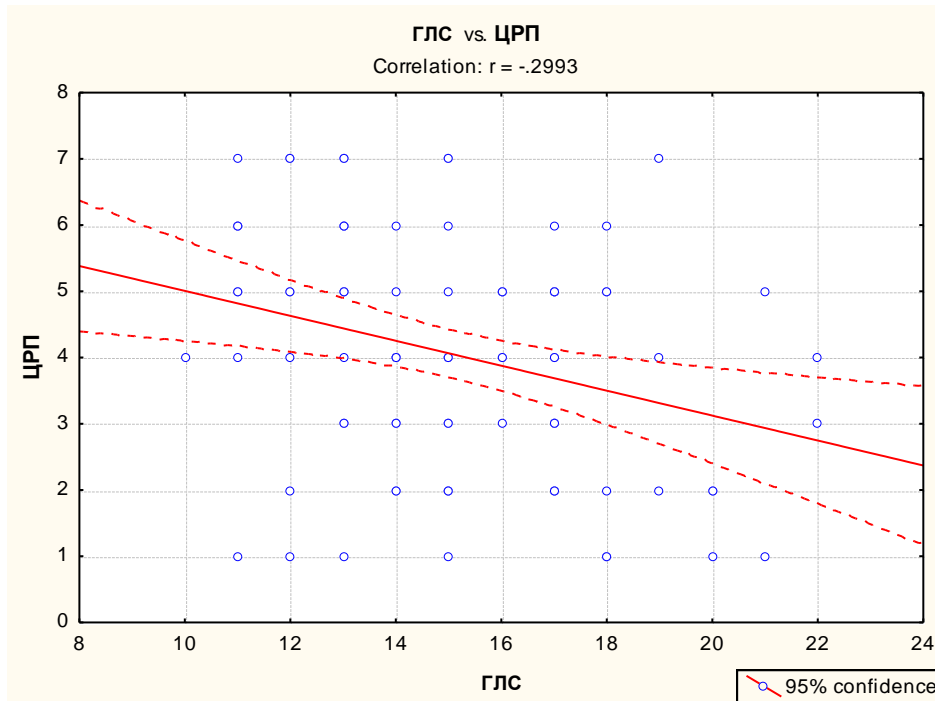
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ЦРП со дијастолната функција проценета со ПДА кај двете групи ( $r = -0.5$ ;  $r = -0.3$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.2$ ;  $r = 0.2$ ).

Од дијаграмите на дисперзија, се забележува дека кај пациентите со високо ЦРП се намалува  $E/A$ , т.е се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со хиперлипидемија кои имаат сочувана дијастолна функција.

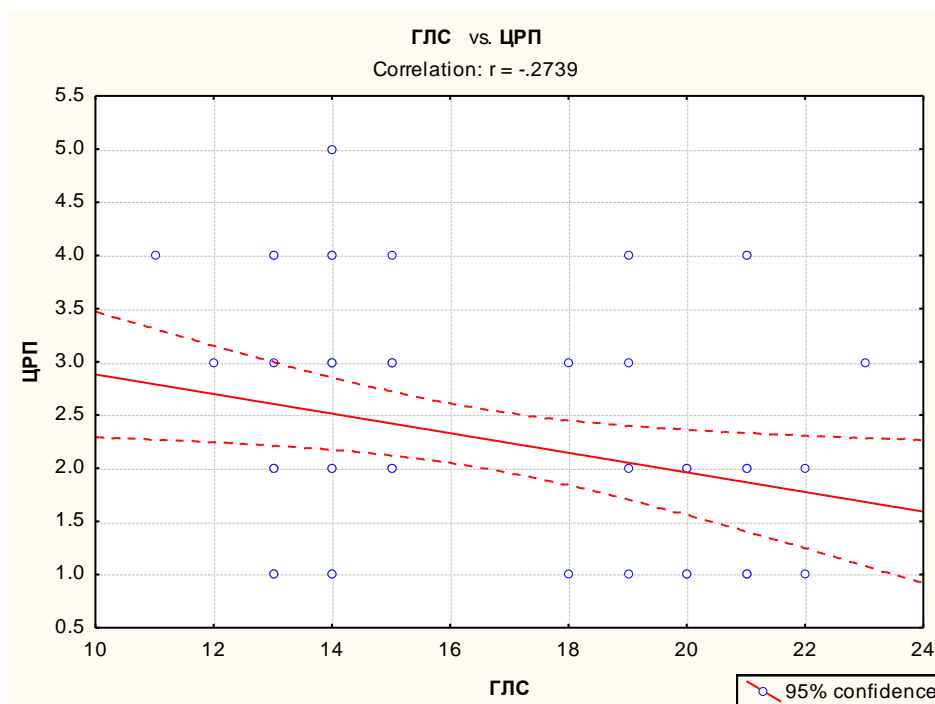
Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со високо ЦРП се зголемува  $E/E'$  односно е показател на ДД.

Графикон 53. Pearson Product Moment of Correlation на ЦРП со ГЛС

Целна група



Контролна група



Графиконот 53 ја анализира поврзаноста на ЦРП со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ЦРП со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК претставена преку ГЛС ( $r = -0.2$ ;  $r = -0.2$ ) и кај двете групи.

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со високо ЦРП, ГЛС има помала вредност.

### **Поврзаност на масата на левата комора со функцијата на левата комора**

Од 34 испитаници со ДД во целната група, 28 (82%) имаат поголема ЛМК и висок ЛКМИ. Во контролната група, од 17 испитаници со ДД, 9 (53%) имаат поголема ЛКМ и висок ЛКМИ.

Од 34 испитаници со ДД во целната група, концентричната хипертрофија на ЛК е застапена кај 23 пациенти (68%), наспроти 4 (24%) од 17 пациенти со ДД, кај контролната група.

**Табела 29. Разлика во поврзаноста на масата на левата комора, индексот на маса на ЛК и хипертрофијата на ЛК со појавата на дијастолната дисфункција, проценета со Пулсната Доплер Анализа и претставена со Е/А соодносот, кај двете групи**

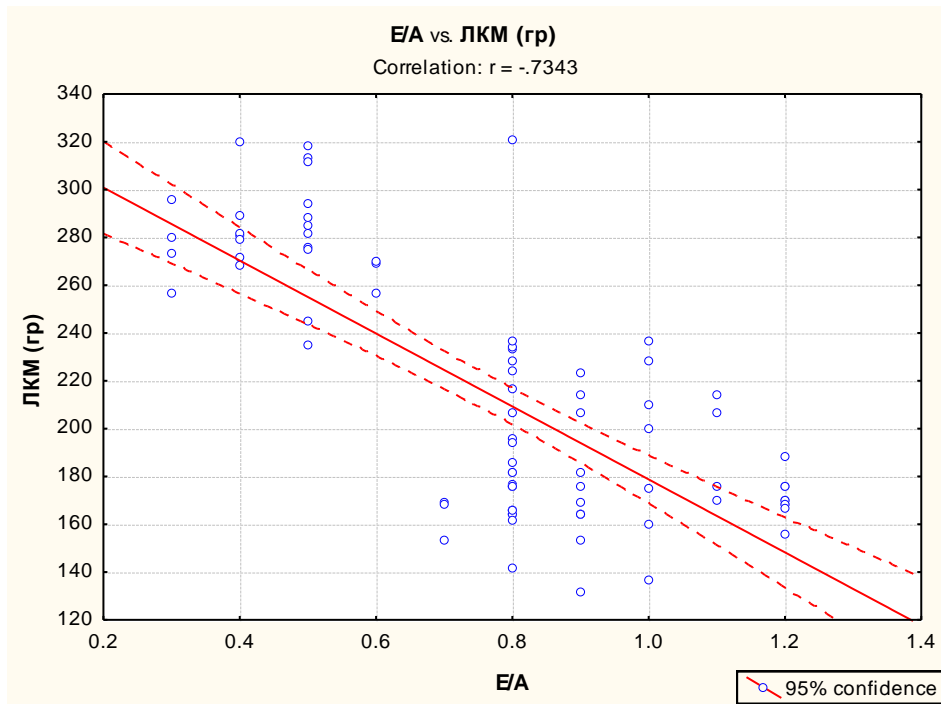
Маса на левата комора	Mann Whitney U Test			
	Целна група		Контролна група	
	U	p	U	P
ЛКМ	1.9	<b>0.04</b>	2.1	<b>0.03</b>
ЛКМИ	1.9	<b>0.04</b>	2.1	<b>0.03</b>
ЛКХ	2.1	<b>0.03</b>	2.2	<b>0.02</b>

ЛКМ-маса на левата комора, ЛКМИ-индекс на маса на левата комора, ЛКХ-хипертрофија на левата комора

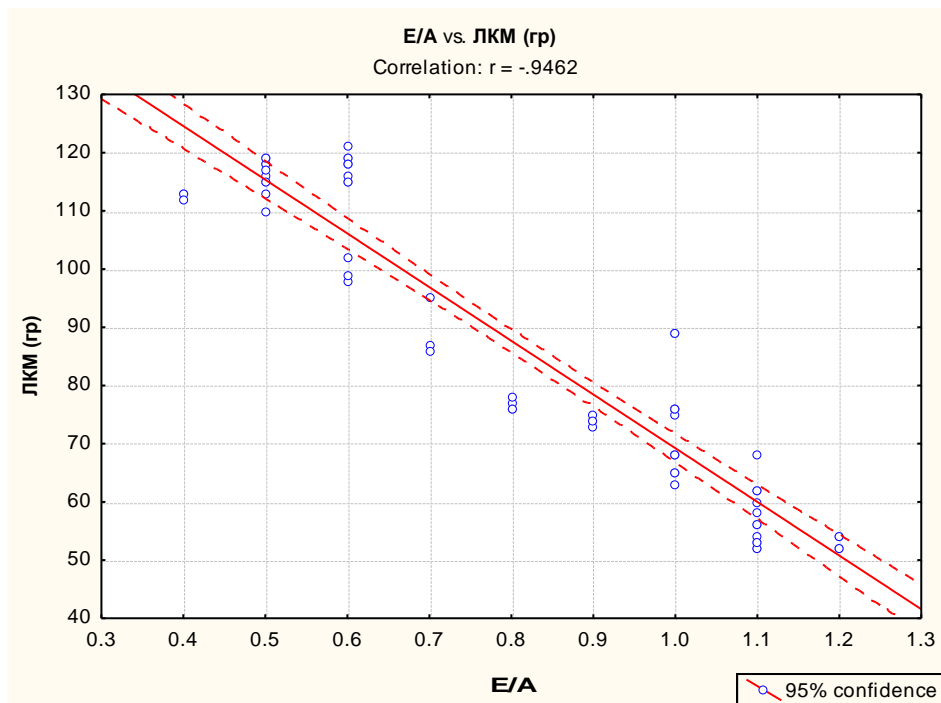
Mann Whitney U Test-от ни потврди статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста на масата на левата комора, индексот на маса на ЛК и хипертрофијата на ЛК со појавата на дијастолната дисфункција кај двете групи.

## Графикон 54. Pearson Product Moment of Correlation на ЛКМ со Е/А

### Целна група

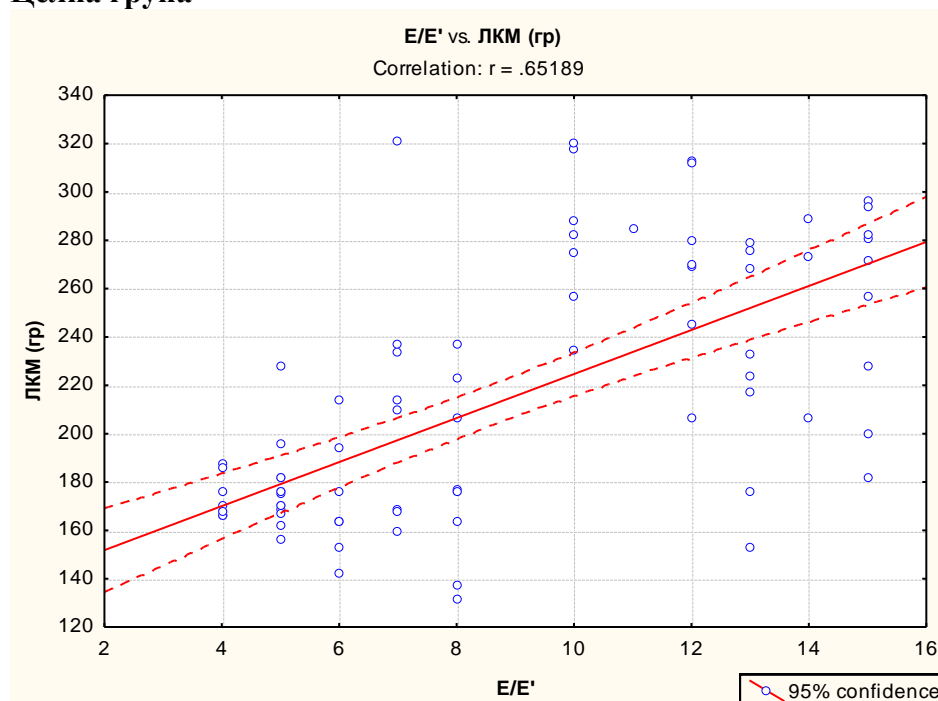


### Контролна група

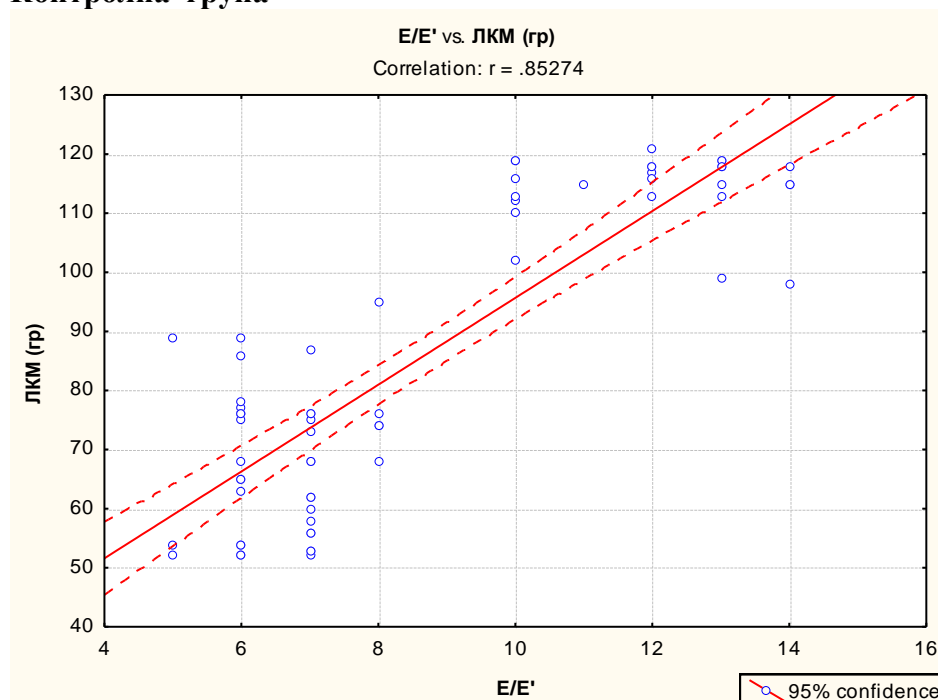


## Графикон 55. Pearson Product Moment of Correlation на ЛКМ со $E/E'$

### Целна група



### Контролна група



Графиконите 54 и 55 ја анализираат поврзаноста на масата на ЛК (ЛКМ) со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

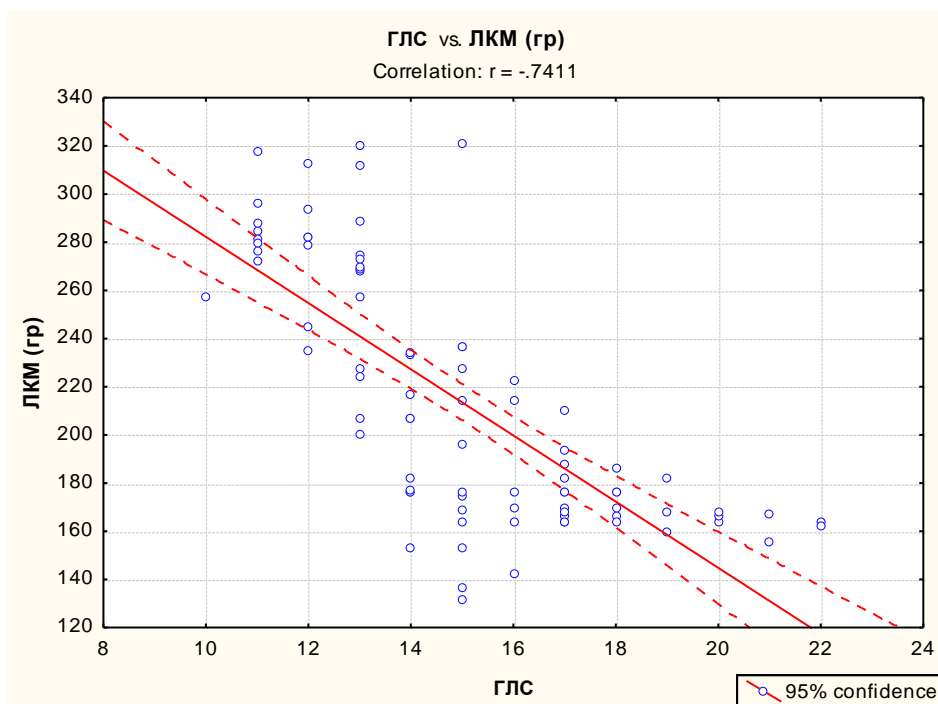
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ЛКМ со дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА ( $r = -0.7$ ;  $r = -0.9$ ) и силна позитивна корелација проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.6$ ;  $r = 0.8$ ).

Од дијаграмите на растурање, се забележува дека кај пациентите со поголема ЛКМ се намалува Е/А соодносот, т.е се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со поголема ЛКМ кои имаат сочувана дијастолна функција.

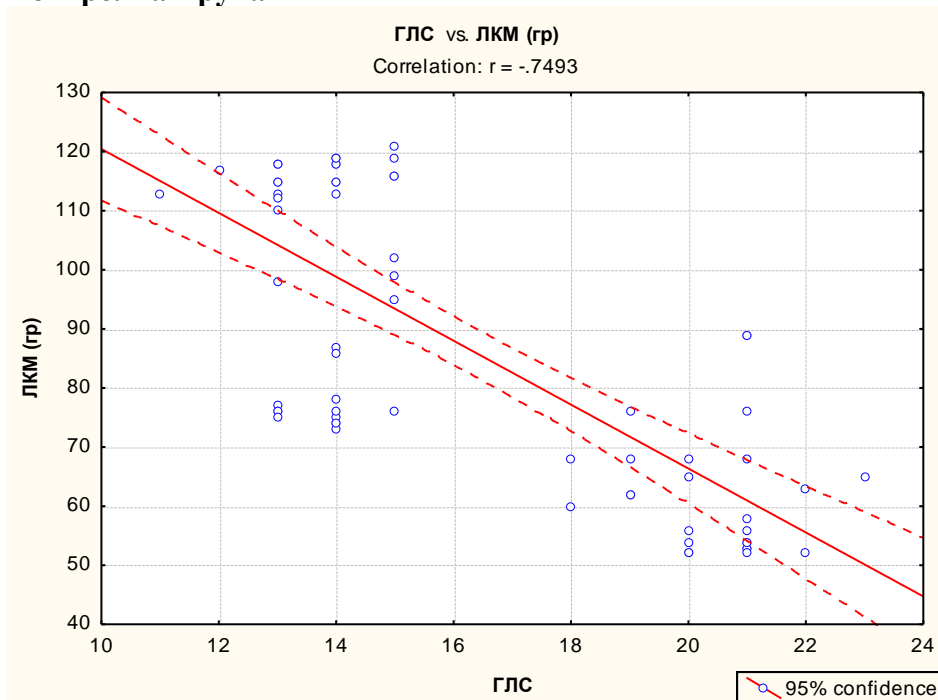
Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со поголема ЛКМ се зголемува Е/Е' односно е показател на ДД.

### Графикон 56. Pearson Product Moment of Correlation на ЛКМ со ГЛС

#### Целна група



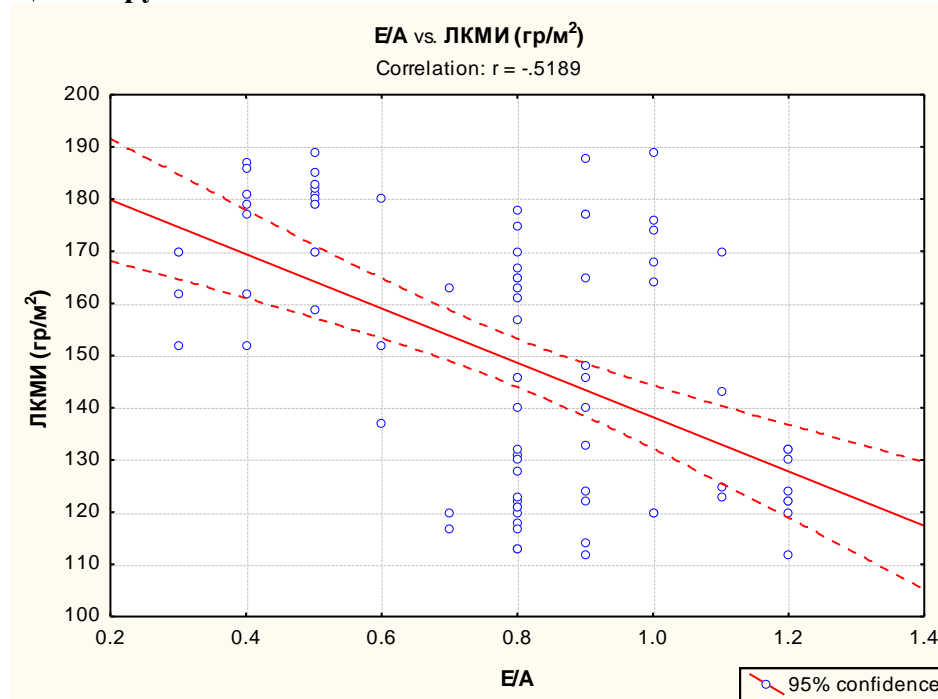
#### Контролна група



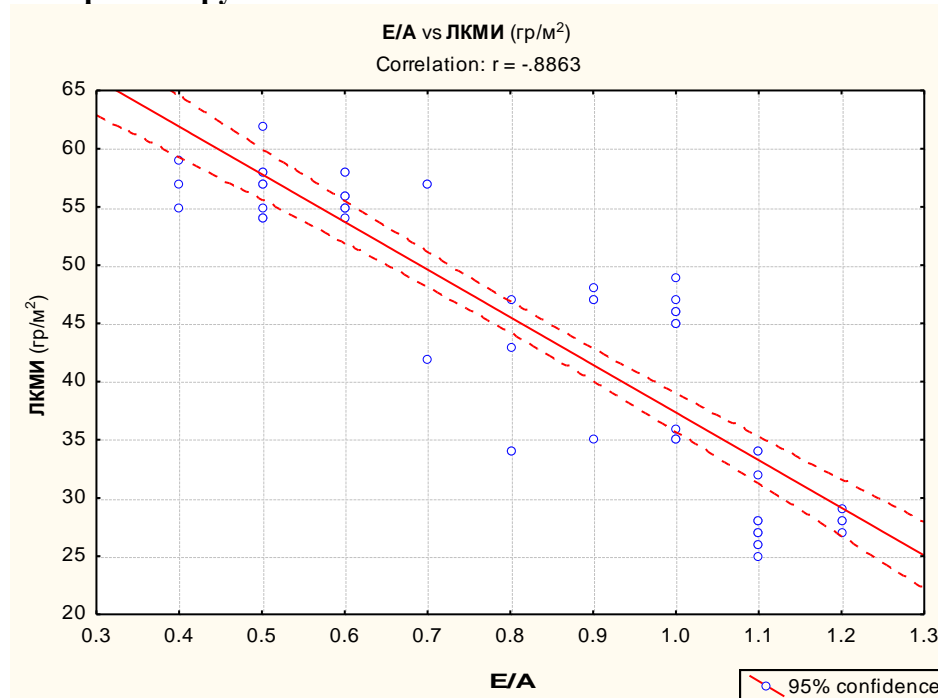
Графиконот 56 ја анализира поврзаноста на масата на ЛК (ЛКМ) со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС. Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ЛКМ со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК претставена преку ГЛС кај двете групи ( $r = -0.7$ ;  $r = -0.7$ ). Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со поголема ЛКМ, ГЛС има помала вредност.

### Графикон 57. Pearson Product Moment of Correlation на ЛКМИ со Е/А

#### Целна група



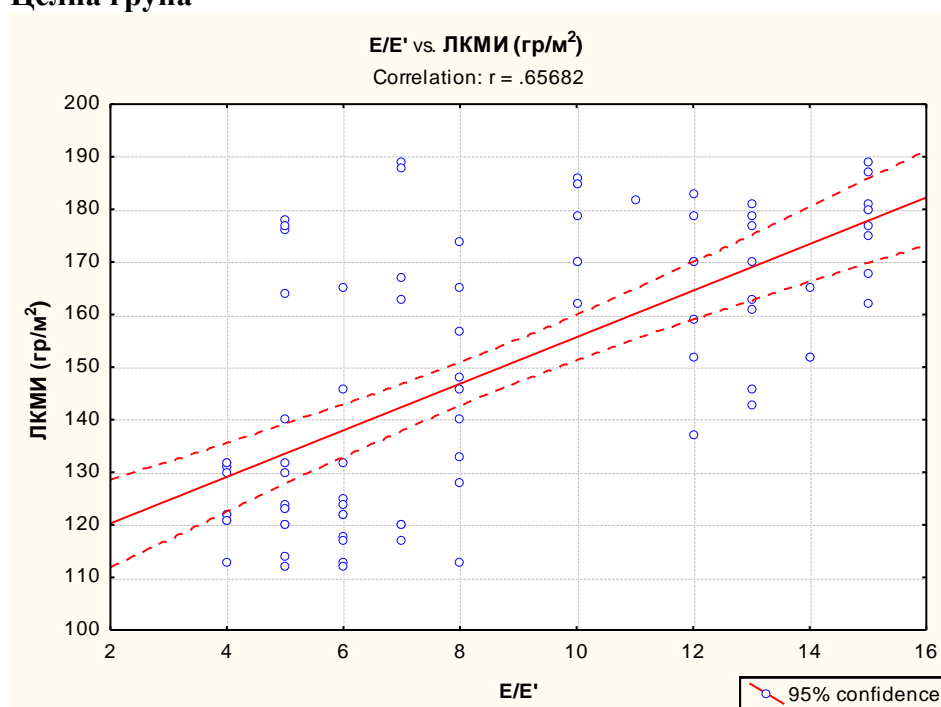
#### Контролна група



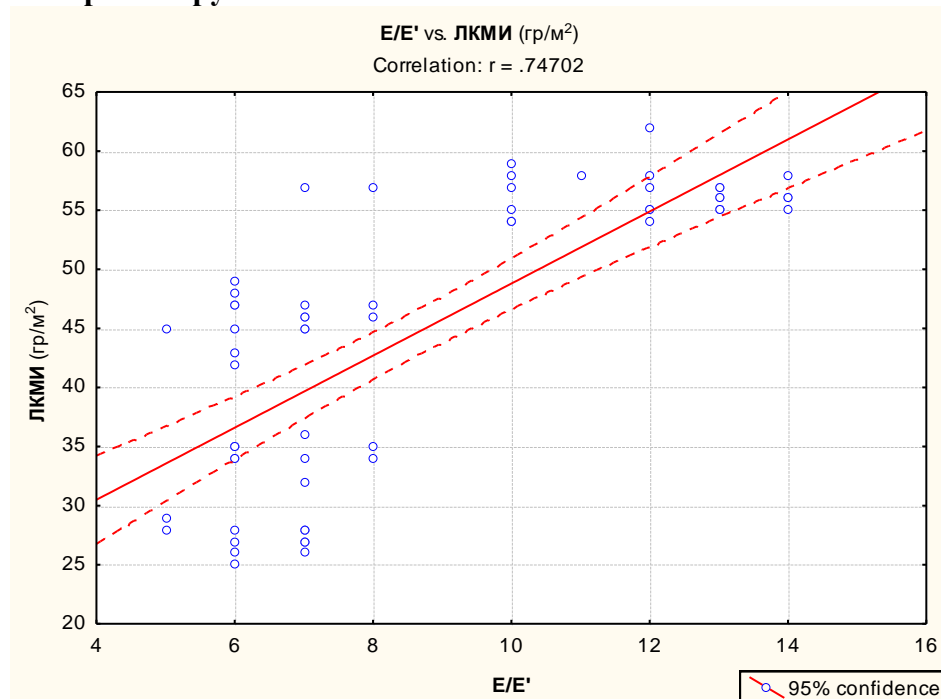


## Графикон 58. Pearson Product Moment of Correlation на ЛКМИ со $E/E'$

### Целна група



### Контролна група



Графиконите 57 и 58 ја анализираат поврзаноста на индексот на маса на ЛК (ЛКМИ) со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

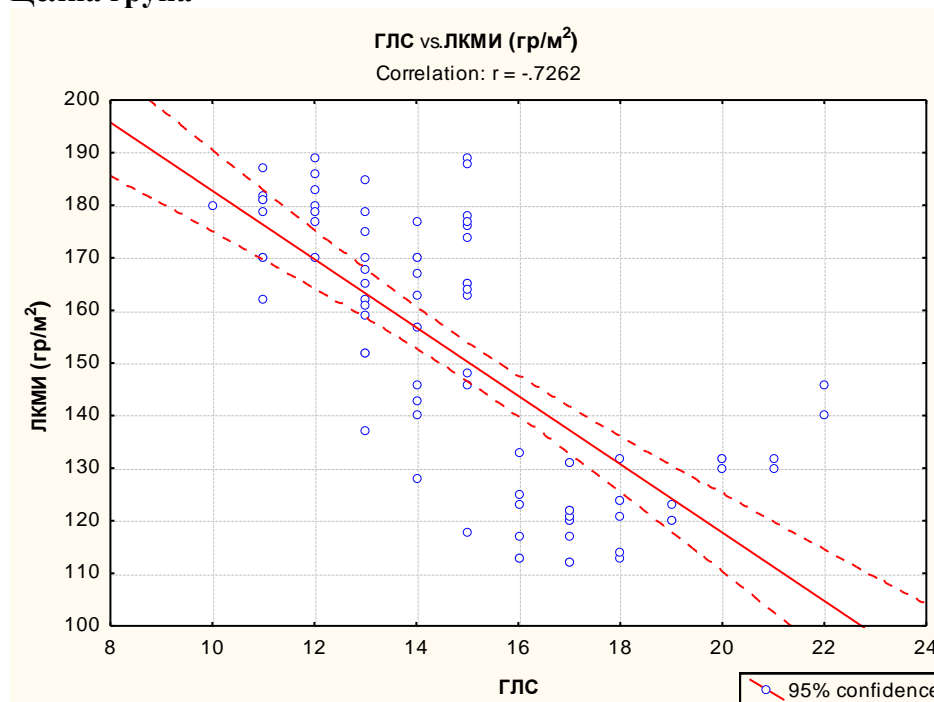
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ЛКМИ со дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА ( $r = -0.5$ ;  $r = -0.8$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.6$ ;  $r = 0.7$ )

Од дијаграмите на растурање, се забележува дека кај пациентите со поголем ЛКМИ се намалува Е/А соодносот, т.е се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со поголем ЛКМИ кои имаат сочувана дијастолна функција.

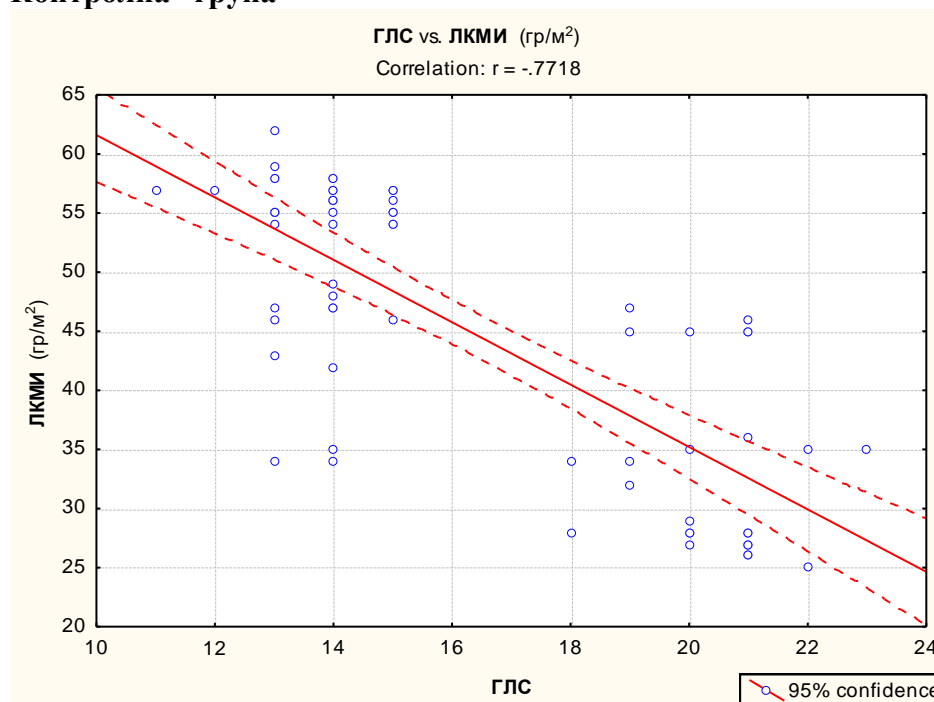
Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со поголем ЛКМИ се зголемува Е/Е' односно е показател на ДД.

**Графикон 59. Pearson Product Moment of Correlation на ЛКМИ со ГЛС**

**Целна група**



**Контролна група**



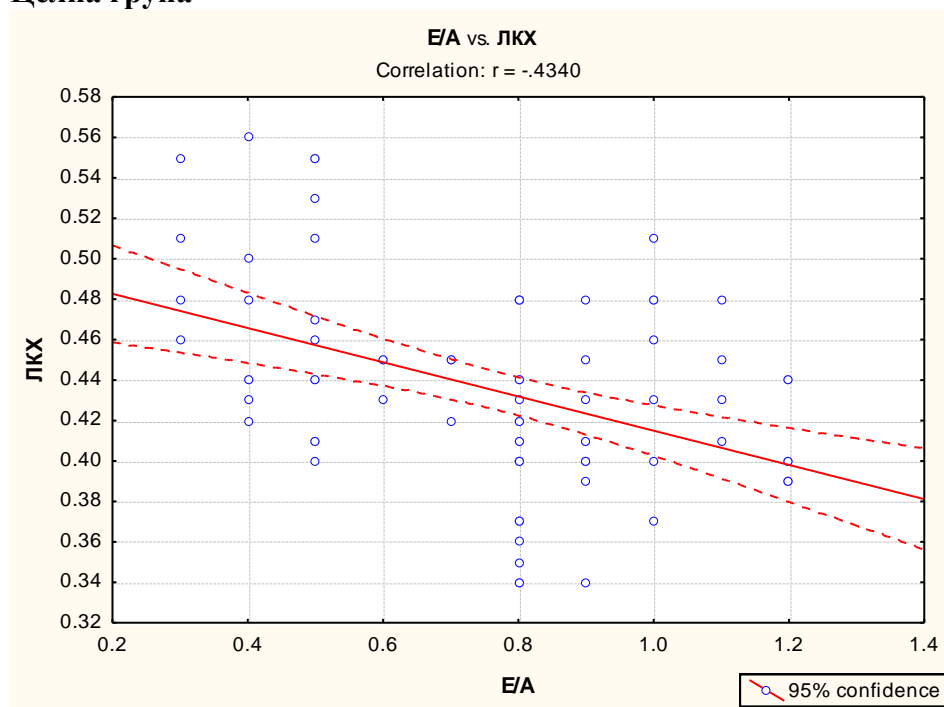
Графиконот 59 ја анализира поврзаноста на индексот на маса на ЛК (ЛКМИ) со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и

претставена преку ГЛС. Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ЛКМИ со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК претставена преку ГЛС, кај двете групи, ( $r = -0.5$ ;  $r = -0.8$ ).

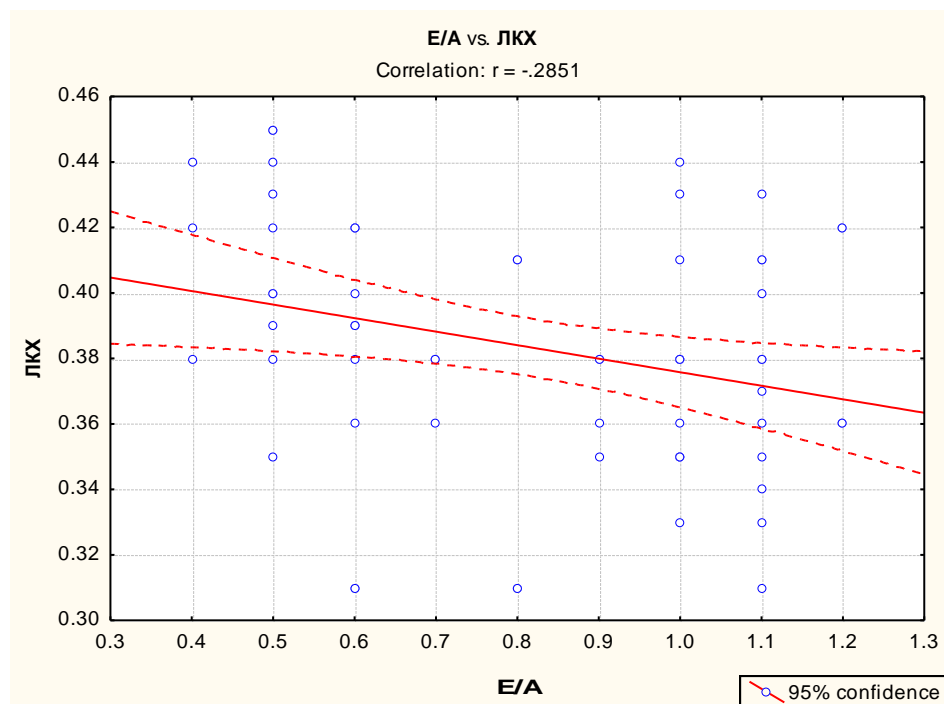
Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со поголем ЛКМИ, ГЛС има помала вредност.

### Графикон 60. Pearson Product Moment of Correlation на ЛКХ со Е/А

#### Целна група

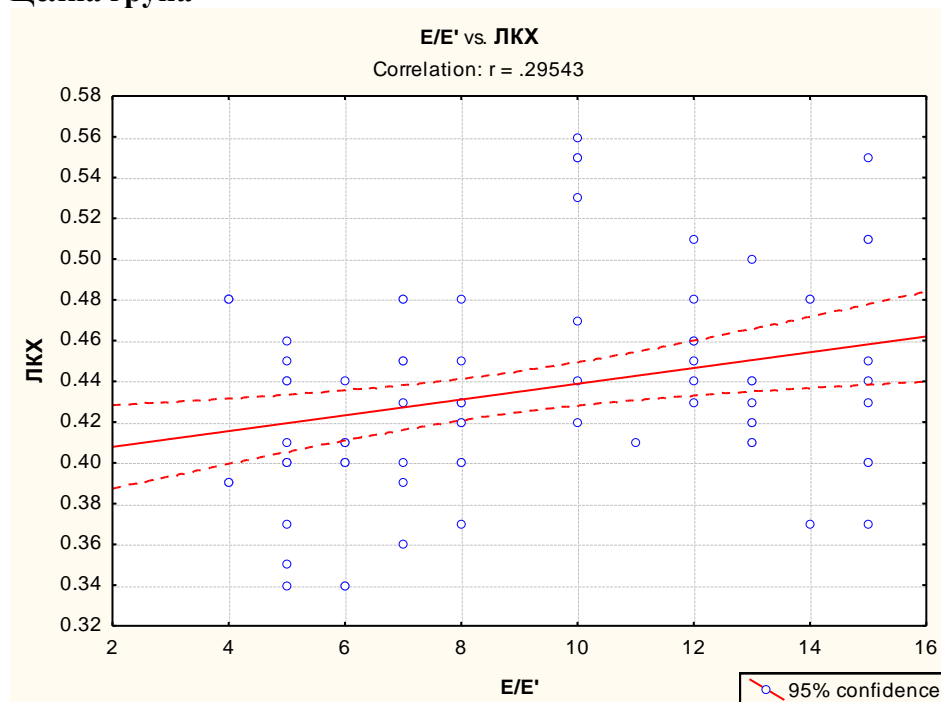


#### Контролна група

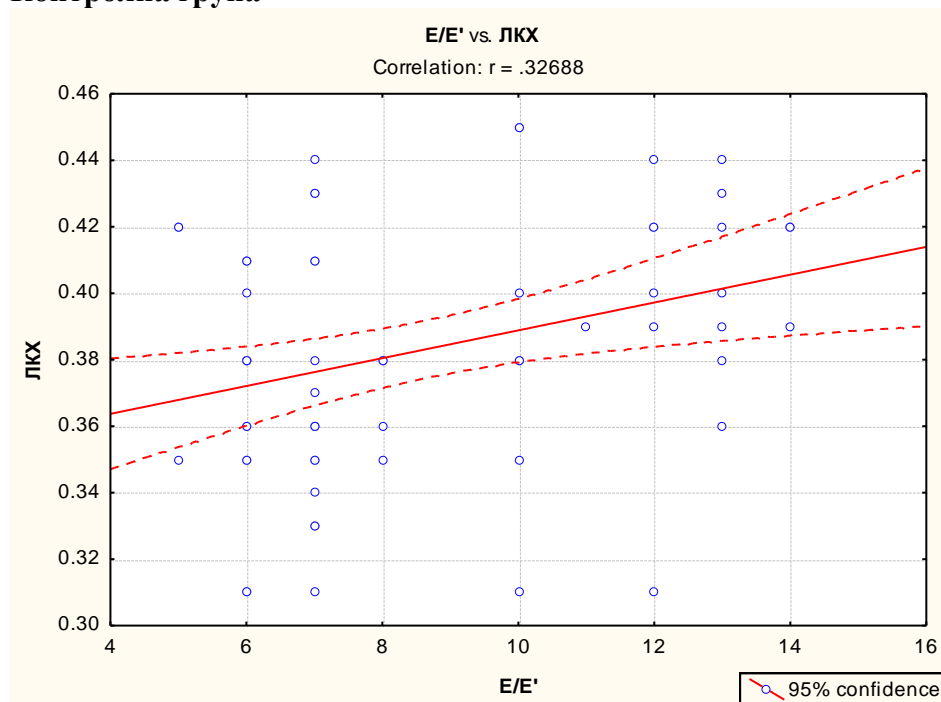


**Графикон 61. Pearson Product Moment of Correlation на ЛКХ со  $E/E'$**

**Целна група**



**Контролна група**



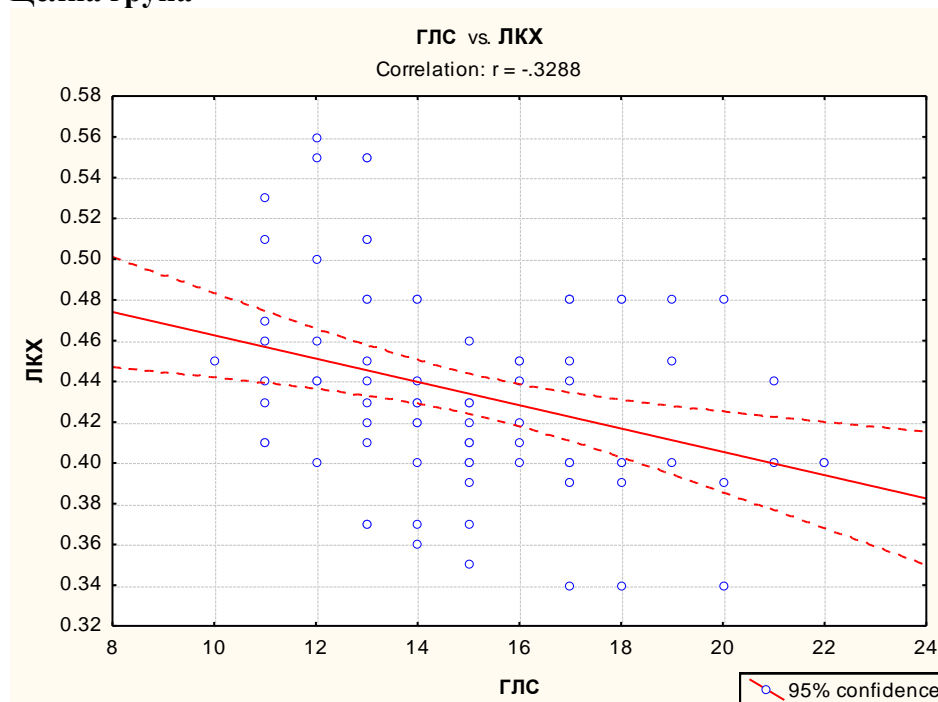
Графиконите 60 и 61 ја анализираат поврзаноста на хипертрофијата на ЛК (ЛКХ) со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ . Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ЛКХ со дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА ( $r = -0.4$ ;  $r = -0.2$ ) како и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.2$ ;  $r = 0.3$ ).

Од дијаграмите на растурање, се забележува дека кај пациентите со ЛКХ се намалува Е/А соодносот, т.е се јавува дијастолна дисфункција. Помал е бројот на испитаници со ЛКХ кои имаат сочувана дијастолна функција.

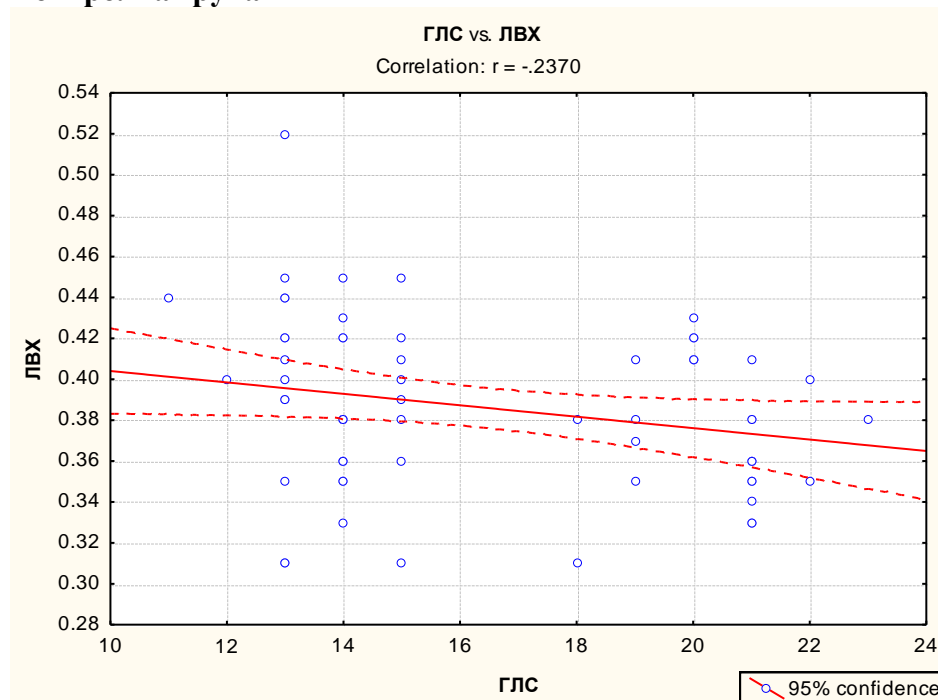
Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите со хипертрофија на ЛК се зголемува  $E/E'$  односно е показател на ДД.

## Графикон 62. Pearson Product Moment of Correlation на ЛКХ со ГЛС

### Целна група



### Контролна група



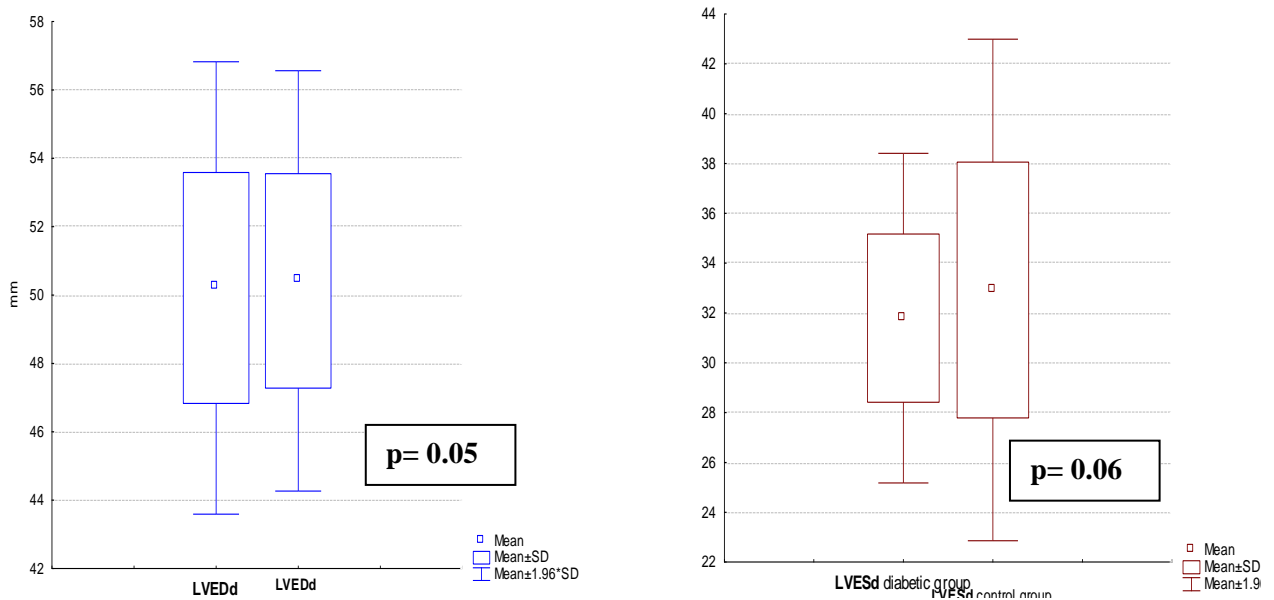
Графиконот 62 ја анализира поврзаноста на хипертрофијата на ЛК (ЛКХ) со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на ЛКХ со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК претставена преку ГЛС, кај двете групи ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.2$ ).

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците со хипертрофија на ЛК, ГЛС има помала вредност.

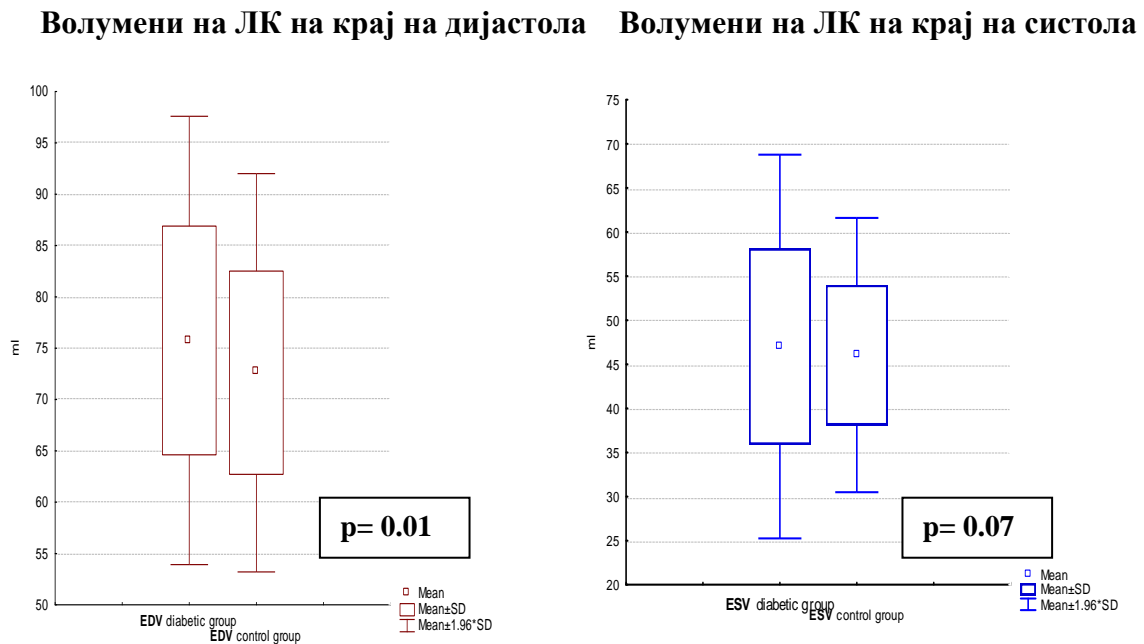
### Графикон 63. Разлика во димензиите на ЛК на крај на дијастола и систола, меѓу двете групи

Димензии на ЛК на крај на дијастола    Димензии на ЛК на крај на дијастола



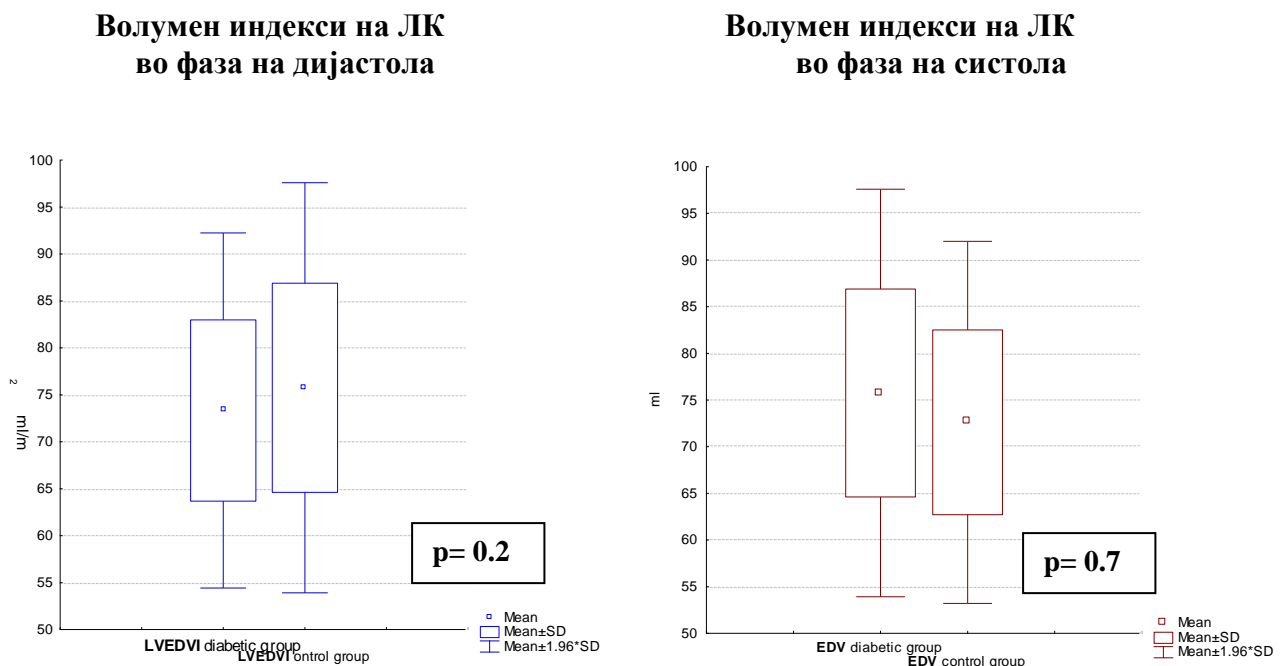
Mann-Whitney U test-от не покажа сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на димензиите на ЛК на крајот на дијастола ( $U = 1.9$ ,  $p = 0.05$ ) и систола ( $U = 1.8$ ,  $p = 0.06$ ).

**Графикон 64. Разлика во волумените на ЛК на крај на дијастола и систола, меѓу двете групи**



Разликата во крајно-дијастолните волумени на ЛК помеѓу двете групи, тестирана со Mann-Whitney U test-от покажа статистичка значајност ( $U=2.3$ ,  $p=0.01$ ) што не е случај во однос на крајно-сistolните волумени, меѓу двете групи ( $U=1.7$ ,  $p=0.07$ ).

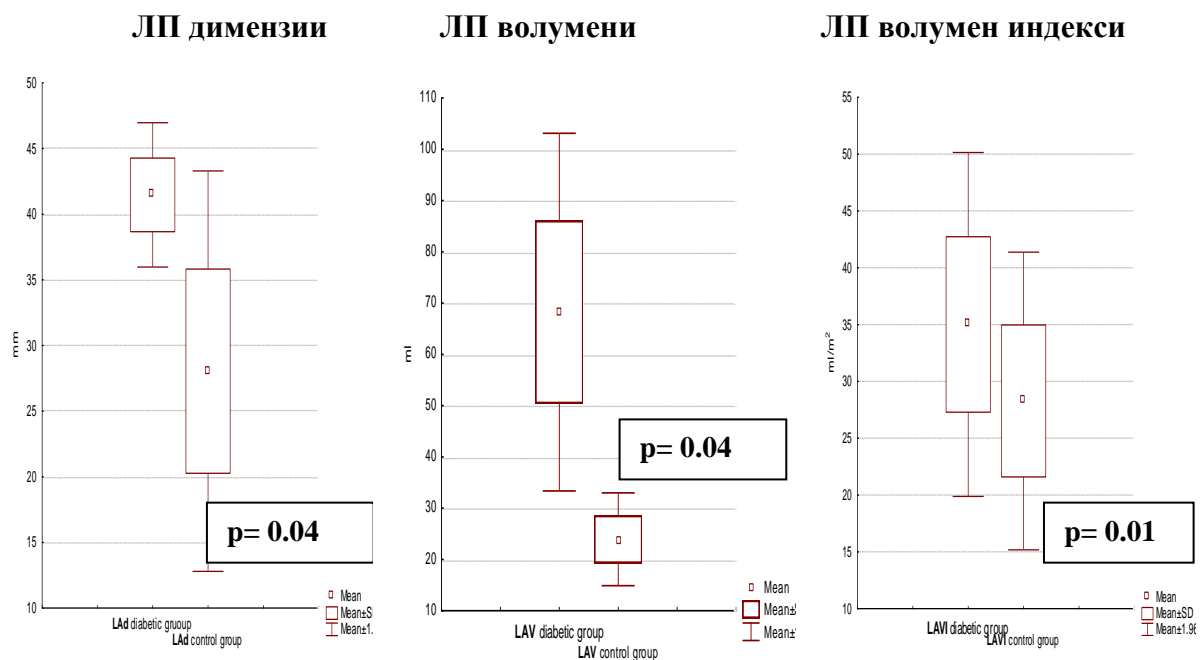
**Графикон 65. Разлика во волумен индексите на ЛК, во фаза на дијастола и систола, меѓу двете групи**



Mann-Whitney U test-от не покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во поглед на крајно-дијастолниот волумен индекс на ЛК ( $U=2.3$ ,  $p=0.2$ ) и крајно-систолен индекс ( $U=1.7$ ,  $p=0.07$ ).

### Графикон 66. Разлика во димензиите и волумените на левата преткомора, меѓу двете групи

Од 34 испитаници со ДД во целната група, ЛАВИ $>34$  ml/min е застапена кај 24 пациенти (71%), наспроти 8 (47%) од 17 пациенти со ДД, кај контролната група.



Mann-Whitney U test-от ни покажа статистички значајни разлики во димензиите на ЛП ( $U=2.5$ ,  $p=0.04$ ), волуменот на ЛП ( $U=2.1$ ,  $p=0.04$ ) и волумен индекс на ЛП ( $U=2.0$ ,  $p=0.01$ ).



## Поврзаност на терапијата со статини со функцијата на левата комора

Во нашата студија бележевме добра регулација на липидите, која се должи на фактот што 58 (81%) пациенти од групата со дијабетес и 44 (68%) испитаници од контролната група, беа поставени на терапија со статин.

Од 72 пациенти во целната група, 58 (81%) пациенти беа поставени на статини и кај 15 (26%) е нотирана ДД. Од 14 (19%) пациенти кои не беа на статинска терапија, 9 (64%) имаа ДД.

Од 65 пациенти во контролната група, 44 (68%) пациенти беа поставени на статини и кај 5 (11%) е нотирана ДД. Од 21 (33%) пациенти кои не беа на статинска терапија, кај 12 (57%) е забележана ДД.

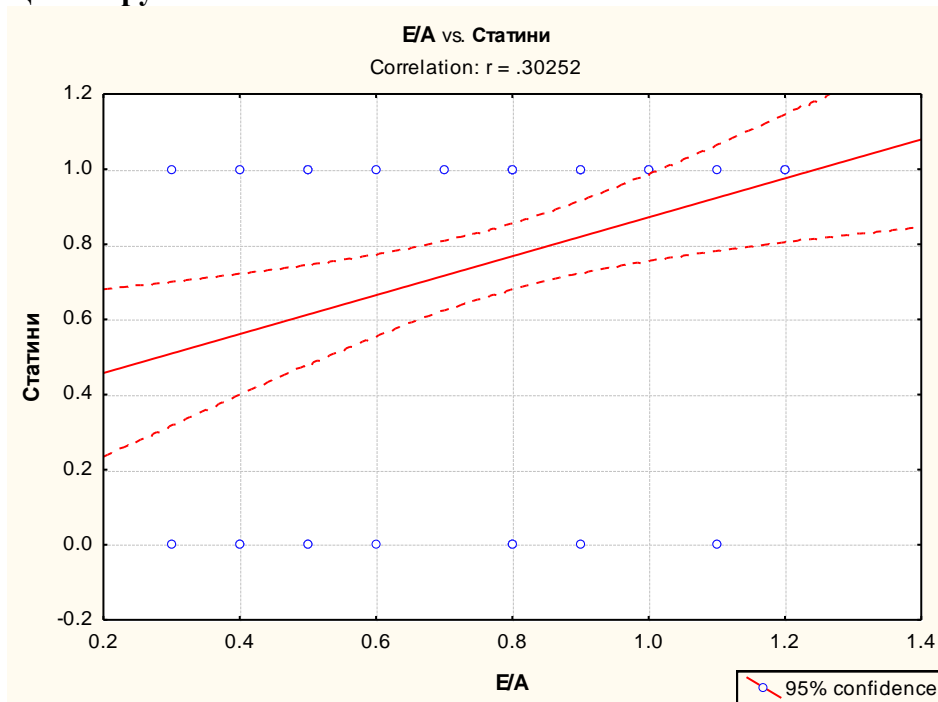
**Табела 26. Разлика во поврзаноста на статинската терапија со дијастолната дисфункција, проценета со Пулсната Доплер Анализа и претставена со Е/А соодносот, кај двете групи**

Третман	Mann Whitney U Test			
	Целна група		Контролна група	
	U	p	U	p
Статини	2.8	<b>0.004</b>	3.7	<b>0.0001</b>

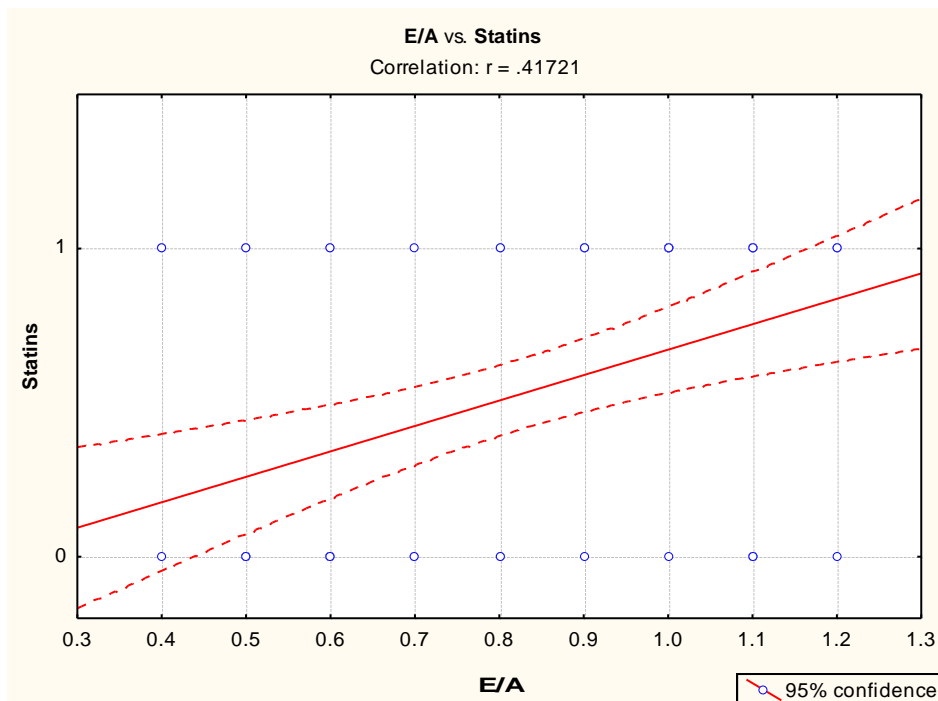
Mann Whitney U Test-от покажа статистички значајна разлика во поврзаноста на статинската терапија со појавата на дијастолната дисфункција, кај двете групи.

**Графикон 67. Pearson Product Moment of Correlation на примената на статини со E/A**

**Целна група**

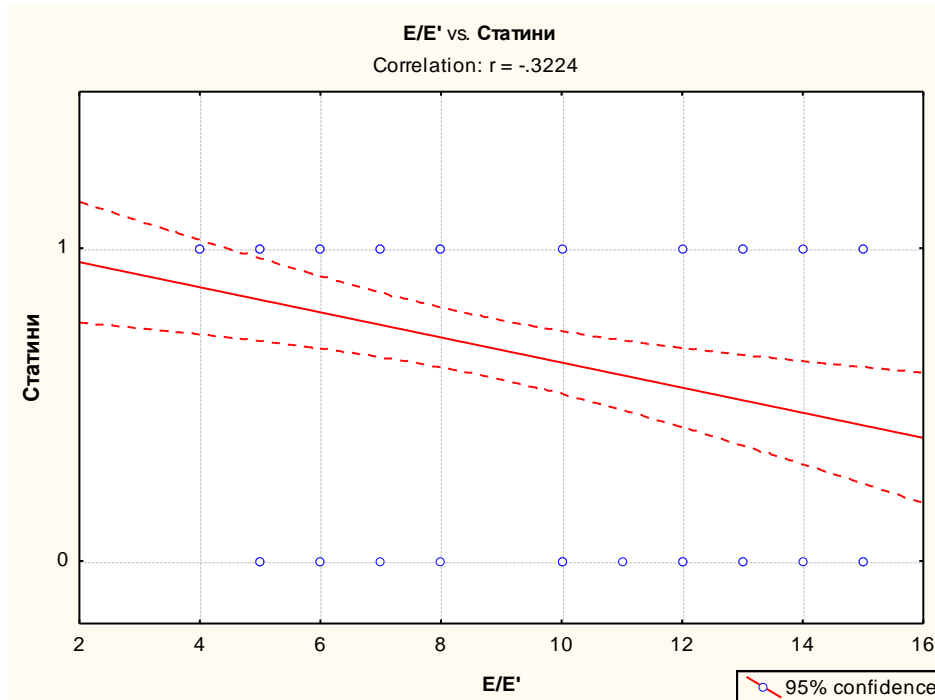


**Контролна група**

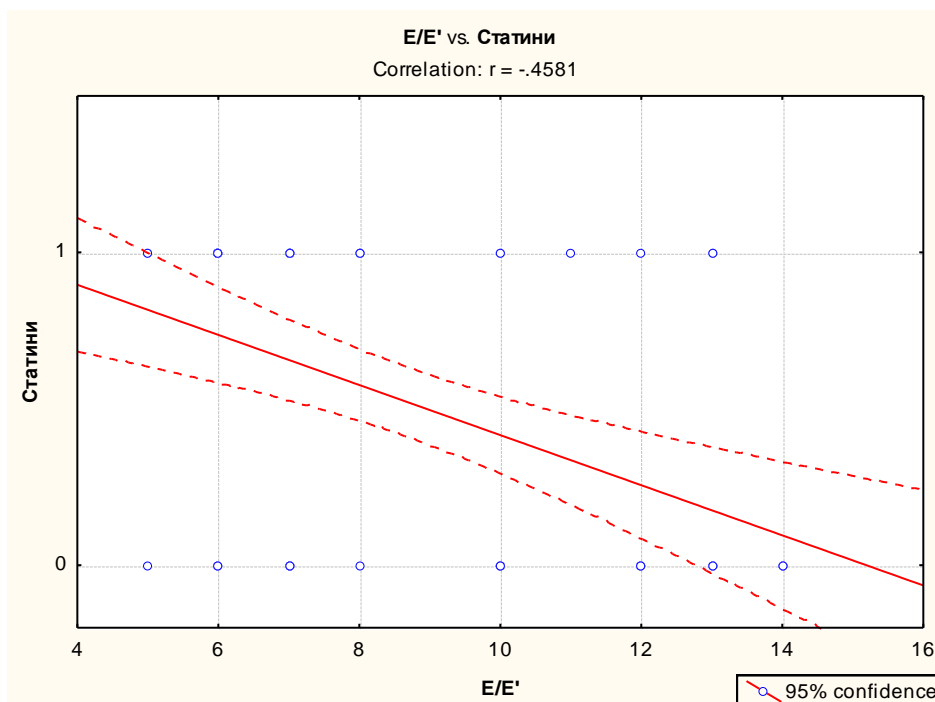


Графикон 68. Pearson Product Moment of Correlation на примената на статини со E/E'

Целна група



Контролна група



Графиконите 67 и 68 ја анализираат поврзаноста на третманот со статини со дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

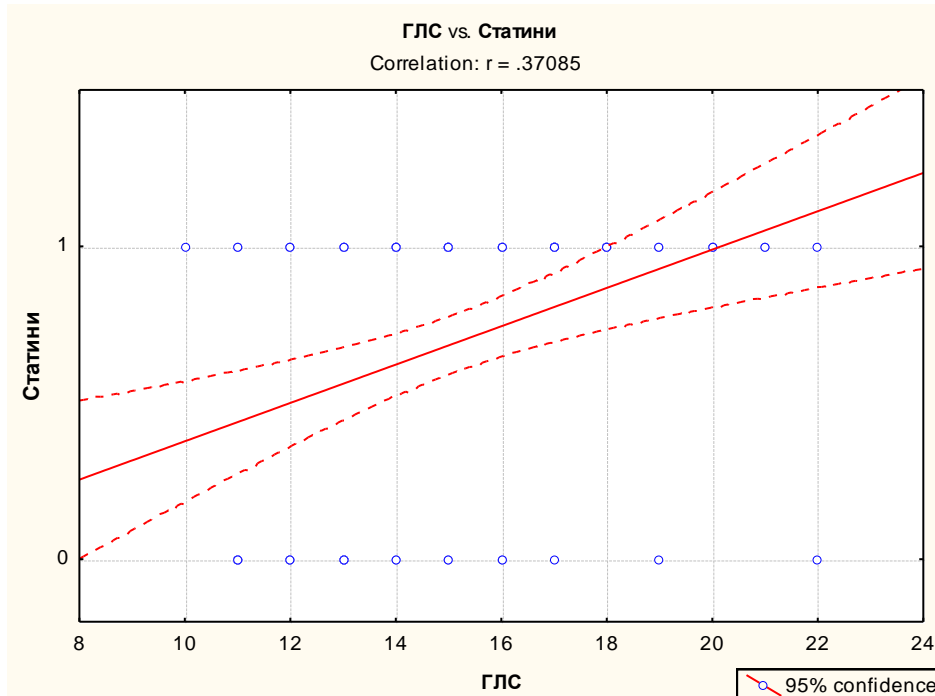
Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна позитивна корелација на третманот со статини со дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА ( $r= 0.3$ ;  $r= 0.4$ ) и силна негативна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  сооднос ( $r= -0.3$ ;  $r= -0.4$ ).

Од дијаграмите на растурање, се забележува дека пациентите кои се на терапија со статини имаат поголем  $E/A$  сооднос, т.е нормална дијастолна функција. Помал е бројот на испитаници кои се на терапија со статини и имаат дијастолна дисфункција.

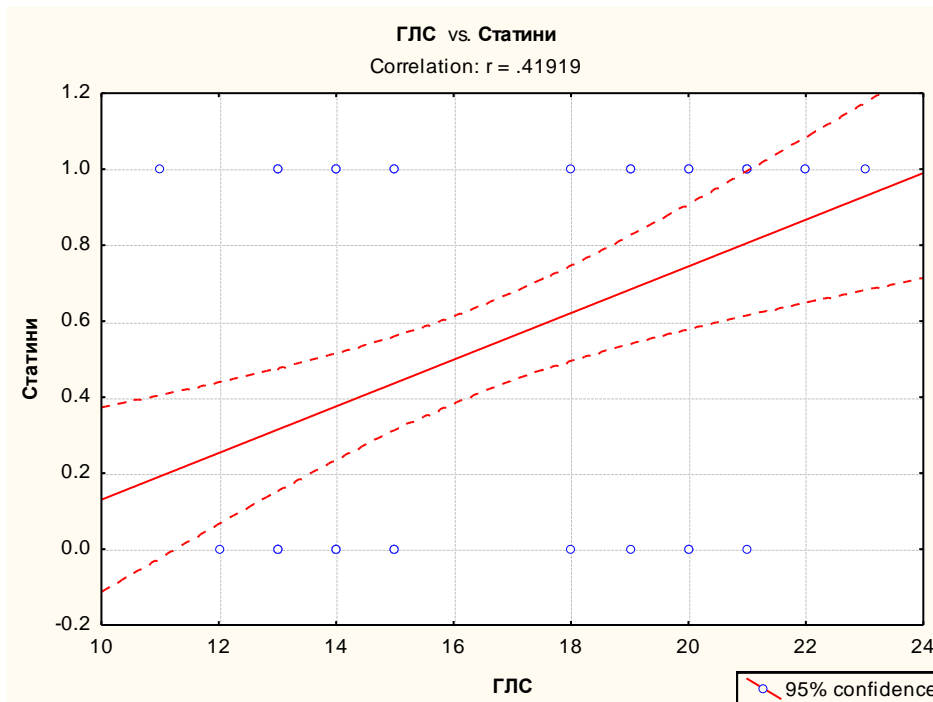
Кај ткивната доплер анализа добивме крива со надолен тренд што ни укажува дека кај субјектите на терапија со статини се намалува  $E/E'$ , односно имаат нормална дијастолна функција.

### Графикон 69. Pearson Product Moment of Correlation на примената на статини со ГЛС

#### Целна група



## Контролна група



Графиконот 69 ја анализира поврзаноста на третманот со статини со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна позитивна корелација на третманот со статини со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК претставена преку ГЛС, кај двете групи ( $r = 0.3$ ;  $r = 0.4$ ).

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со нагорен тренд, односно кај испитаниците поставени на терапија со статини, ГЛС има поголема вредност.

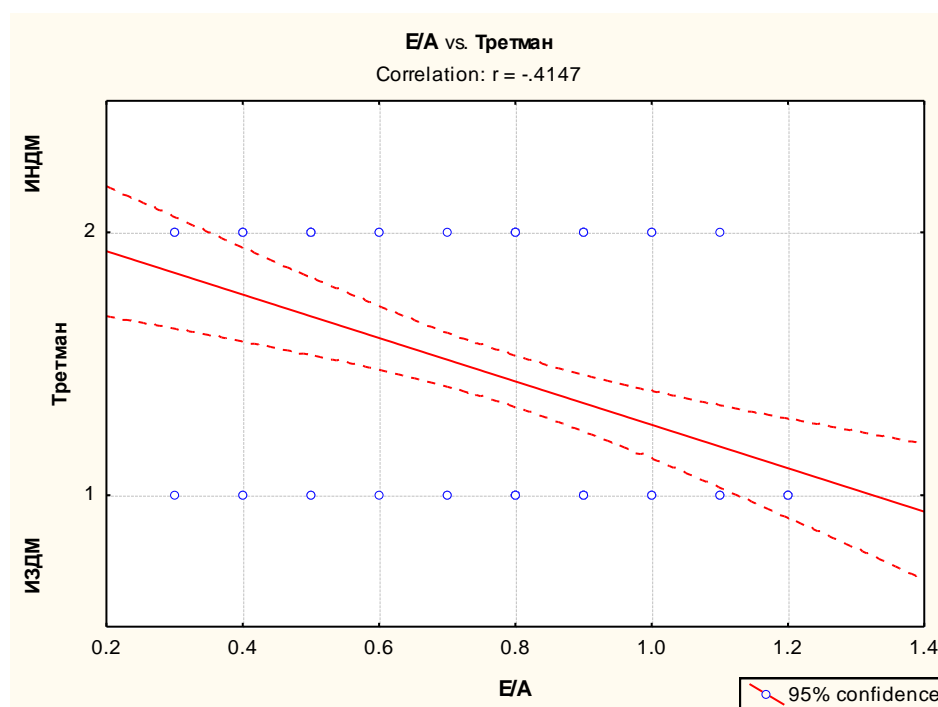
## Поврзаност на видот на третманот на дијабетесот со функцијата на левата комора

Од пациентите на третман со инсулин (n=39), кај 24 (62%) постигната е добра гликорегулација. Кај 7 од нив (29%) е забележана ДД. Кај 15 пациенти (38%) нема добра гликорегулација и кај 10 од нив (67%) е присатна ДД.

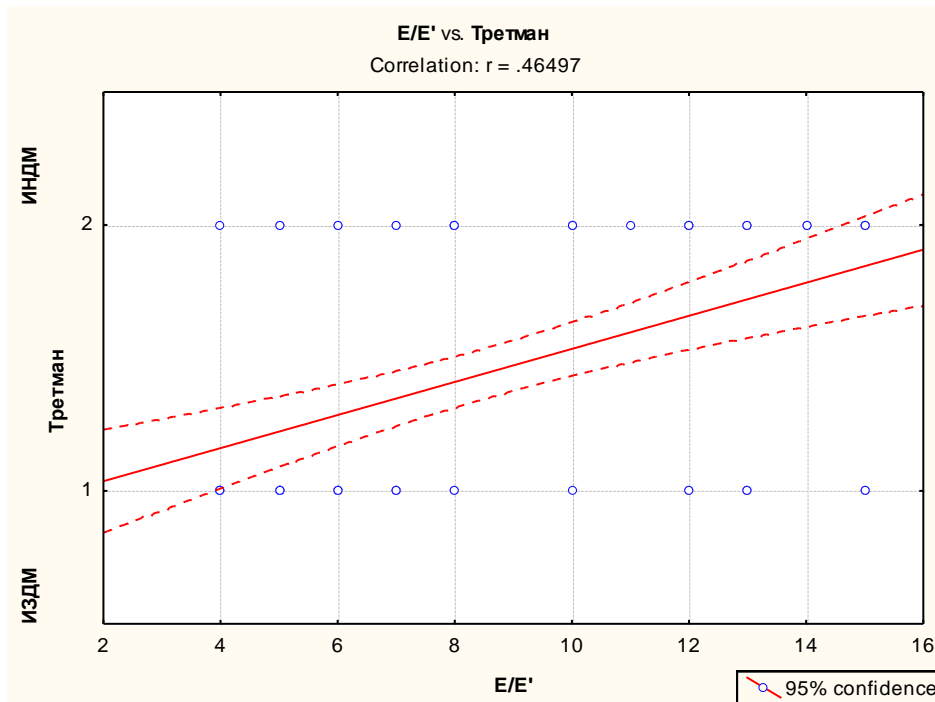
Од 33 пациенти на орални хипогликемици, 18 (55%) пациенти имаат добра гликорегулација и кај 6 од нив (33%) е забележана ДД. Кај 15 пациенти (45%) не е постигната добра гликорегулација и кај 12 од нив (80%) има ДД.

Mann Whitney U Test-от покажува статистички значајна разлика на видот на третман на дијабетесот со дијастолната дисфункција ( $U=3.5$ ,  $p=0.0005$ ).

Графикон 70. Pearson Product Moment of Correlation на видот на третманот со Е/А



**Графикон 71. Pearson Product Moment of Correlation на видот на третманот на ДМ со  $E/E'$**



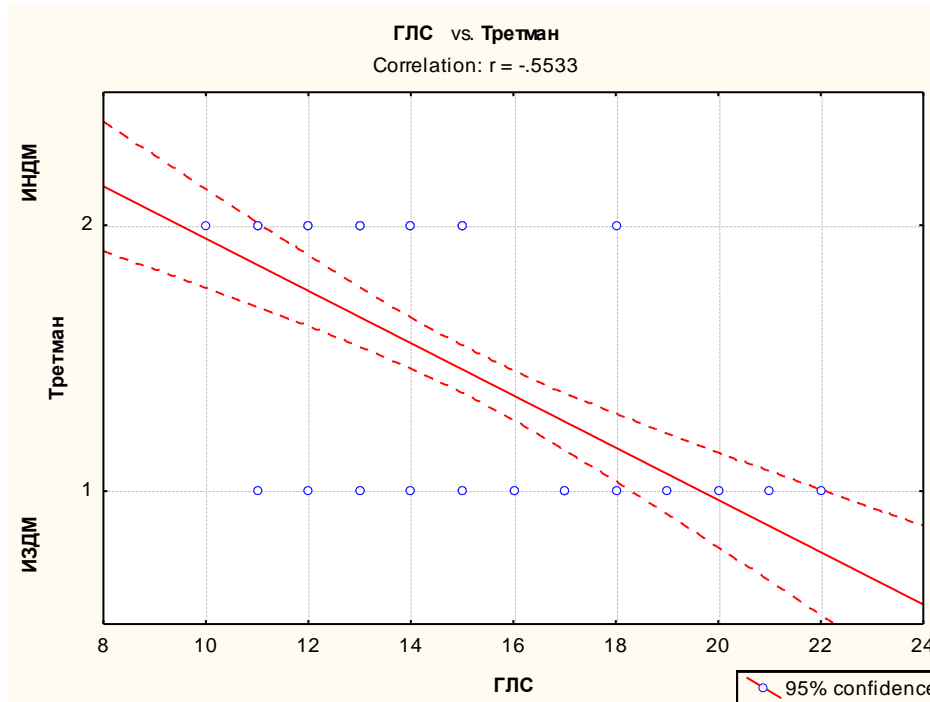
Графиконите 70 и 71 ја анализираат поврзаноста на видот на третманот на дијабетесот и дијастолната функција, проценета со ПДА и ТДА и претставена преку параметрите  $E/A$  и  $E/E'$ .

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на видот на третманот на дијабетесот со дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА ( $r = -0.4$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  сооднос ( $r = 0.4$ ).

Од дијаграмите на растурање, се забележува дека пациентите кои се на терапија со инсулин имаат поголем  $E/A$  сооднос, т.е нормална дијастолна функција. Помал е бројот на испитаници кои се на терапија со инсулин и имаат дијастолна дисфункција.

Кај ткивната доплер анализа добивме крива со нагорен тренд што ни укажува дека кај субјектите на терапија со инсулин се намалува  $E/E'$ , односно имаат нормална дијастолна функција.

**Графикон 72. Pearson Product Moment of Correlation на видот на третманот на ДМ со ГЛС**



Графиконот 72 ја анализира поврзаноста на видот на третманот на дијабетесот со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК анализирана со стреин методата и претставена преку ГЛС.

Од добиениот Pearson-ов коефициент на корелација може да се заклучи дека постои силна негативна корелација на видот на третманот на дијабетесот со деформацијата на миокардната кинетика на ЛК претставена преку ГЛС, кај двете групи ( $r = -0.5$ ).

Кај анализата на деформацијата, добивме крива со надолен тренд, односно кај испитаниците поставени на терапија со инсулин, ГЛС има поголема вредност.



## ДИСКУСИЈА

Етиологијата на дијабетичната кардиомиопатијата е мултифакториелна, при што пореметениот метаболизам на гликозата, липидите и зголемениот оксидативен стрес ја имаат централната улога во патогенезата на дијабетичната кардиомиопатија. Во последната декада се бележи напредок во разјаснување на патогенезата, преку детекција на бројни ензими и тригер на маладаптивни стимули, нови патишта на сигнализација, кои детално го објаснуваат молекуларното ниво на патогенетските механизми.

Сепак и покрај големиот напор на клиничарите и истражувачите да ги разјаснат патогенетските механизми, дијабетичната кардиомиопатија останува енигма и голем предизвик за дијагноза и третман и покрај четиригодишната декада од нејзиното постоење (130).

Тенденцијата и обидите за појаснување на патофизиологијата на дијабетичната кардиомиопатија водат до развој на нови дијагностички методи, нови терапевтски пристапи и стратегии на третман. Тие ветуваат детекција на дисфункцијата на левата комора уште во најраните стадиуми, во асимптоматската фаза на заболувањето, пред настанување на евидентна срцева слабост.

Во студијата беа вклучени вкупно 137 пациенти, поделени во две групи. Целната група ја сочинуваа 72 пациенти со дијабетес мелитус тип 2, нормотензивни, без знаци и симптоми на коронарна артериска болест, со/без хиперлипидемија, со/без обезност. Контролната група беше составена од 65 испитаници без дијабетес, нормотензивни, без знаци и симптоми на коронарна артериска болест, со/без хиперлипидемија, со/без обезност. Сите испитаници беа подложени на ехокардиографска процена на функцијата на левата комора, при што, наш фокус беше анализа на дијастолната функција. Пациентите со редуцирана систолна функција не беа вклучени во анализата.

Евалуацијата на функцијата на ЛК ја вршевме со помош на три ехокардиографски техники-конвенционалните техники (2-Д, М-мод и Пулсна Доплер Анализа), како и современите техники на Ткивна Доплер Анализа и Анализа на деформација на кинетиката на ЛК (стреин), преку примена на софтверскиот систем-(Speckle-Tracking Echocardiography).

Ги експлориравме можните **патогенетски механизми** кои водат до дијабетична кардиомиопатија, анализа на етаблираните фактори на ризик-гликемискиот профил, липидниот статус и оксидативниот стрес. Ги одредувавме и **антропометриските параметри** (пол, возраст, ТТ, ТВ, БМИ, БСА и соодносот струк-колкови), нивното влијание врз перформансите на ЛК и поврзаност со настанување на дијабетичната кардиомиопатија.

Вршевме компарација на добиените резултати од лабораториско-биохемиските анализи и антропометриските показатели со параметрите од ехокардиографските методи. Нашата цел беше пронаоѓање на супериорна ехокардиографска техника за рана детекција на дијастолната дисфункција на ЛК, како инципиентна промена на срцевата слабост, во асимптоматската фаза.

### **Ехокардиографска анализа**

Димензиите и волумените на ЛК адекватно се проценуваат со конвенционалните техники - дводимензионална (2-Д) и М-мод ехокардиографија. При тоа одредувањето на ејекционата фракција ни е показател за систолната функција на ЛК. Mann-Whitney U test-от не ни покажа статистички значајна разлика

во однос на димензиите на ЛК (на крај на дијастола и систола), дебелината на меѓукоморната преграда, задниот сид и ЕФ ( $p=0.5$ ,  $p=0.6$ ,  $p=0.8$ ,  $p=0.5$ ), волумените и волумен индексите на ЛК-на крај на дијастола и систола ( $p=0.7$ ,  $p=0.9$ ,  $p=0.2$ ,  $p=0.7$ ).

Статистичка сигнификантност во разликата меѓу двете групи добивме во однос на димензиите на ЛП ( $p=0.04$ ), волуменот на ЛП ( $p=0.04$ ) и волумен индекс на ЛП ( $p=0.01$ ).

**Пулсната доплер анализа** игра важна улога во евалуација на дијастолната функција. Преку одредување на трансмитралниот проток, односно брзината на движење на протокот низ митралната валвула, се овозможува иницијална процена на дијастолното полнење на ЛК (рано и касно полнење на ЛК) што дава одраз на капиларниот притисок во левата преткомора и во белите дробови. Mann-Whitney U test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на параметрите на трансмитралниот проток E, E/A, ИВРТ и ДТ ( $U=1.9$ ,  $p=0.001$ ;  $U=1.8$ ,  $p=0.01$ ;  $U=1.0$ ,  $p=0.014$ ;  $U=1.1$ ,  $p=0.03$ ).

Во нашата студија, со примена на ПДА, дијастолна дисфункција беше нотирана кај 34 (47%) пациенти од групата со дијабетес и кај 17 (26%) испитаници од контролната група. Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи, во однос на преваленцата на ДД ( $Z=2.3$ ,  $p=0.01$ ).

Нашите резултати се во согласност со резултатите од другите студии. Така, во студијата на Madhumathi и сор. ДД е најдена кај 24 (48%) од испитаниците со дијабетес (131).

Kiencke S et al. 2010 год. со примена на доплер ехокардиографија евалуирал 100 пациенти со дијабетес без клинички евидентирано срцево заболување и дошол до заклучок дека и покрај нормалната систолна функција, дијастолната дисфункција е присутна кај 48% од пациентите (132).

Markuszewski и сор. во својата студија го потврдуваат присуството на ДД кај популацијата со дијабет, во 43% (133).

Во SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) студијата која ја анализира дисфункцијата на ЛК, процентот на дисфункција на ЛК се движи до 26% (134).

Во студијата на Sharavanan и сор. која анализира 120 пациенти со ДМТ2, најдена е преваленца на ДД до 55% (135).

Меѓутоа, конвенционалната пулсна доплер анализа иако е добра за процена на ДД на ЛК, сепак таа има свои ограничувања (зависност на параметрите од динамиката на волумените, интер-обсервер варијациите) и според тоа, таа не дава убедливи резултати.

**Ткивната доплер анализа** е посензитивна дијагностичка метода од ПДА. Таа не зависи од волуменското оптоварување и подобро ја отсликува функцијата на ЛК кај пациентите со срцева слабост со сочувана ејекциона фракција. Техниката се базира на принципите на мерење на брзината на лонгитудиналното движење на митралниот прстен (рана и касна дијастола). Бидејќи движењето на септалниот сегмент на митралниот анулус е под влијание на полнењето на ЛК, ние ја меревме брзината (E') на латералниот сегмент, како и соодносот E/E' кој дава попрецизна детекција на нарушената комплијанса (растегливост) на ЛК и на крајно-дијастолниот притисок на притисоците на полнење на ЛК (136).

При евалуација на функцијата на ЛК со примена на ткивната доплер анализа, во нашата студија ДД кај целната група беше застапена кај 39 пациенти (54%), додека кај контролната група, кај 21 испитаници (32%).

Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на преваленцата на ДД ( $Z=2.9$ ,  $p=0.003$ ).

Бележевме статистички значајно намалување на магнитудата на  $E'$  бранот и на соодносот  $E/E'$  кај испитаниците со дијабетес, наспроти испитаниците без дијабетес ( $U=1.78$ ,  $p=0.004$ ;  $U=1.126$ ,  $p=0.04$ ).

Mann-Whitney U test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на параметрите на ткивната доплер анализа  $E'$  и  $E/E'$  ( $U=1.7$ ,  $p=0.004$ ;  $U=1.1$ ,  $p=0.04$ ).

Нашите анализи се во корелација со анализите од другите студии работени кај асимптоматски пациенти со дијабетес. Така, Boyer JK, и сор, со примена на ТДА детектираат дијастолна дисфункција кај популацијата со дијабетес во 60% (137).

Во Strong Heart Study преваленцата на ДД проценета со ТДА, кај дијабетична кардиомиопатија, се движи до 60%. (138).

Во однос на општата популација на Европскиот континент, водена е студија од страна на Kloch-Badelek M и сор. во која се анализира ЛК со помош на ТДА, на вкупно 1258 испитаници, во временски период од 2005–2009 год. Истите се поделени во две големи студии-ФЛЕМЕНГО (FLEMENGO) која вклучува 782 испитаници од Белгија, и ЕПОГ (EPOG) студијата, која регрутира вкупно 476 испитаници. Од нив, 232 испитаници од Полска, Гдањск ( $n=108$ ) и Краков ( $n=124$ ), 106 испитаници од Мирано, Италија и 138 од Новосибирск, Русија.

Тие наоѓаат преваленца на ДД во европската популација од 20% (25% во ФЛЕМЕНГО студијата и 22% во ЕПОГ студијата) (139).

**Дводимензионалната анализа на деформација на миокардот**, претставува нова, неинвазивна техника, која врши квантификација на движењето на поедини сегменти на миокардот, како и на глобалната функција на ЛК.

Во нашата студија ние го одредувавме глобалниот лонгитудинален стреин-ГЛС и кај двете групи. За време на систола, миокардните влакна се скратуваат, со движење од базата кон апексот, со тоа се намалува растојанието меѓу поедини јадра, што се прикажува како крива со негативен тренд (140).

ГЛС е посензитивна метода за рана детекција на дисфункцијата на ЛК, во услови на сочувана систолна функција, т.е ејекциона фракција (141). Неговата прецизност оди до таму, што укажува на аберации во движењето на ЛК пред настанување и на дијастолната дисфункција, особено кај пациентите со дијабетес.

Ова се објаснува со фактот на постоење на нарушена коронарна микроваскуларна функција кај пациентите со ДМТ2, во отсуство на коронарна артериска болест (142).

Mann-Whitney U test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи во однос на деформацијата на движењето на миокардот, односно целната група имаше значително помала вредност на ГЛС во однос на контролната група ( $U=1.94$ ,  $p=0.002$ ).

Во нашата студија, примената на анализата на деформацијата идентификува најголем број на испитаници со деформација на кинетиката на левата комора и кај двете групи, во споредба со другите ехокардиографски техники ПДА и ТДА.

Така, Speckle-Tracking ехокардиографијата ни покажа постоење на деформација на лонгитудиналните движења кај 40 (56%) кај целната и 17 (26%) кај контролната група.

Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни покажа статистички значајна разлика во однос на отстапките во лонгитудиналните движења на ЛК, според вредностите на глобалниот лонгитудинален стреин, кај двете групи ( $Z=3.9$ ,  $p=0.0001$ ).

Добиените резултати во нашата студија се во асоцијација со резултатите од други студии. Така, Hiromi Nakai и сор. бележи отстапки во миокардната механика во 40% од испитаниците со дијабетес мелитус тип 2 (143).

Покрај тестирање на разликите меѓу двете групи (целна и контролна група) во поглед на детекција на ДД, со секоја ехокардиографска техника поединечно, ние ја тестиравме и разликата меѓу ехокардиографските техники, во однос на детекција на ДД, кај секоја група поединечно.

Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу техниките во однос сензитивноста во детекција на ДД.

Така, кај целната група разликата меѓу ПДА и ТДА беше ( $Z=3.1$ ,  $p=0.001$ ). Истиот сооднос го бележевме и кај контролната група ( $Z=3.1$ ,  $p=0.001$ ).

Анализата на деформација на ЛК, претставена преку одредување на глобалниот лонгитудинален стреин, покажа најголема сензитивност во детекција на ДД и кај двете групи ( $Z=3.9$ ,  $p=0.0001$ ). Статистички значајните разлики ни ја потврдуваат супериорноста на Speckle-tracking ехокардиографијата наспроти останатите ехокардиографски техники, во раната детекција на инципиентите промени на кинетиката на левата комора, во асимптоматската фаза на дијабетичната кардиомиопатија (144).

Покрај ехокардиографската евалуација на ЛК, во нашата студија се обидовме да ја анализираме **поврзаноста меѓу причините**, антропометриските, клиничките параметри, влијанието на претпоставените патофизиолошки механизми, врз **појавата на дијастолната дисфункција на ЛК**.

Ја анализиравме релацијата на ДД со **антропометриските показатели** како фактори на ризик за дијабетична кардиомиопатија.

Така, Mann Whitney U Test-от покажа статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста меѓу возраста, полот и појавата на дијастолната дисфункција, кај целната група ( $U=2.1$ ,  $p=0.03$ ;  $U=3.0$ ,  $p=0.001$ ) и кај контролната група ( $U=1.9$ ,  $p=0.04$ ;  $U=1.9$ ,  $p=0.04$ ).

Pearson Product Moment of Correlation утврди постоење на статистички значајна асоцијација на ДД со полот, возраста, ТТ, БМИ и соодносот струк-колкови, и кај двете групи.

Во врска со **половата припадност**, во нашата анализа забележавме силна негативна поврзаност на женскиот пол со дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА ( $r=-0.3$ ;  $r=-0.2$ ), како и силна позитивна корелација проценета со ТДА и претставена со Е/Е' соодносот ( $r=0.3$ ;  $r=0.2$ ).

Стреин анализата ни покажа силна негативна корелација меѓу женскиот пол и отстапките на кинетиката на ЛК и кај двете групи ( $r=-0.3$ ;  $r=-0.3$ ).

Нашите резултати се во корелација со Framingham Heart Study, во која фреквенцијата на срцевата слабост кај женската популацијата со дијабетес, е почеста за 5 пати, додека кај мажите за 2 пати, во споредба со популацијата без

дијабетес. Причината за ова се објаснува со фактот дека жените се разликуваат од мажите во повеќе аспекти, во чија основа се разликите во патофизиологијата (145).

Legato и сор. сметаат дека причината за половите разлики во појавата на дисфункција на ЛК, се должи на фактот што преваленцата на ДМТ2 е почеста кај жените, независно од менопаузата и што имаат полоша гликорегулација од мажите. Друга причина што се наведува е дека фактот што жените се пообезни од мажите и имаат потежок тип на хиперлипидемија, односно помало ниво на ХДЛ-ц и повисоко ниво на ТГ (146).

Разликите меѓу половите се должат и на разликите во крутоста на миокардот и крвните садови, што води до различна форма на хипертрофија на левата комора (147).

Тука се вклучени механизмите на прифаќање на калциумот, азотниот оксид, натриуретичните пептиди и естрогените кои ја пореметуваат синтезата на колагенот и го инхибираат системот ренин-ангиотензин-алдостерон (148, 149).

**Возраста** е независен фактор за настанување на дијастолна дисфункција и кај популацијата со дијабетес и кај популацијата без дијабетес. Masugata Н и сор. во својата студија вршат ехокардиографска анализа на 77 нормотензивни пациенти со ДМТ2 и 76 здрави субјекти, кои се групирани по декади - 4, 5, 6 и 7 декада на возраст. Резултатите од студијата покажуваат дека Е/А соодносот е сигнификатно помал кај пациентите со дијабетес наспроти здравата популација и таа разлика станува поизразена кај повозрасните групи ( $p < 0.05$ ) (150).

И во нашата студија ја потврдивме поврзаноста на појавата на дијастолната дисфункција со возраста. Pearson-овиот коефициент на корелација утврди силна негативна корелација меѓу возраста и дијастолната функција кај целната и кај контролната група, проценета со ПДА ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.3$ ) и силна позитивна корелација, кај целната и кај контролната група, проценета со ТДА и претставена со Е/Е' соодносот ( $r = 0.3$ ;  $r = 0.2$ ). Анализата на деформацијата ни покажа силна негативна корелација меѓу возраста и отстапките во лонгитудиналното движење на ЛК кај двете групи ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.2$ ).

**Обезноста** е асоцирана со состојба на нарушен имунолошки одговор и зголемен ризик од хронични инфламаторни заболувања-дијабетес, атеросклероза (151).

**Антропометриските параметри**—ТТ, сооднос струк-колкови, БМИ, БСА и во нашата студија ни служеа како параметри на обезност. Се смета дека обезноста е условена од нарушен метаболизам, како високо ниво на ЛДЛ-ц, нарушен метаболизам на гликоза, инсулинска резистенција, ремоделирање на миокардот.

Mann Whitney U Test-от покажа статистички сигнификантна разлика во поглед на поврзаноста на телесната тежина (ТТ), индексот на телесна маса (БМИ), соодносот струк-колкови со појавата на дијастолната дисфункција кај целната група ( $U=1.9$ ,  $p=0.04$ ;  $U=2.1$ ,  $p=0.03$ ;  $U=3.5$ ,  $p=0.004$ ) и кај контролната група ( $U=1.9$ ,  $p=0.03$ ;  $U=2.4$ ,  $p=0.01$ ;  $U=2.3$ ,  $p=0.01$ ).

Нашите резултати се совпаѓаат со резултатите од студијата на Patil и сор. кои наоѓаат статистички значајна корелација на показателите на обезност—обемот на струк и соодносот струк-колкови, со дијастолната дисфункција,  $p=0.002$  (152).

Истотака, Twig G и сор. евалуираат 2,294,139 израелски адолесценти, од 1967 до 2010 год. и доаѓаат до заклучок дека БМИ и прекумерната тежина сигнификантно ја зголемува смртноста кај популацијата со дијабетес (153).

Во најновата студија на Emdin и сор. од 2017 год, најдена е строга генетска поврзаност меѓу кардиометаболните карактеристики, дијабетесот и коронарната артериска болест. Генетската предиспозиција се состои од 48 поединечни полиморфизми на нуклеотиди, т.н. полигенски ризик скор за соодносот структурални, прилагоден според БМИ, кој претставува мерка за абдоминална здебеленост кај дијабетес мелитус тип 2. Овие резултати ја подржуваат асоцијацијата меѓу абдоминална здебеленост и несаканиот исход (154).

Mann Whitney U Test-от не покажа статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста меѓу **клиничките параметри**-СКП, ДКП и СФ и појавата на дијастолната дисфункција, кај целната група ( $U=1.8, p=0.06$ ;  $U=1.9, p=0.05$ ,  $U=1.2, p=0.1$ ) и кај контролната група ( $U=0.5, p=0.06$ ;  $U=0.4, p=0.6$ ;  $U=0.4, p=0.6$ ).

Иако високиот систолен и дијастолен крвен притисок се независни фактори за настанување на ДД, ние не ја најдовме таа поврзаност кај нашите испитаници, што е условено од фактот што сите субјекти вклучени во студијата се нормотензивни.

Претпоставените **патофизиолошки механизми** немаат ексклузивност во објаснувањето на структурните и функционалните промени на левата комора. Тие делуваат синергистички водејќи до крајниот резултат-развој на дијабетична кардиомиопатија.

**Нарушениот метаболизам на гликозата** има централна улога во патофизиологијата на дијабетичната кардиомиопатија. Лошата контрола на гликемијата е ризик фактор за развој на срцева слабост и ја влошува прогнозата. Проминентните механизми кои го поврзуваат нарушениот метаболизам на гликозата со појавата на ДД, вклучуваат испраќање на пореметени сигнали на инсулин, депозити на КПНГ како и на колаген во миокардот, развој на фиброза и дијастолна дисфункција (155).

Во нашата студија го одредувавме гликемскиот профил и дојдовме до заклучок дека постои статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста меѓу гликемската регулација, проценета преку вредноста на гликолизираниот хемоглобин, гликемијата наутро на гладно, постпрандијалната гликемија, должината на дијабетичниот стаж и појавата на дијастолната дисфункција - Wilcoxon Matched Pairs Test-от ( $Z=2.9, p=0.003$ ;  $Z=2.2, p=0.02$ ;  $Z=2.2, p=0.04$  и  $Z=2.6, p=0.007$ ).

Нашите резултати се во корелација со резултатите од студиите на Nameedullah, Shrestha и други студии, каде е забележана поголема преваленца на ДД кај пациентите со висока гликемија наутро на гладно и лош ХБА1ц ( $p<0.02$ ) (156, 157).

Noh и сор. ја анализираат поврзаноста на должината на дијабетичниот стаж и појавата на ДД. Тие ги групираат пациентите во 3 групи од 1-5 год, од 5-10 год и повеќе од 10 год. и при тоа наоѓаат статистички значајна поврзаност со должината на времетраењето на дијабетесот ( $p<0.003$ ) (158).

Pearson-овиот коефициент на корелација утврди силна негативна корелација меѓу вредноста на гликолизираниот хемоглобин и дијастолната функција, проценета со ПДА ( $r= -0.5$ ) како и силна позитивна корелација, проценета со ТДА ( $r= 0.3$ ). Анализата на деформацијата покажа силна негативна корелација меѓу ХБА1ц и отстапките во лонгитудиналното движење на ЛК ( $r= -0.5$ ).

Силна негативна корелација имавме меѓу гликемијата наутро на гладно и дијастолната функција, проценета со ПДА ( $r = -0.7$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА ( $r = 0.5$ ).

Анализата на деформацијата покажа силна негативна корелација меѓу гликемијата наутро на гладно и отстапките во лонгитудиналното движење на ЛК ( $r = -0.5$ ).

Бележевме силна негативна корелација и меѓу постпрандијалната гликемија и должината на дијабетичниот стаж со дијастолната функција проценета со ПДА ( $r = -0.4$ ;  $r = -0.5$ ) како и силна позитивна корелација, проценета со ТДА ( $r = 0.4$ ;  $r = 0.7$ ).

Анализата на деформацијата ни покажа силна негативна корелација меѓу постпрандијалната гликемија и должината на дијабетичниот стаж со отстапките во лонгитудиналното движење на ЛК ( $r = -0.5$ ,  $r = -0.7$ ).

**Хиперлипидемијата** е одговорна за индуцирање на периферната инсулинска резистенција и за развој на атеросклероза. Бројни студии, меѓу кои и Копенхаген студијата, која вклучува само испитаници од машки пол, ја анализираат врската меѓу високото ниво на ТГ и ниското ниво на ХДЛ-ц и нивната поврзаност со исхемијната болест на срцето. Причината се бара во зголемениот одлив на слободни масни киселини од адипозното ткиво, кај дијабетес мелитус тип 2 и инсулинската резистенција, како и нивно таложење во црниот дроб во форма на триглицериди. Зголемените концентрации на ТГ во крвта е пратено со ниско ниво на ХДЛ-ц холестеролот, што од своја страна е асоцирано со висок ризик од развој кардиоваскуларни болести (159).

Во Квебек студијата, се анализира врската меѓу нивото на ХДЛ холестеролот и се укажува на фактот дека ХДЛ<sub>2</sub> партиклите имаат поголемо кардиопротективно дејство од ХДЛ<sub>3</sub> (160).

Слично на овие студии, Sharma и сор. докажуваат дека кај пациентите со дијабетес има зголемен депозит на липиди во миокардиоцитите, што води до апоптоза и до намалување на функционалноста на миокардот. Важен податок е дека зголемената концентрација на ТГ во миокардот е во силна корелација со настанувањето на дијастолната дисфункција на ЛК, но не и на систолната (161).

Во нашата анализа ние не ја потврдиме поврзаноста на нивото на липидните фракции со појавата на дијастолната дисфункција. Имено, Mann Whitney U Test-от не покажа статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста меѓу нивото на вкупниот холестерол, ЛДЛ-ц, ХДЛ-ц и ТГ и појавата на ДД, кај целната група ( $U=1.8$ ,  $p=0.06$ ;  $U=1.7$ ,  $p=0.09$ ;  $U=1.7$ ,  $p=0.09$ ;  $U=1.3$ ,  $p=0.1$ ) и кај контролната група ( $U=1.3$ ,  $p=0.1$ ;  $U=1.2$ ,  $p=0.1$ ;  $U=1.7$ ,  $p=0.09$ ;  $U=1.3$ ,  $p=0.1$ ).

Истотака, Pearson-овиот коефициент на корелација не ни утврди корелација меѓу вредноста на вкупниот холестерол, ЛДЛ-ц, ХДЛ-ц и ТГ и дијастолната функција, проценета со трите ехокардиографски техники.

Меѓутоа, Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни потврди статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста меѓу хиперлипидемијата и појавата дијастолната дисфункција, кај целната ( $Z=3.1$ ,  $p=0.001$ ) и кај контролната група ( $Z =2.3$ ,  $p=0.01$ ).

Pearson-овиот коефициент на корелација ни потврди силна негативна корелација меѓу хиперлипидемијата и дијастолната функција проценета со ПДА кај целната и кај контролната група ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.4$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА и претставена со  $E/E'$  соодносот ( $r = 0.4$ ;  $r = 0.4$ ).

Анализата на деформацијата ни покажа силна негативна корелација меѓу хиперлипидемијата и отстапките во лонгитудиналното движење на ЛК и кај двете групи ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.3$ ).

Немаме конкретно образложение зошто не добиме статистички значајна корелација меѓу нивото на липидните фракции и појавата на ДД, иако липидниот профил е етаблиран фактор на ризик за кардиоваскуларни заболувања. Ако го земеме предвид фактот дека кај пациентите со добра гликорегулација ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) има помала честота на дијастолна дисфункција, би можеле да претпоставиме дека овие резултати можеби се должат на третманот. Всушност, голем број од пациентите и во двете групи, имаа ниво на липиди во референтни вредности.

Добрата регулација на липидите се должи на фактот што 58 (81%) пациенти од групата со дијабетес и 44 (68%) испитаници од контролната група, беа поставени на хиполипемична терапија.

Од 72 пациенти во целната група, 58 (81%) пациенти беа поставени на статини и кај 15 (26%) е нотирана ДД. Од 14 (19%) пациенти кои не беа на статинска терапија, 9 (64%) имаа ДД.

Од 65 пациенти во контролната група, 44 (68%) пациенти беа поставени на статини и кај 7 (16%) е нотирана ДД. Од 21 (33%) пациенти кои не беа на статинска терапија, кај 12 (57%) е забележана ДД.

Овие податоци ја подржуваат нашата претпоставка дека навремената корекција на потенцијално модифицирачките фактори на ризик ќе доведат до одложување на настанување на срцевата слабост.

**Оксидативен стрес.** Ако се анализираат механизмите на гликотоксичност и липотоксичност, се чини дека заеднички именител на нивното делување е оксидативниот стрес (162).

Каскадните реакции на активација на ензимски реакции, кај двата механизма, водат до зголемена продукција на реактивните видови на кислород на кого се должи токсичниот ефект врз миокардиоцитите (163).

Циркулирачкиот реактивен протеин-ЦРП во неколку клинички студии е фокус на обсервација како маркер на инфламација и развојот на кардиоваскуларните заболувања. Така, во проспективната студија за здравјето на жената-Women's Health Study, најдено е дека високото ниво на ЦРП го удовајува ризикот од КАБ (164).

Студијата, во која се вклучени доктори како испитаници-Physicians' Health Study, се добиени слични резултати-високото ниво на ЦРП е во статистички значајна корелација со настанување на акутниот коронарен синдром ( $p = 0.001$ ) (165).

Во нашата студија го анализиравме нивото на ЦРП и неговата корелација со настанување на ДД. Mann Whitney U Test-от потврди статистички значајна разлика во поглед на поврзаноста на оксидативниот стрес претставен преку ЦРП со појавата на дијастолната дисфункција кај целната група ( $U = 2.0$ ,  $p = 0.04$ ) и кај контролната група ( $U = 1.9$ ,  $p = 0.04$ ).

Pearson-овиот коефициент на корелација ни потврди силна негативна корелација меѓу ЦРП и дијастолната функција проценета со ПДА кај целната и кај контролната група ( $r = -0.5$ ;  $r = -0.3$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА ( $r = 0.2$ ;  $r = 0.2$ ).

Анализата на деформацијата ни покажа силна негативна корелација меѓу ЦРП и отстапките во лонгитудиналното движење на ЛК и кај двете групи ( $r = -0.2$ ;  $r = -0.2$ )



Метаболните пореметувања водат до **структурни и функционални аберации на левата комора.**

**Хипертрофија на левата комора** претставува независен ризик фактор за кардиоваскуларен морбидитет и морталитет кај дијабетичната популација. Дијабетичната кардиомиопатија се карактеризира со интерстицијална фиброза која се состои од колаген и периваскуларна фиброза.

Реган и сор. анализираат биоптичен материјал од пациенти со дијабетес и наоѓаат значаен депозит на колаген меѓу миофибрилите (166). Кај пациентите со дијабетична кардиомиопатија, во отсуство на хипертензија и КАБ, карактеристични се зголемени депозити на колаген тип 3.

Во студијата, ја тестиравме разликата меѓу двете групи во поглед на масата на ЛК, индексот на маса на ЛК и хипертрофијата на ЛК.

Mann-Whitney U test-от ни покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи, во однос на масата на ЛК ( $U=2.1$ ,  $p=0.02$ ), индексот на маса на ЛК ( $U=2.1$ ,  $p=0.001$ ) и хипертрофијата на ЛК ( $U=2.2$ ,  $p=0.002$ ).

Ја тестиравме и разликата меѓу истите параметри, во рамките на секоја група одделно, меѓу испитаниците со нормална дијастолна функција и тие со дијастолна дисфункција.

Статистичка сигнификантност кај целната група добивме во однос на ЛКМ, ЛКМИ и ЛКХ ( $U=2.1$ ,  $p=0.01$ ,  $U=1.9$ ,  $p=0.04$ ,  $U=2.1$ ,  $p=0.03$ ) и кај контролната група, ( $U=2.3$ ,  $p=0.01$ ,  $U=2.1$ ,  $p=0.03$ ,  $U=2.2$ ,  $p=0.602$ ).

Struthers и Morris доаѓаат до заклучок дека ЛКХ е присутна кај 30% од пациентите со ДМТ 2, независно од крвниот притисок или примената на антихипертензиви (167).

Во нашата анализа, од 37 испитаници со ДД во целната група, концентричната хипертрофија на ЛК кај е застапена кај 44 пациент (61%), наспроти 9 пациенти (14%) кај контролната група. Wilcoxon Matched Pairs Test-от ни посочи статистички значајна разлика меѓу двете групи според видот на хипертрофијата на ЛК ( $Z=2.3$ ,  $p=0.002$ ).

Ја тестиравме разликата во поглед на поврзаноста меѓу ЛКМ, ЛКМИ, ЛКХ и појавата на дијастолната дисфункција, кај двете групи.

Mann Whitney U Test-от потврди статистички значајна асоцијација меѓу појавата на ДД и масата на левата комора, индексот на маса на ЛК и ЛКХ кај целната група ( $U=1.9$ ,  $p=0.04$ ,  $U=1.9$ ,  $p=0.04$ ,  $U=2.1$ ,  $p=0.03$ ), како и кај контролната група ( $U=2.1$ ,  $p=0.03$ ,  $U=2.1$ ,  $p=0.03$ ,  $U=2.2$ ,  $p=0.02$ ).

Нашата студија е во корелација со студијата на Senthilnathan GV и сор. кои исто така докажуваат дека популацијата со ДМТ2 има значајно поголема ЛКМ и ДД во споредба со популацијата без дијабетес ( $p < 0.001$ ) (168).

Pearson-овиот коефициент на корелација потврди силна негативна корелација меѓу ЛКМ и дијастолната функција кај двете групи, проценета со ПДА ( $r = -0.7$ ;  $r = -0.9$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА ( $r = 0.6$ ;  $r = 0.8$ ).

Анализата на деформацијата ни покажа силна негативна корелација меѓу ЛКМ и отстапките во лонгитудиналното движење на ЛК и кај двете групи ( $r = -0.7$ ;  $r = -0.7$ ).

Силна негативна корелација добивме меѓу ЛКМИ и дијастолната функција кај целната и кај контролната група, проценета со ПДА ( $r = -0.5$ ;  $r = -0.8$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА ( $r = 0.6$ ;  $r = 0.7$ ).

Анализата на деформацијата ни покажа силна негативна корелација меѓу ЛКМИ и отстапките во лонгитудиналното движење на ЛК и кај двете групи ( $r = -0.7$ ;  $r = -0.7$ ).

Нотиравме силна негативна корелација и меѓу ЛКХ и дијастолната функција кај целната и кај контролната група, проценета со ПДА ( $r = -0.4$ ;  $r = -0.2$ ) и силна позитивна корелација, проценета со ТДА ( $r = 0.2$ ;  $r = 0.3$ ).

Анализата на деформацијата ни покажа силна негативна корелација меѓу ЛКХ и отстапките во лонгитудиналното движење на ЛК и кај двете групи ( $r = -0.3$ ;  $r = -0.2$ ).

**Волумен индекс на левата преткомора (ЛПВИ)** т.е волуменот на левата преткомора индексиран со телесната површина (БСА), овозможува интегрална процена на тежината и времетраењето на зголемениот притисок на полнење на ЛК и служи како показател за хроничитет на дијастолната дисфункција.

Зголемените вредности на ЛПВИ  $> 34 \text{ ml/m}^2$  се независен предиктор на кардиоваскуларен морбидитет и морталитет кај пациентите со ДМТ2 без кардиоваскуларна болест. Така Poulsen и сор, во својата студија на 305 испитаници со ДМТ2, ЛПВИ  $> 32 \text{ ml/m}^2$  нашле кај 34 %. Пациентите биле следени во временски период од 5 години и кај нив е најдена сигнификантно повисока стапка на несакани срцеви настани и смртност ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ) (169).

Во нашата студија, од 37 испитаници со ДД во целната група, ЛАВИ  $> 34 \text{ ml/min}$  е застапена кај 24 пациенти (71%), наспроти 8 пациенти (47%) кај контролната група.

Исто така, пациентите со ДМТ2 имаа статистичка сигнификантност во разликата меѓу двете групи во однос на димензиите на ЛП (Mann-Whitney U test -  $U = 2.5$ ,  $p = 0.04$ ), волуменот на ЛП ( $U = 2.1$ ,  $p = 0.03$ ) и волумен индекс на ЛП ( $U = 2.0$ ,  $p = 0.03$ ).

Наоѓањето на сигнификанта поврзаност меѓу метаболните абнормалности, антропометриските параметри и појавата на структурните и функционалните отстапки на левата комора, ни даде поттик да ги анализираме **ефектите од раната иницијација на третман** на потенцијално модифицирачките фактори на ризик во одложување на настанување на срцевата слабост.

Во студијата за контрола на дијабетесот и компликациите од него како и епидемиологијата на дијабетичните компликации- DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) заедно со проспективната студија за дијабетес од Велика Британија-UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), укажуваат дека интензивната контрола на гликемијата го намалува ризикот од развој на кардиоваскуларни компликации (170).

Ин витро студиите покажуваат дека интермитентните високи нивоа на гликемијата ( $5\text{--}20 \text{ mmol/L}$  за временски период од 24 часа), наспроти континуирано високо ниво на гликемија ( $20 \text{ mmol/L}$ ), доведуваат до зголемена продукција на реактивните видови на кислород, што води до апоптоза на клетките (171,172).

Iribarren C и сор. во својата студија ја анализираат поврзаноста меѓу контролата на гликемијата и појавата на срцевата слабост. Тие посочуваат на фактот дека со секој пораст на гликолизираниот ХбА1ц за 1%, ризикот од настанување на срцева слабост се зголемува за 8% (173).

Студија од Шведска, доаѓа до податок дека инсулинската резистенција, односно нивото на проинсулинот, ја навестува појавата на срцевата слабост дури 20 год. пред нејзиното дијагностицирање (174,175).

Сите овие податоци укажуваат на потребата од стриктна гликорегулација, насочена директно кон подобрување на инсулинската резистенција. Така примената на инсулин-сензитизирачките ППАР- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) агонисти peroxisome proliferator-activated receptors-gamma (PPARgamma), го подобруваат метаболизмот на гликозата и ја намалуваат продукцијата на СМК.

Примената на инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ) или блокаторите на рецепторите за ангиотензин-ренин (АРБ) во комбинација со здравиот начин на живот (физичка активност, престанок со пушење, редукција на ТТ), имаат поволен ефект врз метаболизмот на гликозата (176,177).

На располагање се две категории на медикаменти – модулатори на метаболизмот и антидијабетици (178).

Лек	Механизам на дејство
<b>Модулатори на метаболизмот</b>	
<b>Trimetazidine</b>	↓СМК метаболизам
Perhexiline	↓СМК метаболизам
<b>Ranolazine</b>	↑ Гликоза метаболизам
L-carnitine	↑ СМК / Гликоза метаболизам
<b>Антидијабетици</b>	
<b>Insulin</b>	↑Инсулин
<b>Sulfonylureas</b>	↑ Инсулин
<b>Metformin</b>	↑ Инсулин сензитивност
<b>TZDs ("glitazones")</b>	↑ Инсулин сензитивност
GLP-1	↑ Инсулин сензитивност
Exenatide	↑ Инсулин сензитивност
DPP-IV inhibitor	↑ Инсулин сензитивност

Контроверзи постојат околу примената на тиазолидиндионите–розиглитазон (PPAR- $\gamma$  агонист) и појавата на миокардниот инфаркт, но нема студии кои со сигурност го потврдуваат тоа.

Во нашата студија, од пациентите на третман со инсулин (n=39), кај 24 (62%) е постигната добра гликорегулација и 7 од нив (29%) имаат ДД. Кај 15 пациенти (38%) нема добра гликорегулација и кај 10 од нив (67%) е присатна ДД.

Од 33 пациенти на орални хипогликемици, 18 (55%) имаат добра гликорегулација и кај 6 од нив (33%) е забележана ДД. Кај 15 пациенти (45%) нема добра гликорегулација и кај 12 од нив (80%) има ДД.

Mann Whitney U Test-от покажа статистички значајна разлика меѓу двата вида на третман на дијабетесот и дијастолната дисфункција (U=4.1, p=0.004).

**Липидниот профил** кај пациентите со дијабетес се карактеризира со присуство на квалитативни и квантитативни липопротеински пореметувања – ниско

ниво на ХДЛ-ц, зголемено ниво на ЛДЛ-ц и ТГ. Овој липиден фенотип се дефинира како атерогена дислипидемија (179).

Оптималната редукција на кардиоваскуларниот ризик се состои во примена на комбинирана терапија – статини и фибрати. Користа од ваква комбинирана терапија е потврдена во 5 големи рандомизирани клинички студии ННS (The Helsinki Heart Study), VA-HIT (The Veteran's Affairs HDL Intervention Trial), VIP (The Bezafibrate Infarction Prevention), FIELD (водена во Австралија, Финска и Нов Зеланд) и ACCORD-Lipid (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), со значително намалување на кардиоваскуларниот ризик до 65% (180).

Во нашата студија бележевме добра регулација на липидите, која се должи на фактот што 58 (81%) пациент од групата со дијабетес и 44 (68%) испитаници од контролната група, беа поставени на терапија со статин.

Кај целната група, од 58 пациенти поставени на статини, кај 15 (26%) е нотирана ДД. Додека пак од 14 (24%) пациенти без хиполипемична терапија, ДД имаа 9 (64%) од нив.

Кај контролната група, од 44 пациенти поставени на статини, кај 7 (16%) е нотирана ДД. Додека пак од 21 (32%) пациенти без хиполипемична терапија, ДД имаа 12 (57%) од нив.

Mann Whitney U Test-от потврди статистички значајна разлика во поглед на примената на статини и појавата на дијастолната дисфункција кај целната група ( $U=2.8$ ,  $p<0.004$ ) и кај контролната група ( $U=3.7$ ,  $p<0.0001$ ).

Овие корелации меѓу факторите на ризик за развој на дијабетична кардиомиопатија и ехокардиографските параметри ни укажуваат на потребата од навремена детекција на дијастолната дисфункција преку наоѓање на субтилна ехокардиографска метода, како и рана иницијација на третман за корекција на потенцијално модифицирачките фактори на ризик и спречување на настанување на срцева слабост.

## ЗАКЛУЧОК

Врз основа на добиените резултати од анализата на функцијата на левата комора кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2, со помош на трите ехокардиографски техники, како и врз основа корелациите на ехокардиографските параметри со факторите на ризик, може да се заклучи:

-Доплер ехокардиографската анализа кај пациенти со дијабетес овозможува идентификување на нарушувања на ЛК функција уште во асимптоматска фаза и претставува важен дел во дијагностичкиот алгоритам кај дијабетичната кардиомиопатија.

-Резултатите од доплерехокардиографските параметри кои ја детерминираат левокоморната функција укажуваат на нарушување на ЛК дијастолна функција кај значајно поголем број на пациенти со дијабетес во однос на контролната група.

-Пулсната доплер анализа на трансмитралниот проток регистрира поголема застапеност на дијастолната дисфункција кај целната vs контролната група ( $p=0.01$ )  
Добиените параметри од анализа на дијастолната функција со ткивната доплер анализа укажуваат дека оваа техника е супериорна за детекција на дијастолна дисфункција во однос на пулсната доплер анализа и кај двете групи ( $p=0.003$ ).

-Анализата на миокардната деформација детектираше инципиенто нарушување на миокардната механика кај значајно поголем број на пациенти со дијабетес мелитус во однос на контролната група. Ова укажува на постоење на суптилни нарушувања на систолната функција на ЛК кај асимптоматски пациенти со дијабетес мелитус пред да постои смалување на ејекционата фракција, која е етаблиран параметар за коморната систолна функција ( $p=0.01$ ).

-Кај пациентите со дијабетес почесто се сретнуваат морфолошки промени на срце како што се ЛК хипертрофија, зголемена ЛК мускулна маса, дилатирана лева преткомора во однос на контролната група ( $p=0.02$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.04$ , соодветно).

-Добиените резултати ги фаворизираат новите ехокардиографски техники (ткивна доплер анализа, анализа на миокардната деформација) во раната детекција на инципиентните промени во функцијата на ЛК и идентификација на пациентите со ДМ со висок ризик од развој на срцева слабост. Воведувањето на новите ехокардиографски модалитети како што е анализата на миокардната деформација во секојдневната пракса ќе придонесе во откривање на дијабетичната кардиомиопатија во асимптоматска фаза.

-Студијата покажа дека постои силна корелација помеѓу присуството на ЛК дијастолна дисфункција и почетни нарушувања на систолна функција кај пациентите со дијабетес од женски пол, оние со поголема возраст, БМИ, сооднос струк-колкови и подолг дијабетичен стаж.

-Констатирана е статистички значајна поврзаност меѓу појавата на ДД и ЛК мускулна маса, индексот на миокардната маса и ЛКХ кај целната група ( $p=0.04$ ,  $p=0.04$ ,  $p=0.03$ ), како и кај контролната група ( $p=0.03$ ,  $p=0.03$ ,  $p=0.02$ ).

-Забележана е статистички значајна разлика на поврзаноста меѓу видот на третманот на дијабетесот и ЛК функција. Пациентите на инсулинска терапија имаат подобра ЛК функција во однос на групата на орални хипогликемици ( $p=0.0005$ ).

-Компарирајќи ги резултатите од лабораториските анализи забележана е статистички значајна разлика меѓу популацијата со дијабетес и контролната група во однос на вредностите на ЦРП, што укажува на улогата на инфламацијата, односно оксидативниот стрес во патогенезата на дијабетичната кардиомиопатија.

-Интересен податок во студијата претставува фактот дека не е најдена статистичка значајност меѓу нивото на липидните фракции кај дијабетичната популација и контролната група и дијастолната дисфункција, иако липидниот профил е етаблиран фактор на ризик за кардиоваскуларни заболувања и е докажан во бројни студии. Ова произлегува од фактот што 81% процент од испитаниците во групата со дијабетес и 44% од контролната група се поставени на статинска терапија.

-Студијата го потврдува и ставот дека раното започнување со терапија насочена кон патофизиолошките механизми (регулација на гликемијата и на липидниот статус, намалување на миокардната фиброза, на хипертрофијата на ЛК и на оксидативниот стрес) ќе ја спречи/забави прогресијата на дијабетичната кардиомиопатија и дека пациентите ќе имаат помали функционални отстапки и подобар квалитет на живот.

-Навремената детекција на субклиничката форма на коморна дисфункција дава перспектива за превенција од прогресија кон ирверзибилна дисфункција на ЛК, но истовремено има и прогностичка важност. Превенцијата се однесува на рана иницијација на третманот на потенцијално модифицирачките фактори на ризик со цел спречување на настанување на манифестна срцева слабост.

-Сето ова ќе има позитивно влијание и врз социоекономската сфера, преку намалување на трошоците за дијагностика и лекување, намалување на морбидитетот и морталитетот од дијабетесот и кардиоваскуларните компликации, намалување на отсуствата од работа и подобрување на работоспособноста, како и подобрување на квалитетот на живот.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bauters C, Lamblin N and Mc Fadden PE. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovascular Diabetology* 2003; 2:1-16.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes*, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2015. <http://www.diabetesatlas.org>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States*, 2014. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014.
4. O'Donnell JC and Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(3):299-10.
5. Voulgari C, Papadogiannis D and Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vascular Health and Risk management* 2010; 6:883-03.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ* 2000; 321:405–12.
7. Riedinger SM, Dracup AD and Brecht ML. Quality of Life in Women with Heart Failure, Normative Groups, and Patients with Other Chronic Conditions. *Am J Crit Care* 2002; 11:211-9.
8. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, et al. Mechanism of death in heart failure. The Vasodilator-Heart Failure Trials. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(6 Suppl):VI24-31.
9. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:630-3
10. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S in 2012. *Diabetes Care* 2013; 36:1033-46.
11. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ et al. A: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595-02.
12. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from European Society of cardiology Working group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2007; 28(20):2539-50.
13. Takayuki M, Satoshi Y, Hidemichi K and Tetsuji Miura. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013; 18:149–66.
14. von Wilamowitz-Moellendorff A, Hunter RW, García-Rocha M et al. Glucose-6-phosphate-mediated activation of liver glycogen synthase plays a key role in hepatic glycogen synthesis. *Diabetes* 2013; 62 (12):4070-82
15. Aragno M, Mastrocola R, Medana C et al. Oxidative stress-dependent impairment of cardiac-specific transcription factors in experimental diabetes. *Endocrinology* 2006; 147: 5967-74.
16. Wold LE, Ceylan-Isik, Ren J. Oxidative stress and stress signaling. Menace of diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26:908-17.
17. Willemsen S, Hartog JW, Hummel YM et al. Tissue advanced glycation end products are associated with diastolic dysfunction and aerobic exercise capacity in diabetic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:76-82.
18. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262:157-72.
19. Neumann S, Huse K, Semrau R et al. Aldosterone and d-glucose stimulate the proliferation of human cardiac myofibroblasts in vitro. *Hypertension* 2002; 39:756–60.
20. Sweadner KJ and Donnet C. Structural similarities of Na, K-ATPase and SERCA, the Ca<sup>2+</sup>-ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Biochem J* 2001; 356:685-04

21. Wellen KE and Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115:1111-9.
22. Alessi DR and Downes CP. The role of PI 3-kinase in insulin action. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1436: 151-64.
23. Cusi K, Maezono K, Osman A et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105:311-20.
24. McGavock JM, Lingvay I, Zib I et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007;116 (10):1170-5.
25. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967:363-78.
26. Catapano AC, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37: 2999-58.
27. Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog Lipid Res* 2006; 45 (1):42-72. Epub 2005 Dec 19.
28. Sparagna GC and Lesnefsky EJ. Cardiolipin remodeling in the heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53(4): 290-01. doi: 10.1097/FJC.0b013e31819b5461
29. Szabo C. Roles of hydrogen sulfide in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17(1):68-80. doi: 10.1089/ars.2011.4451. Epub 2012 Jan 30.
30. Ushio-Fukai M and Tohru Fukai. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(6):1583-06. doi: 10.1089/ars.2011.3999
31. Murphy M. *Biochemical Journal* 2009; 417(1): 1-13.
32. Tsioufis C, Bafakis I, Kasiakogias A and Stefanadis C. The role of matrix metalloproteinases in diabetes mellitus. *Curr Top Med Chem.* 2012; 12(10):1159-65.
33. Tsutsui H, Kinguawa S and Matsushima S. Mitochondria oxidative stress and dysfunction in myocardial remodeling. *Cardiovasc Res* 2009; 81(3):449-56.
34. Sorisky A, Molgat SDA and Gagnon AM. Macrophage-Induced Adipose Tissue Dysfunction and the Preadipocyte: Should I Stay (and Differentiate) or Should I Go? American Society for Nutrition. *Adv Nutr* 2013; 4: 67-75.
35. Kandula V, Kosuru R, Li H et al. Forkhead box transcription factor 1: role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:44-56.
36. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough? *Circulation* 2003; 108(11):1395-03.
37. Bombardini T. Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis. *Cardiovascular Ultrasound* 2005; 3:27.
38. Dulhunty AF. Excitation-contraction coupling from the 1950s into the new millennium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(9):763-72.
39. Belke DD, Dillmann WH. Altered cardiac calcium handling in diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6:424-9.
40. Isnard R. Pathophysiology of heart failure for clinicians. *Rev Prat* 2010; 60(7):916-20.
41. Burkoff D, Maurer MS and Packer M. Editorial Heart Failure with normal left Ventricular Ejection Fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003; 107:654-65.
42. Dostal DE, Watson LE. Understanding Diastolic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Choosing the Right Model. *Hypertension* 2006; 47:830-2.
43. Aurigemma GP, Zile MR, Gasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113:296-04.



44. Villars PS, Hamlin SK, Shaw AD, Kanusky JT. Role of diastole in left ventricular function. I: biochemical and biomechanical events. *Am J Crit Care* 2004; 13:394-05.
45. Yang XS, Sun JP. Advances in diastolic heart failure. *World J Cardiol* 2010; 2(3):58-3.
46. van Heerebeck L, Borbely A, Niessen HW et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113(16):1966–73.
47. Granzier H, Wu Y, Siegfried L and LeWinter M. Titin: physiological function and role in cardiomyopathy and failure. *Heart Fail Rev* 2005; 10(3):211-23.
48. Pinnell J, Turner S and Howell S. Cardiac muscle physiology. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2007; 7(3):85-8.
49. Davis JM and Gore WR. Determinants of cardiac function: Simulation of a dynamic cardiac pump for physiology instruction. *Advan in Physiol Edu* 2001; 25:13-35
50. Palazzuoli A, Nuti R. Heart failure: pathophysiology and clinical picture. *Contrib Nephrol* 2010; 164:1-10.
51. Moss RL and Fitzsimons DP. Frank-Starling relationship: long on importance, short on long on importance, short on mechanism. *Circ Res* 2002; 90:11-3.
52. Figueroa SM and Peters IJ. Congestive Heart Failure: Diagnosis, Pathophysiology, Therapy and Implications for Respiratory Care. *Respir Care* 2006; 51(4):403-12.
53. Maillet M, van Berlo HJ and Molkentin DJ. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2013;14: 38-48. doi:10.1038/nrm3495
54. Cohn NJ, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper for an international forum on cardiac remodeling FREE. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3):568-82.
55. Atlas AS. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13,8 (suppl S-b):S9-S20.
56. Angerman CE and Ertl G. Natriuretic peptides-new diagnostic markers in heart disease. *Herz* 2004; 29 (6): 609-17.
57. Palazzuoli A, Nuti R. Heart failure: pathophysiology and clinical picture. *Contrib Nephrol* 2010; 164:1-10.
58. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990–1003.
59. Paulus JW. Novel strategies in diastolic heart failure. *Heart* 2010; 96:1147-53.
60. Nagueh FS, Smiseth, AO, Appleton PC, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *JASE* 2016; 29 (4): 277–14.
61. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:98-05.
62. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10–11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21:1551-9.
63. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study, a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1547-55.
64. Mytas ZD, Stougiannos NP, Zairis NM et al. Diabetic myocardial disease: pathophysiology, early diagnosis and therapeutic options. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2009; 23:273-82.
65. Lang R, Biering M, Devereux RB et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in

- Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
66. Ponikowski P, Voors AA, Anker DS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Journal of Heart Failure* 2016; 18: 891–75.
  67. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB and Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999; 84:829-32.
  68. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1036-43.
  69. Schmidt AG, Pieske B. Heart Failure: Pathophysiological Concepts, Diagnostic Strategies, Therapeutic Options. *J Kardiol* 2012; 19, 5–6: 107-17.
  70. Appleton CP, Hatle LK, Kopelen HA et al. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* 2000; 18:513-46.
  71. Apostolakis EE, Baikoussis GN, Parissis H et al. Left ventricular diastolic dysfunction of the cardiac surgery patient; a point of view for the cardiac surgeon and cardio-anesthesiologist. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2009, 4:67.
  72. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 351,11:1097-05.
  73. Little WC and Oh JK. Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function Can Be Used to Guide Clinical Care. *Circulation* 2009; 120: 802-9.
  74. Tabata T, Thomas DJ and Allan LK. Pulmonary venous flow by Doppler echocardiography: revisited 12 years later. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1243-50.
  75. Galderisi M, Lancellotti P, Donal E, et al. European multicentre validation study of the accuracy of E/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure: EURO-FILLING study. *Eur Heart J – Cardiovascular Imaging* 2014; 15: 810–6.
  76. Bukachi F, Waldenström A, Mörner S. et al. Pulmonary venous flow reversal and its relationship to atrial mechanical function in normal subjects-Umeå General Population Heart Study. *Eur J Echocardiography* 2005; 6:107-16. doi:10.1016/j.euje.2004.07.009.
  77. Harada K, Tamura M, Yasuoka K and Toyono M. A comparison of tissue Doppler imaging and velocities of transmitral flow in children with elevated left ventricular preload. *Cardiol Young* 2001; 11(3):261-8.
  78. Hesham R. Tissue Doppler Imaging. *EC Cardiology* 2015; 1(1): 43-9.
  79. Eun Joo Cho, Caracciolo G, Khandheri BK, et al. Tissue Doppler Image-Derived Measurements During Isovolumic Contraction Predict Exercise Capacity in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010; 3(1):1.
  80. Wilson DB and Litwin ES. Tissue Doppler Imaging: Beautiful Noise. *Current Cardiology Reviews* 2007; 3:81-90.
  81. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997 Nov 15; 30 (6):1527-33.
  82. Mann D, Zipes D, Libby P and Bonow R. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders USA 2015; 2.
  83. Mottram MP and Marwick T. Assessment of diastolic function: What the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005; 91:681-95.
  84. Boeckx LWB, Oha KJ, Vandervoort MP et al. Color M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:19-28.
  85. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH et al. Color M-mode and pulsed wave tissue Doppler echocardiography: powerful predictors of cardiac events after first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:757-63.
  86. Garcia GM, Thomas DJ, Klein LA. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(4):865-75.

87. Palecek T, Linhart A, Lubanda JC et al. Early diastolic mitral annular velocity and color M-mode flow propagation velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in patients with Fabry disease. *Heart Vessels*. 2006; 21(1):13-9.
88. Stewart CK, Kumar R, Charonko JJ et al. Evaluation of LV Diastolic Function From Color M-Mode Echocardiography *J Am Coll Cardiol Img* 2011; 4:37-46.
89. Palecek T, Linhart A, Bultas J et Aschermann M. Comparison of early diastolic mitral annular velocity and flow propagation velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction. *Eur J Echocardiogr*. 2004; 5(3):196-04.
90. Saito K, Okura H, Watanabe N, et al. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:1025–30.
91. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography: basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5:133-48.
92. Modillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-Tracking Echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 2011; 30:71-83.
93. Fontana A, Zambon A, Cesana F et al. Tissue Doppler, triplane echocardiography, and speckle tracking echocardiography: different ways of measuring longitudinal myocardial velocity and deformation parameters. A comparative clinical study. *Echocardiography*. 2012; 29(4): 428-37.
94. Sertac A, Aksakal E, Mustafa E et al. Assessment of regional left ventricular functions by strain and strain rate echocardiography in type II diabetes mellitus patients without microvascular complications. *Arch Turk Soc Cardiol* 2011; 39:378-84.
95. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:351–69.
96. Satoshi Nakatani. Left Ventricular Rotation and Twist: Why Should We Learn? *J Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 19(1):1-6.
97. Mador MJ, Rodis A and Magalang JU. Reproducibility of Borg Scale Measurements of Dyspnea During Exercise in Patients With COPD. *Chest* 1995; 107: 1590-97.
98. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:321–40.
99. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007; 93:155–8.
100. Gibelin P. An evaluation of symptom classification systems used for the assessment of patients with heart failure in France. *European Journal of Heart Failure* 2001; 3:739-46.
101. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-6.
102. Sharon A. Hunt. ACC/AHA guidelines: A-, B-, C-, and D-based approach to chronic heart failure therapy. *Eur Heart J* 2006; 8 (suppl E): E3-E5.doi: 10.1093/eurheartj/sul023.
103. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Adult BMI (Body Mass Index) Chart Available from [http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/Diabetes/diagnosis-diabetes-prediabetes/Documents/bmi\\_tbl\\_508.pdf](http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/Diabetes/diagnosis-diabetes-prediabetes/Documents/bmi_tbl_508.pdf)
104. BMI Classification. Global Database on Body Mass Index. World Health Organization. 2006.
105. "Waist Circumference and Waist-Hip Ratio, Report of a WHO Expert Consultation". World Health Organization. 8–11 December 2008.
106. Lester JS, Tajik JA, Nishimura AR et al. Unlocking the mystery of Diastolic Function. Deciphering the Rosetta Stone 10 Years Later. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:679-89.

107. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
108. Foppa M, Duncan BB and Rohde EPL. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound* 2005, 3:17.
109. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ et al. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:500-6.
110. Јованова С. Доплер ехокардиографска процена на дијастолната функција при коронарната артериска болест. Магистерски труд. Универзитет "Св.Кирил и Методиј" Скопје, јуни 1998.
111. Popescu AB, Baledan CC and Ghingina C. Echocardiographic assessment of Diastolic Heart Failure. *European Cardiology* 2010; 6(3):13-7.
112. Hesham Rashid. "Tissue Doppler Imaging". *EC Cardiology* 1.1 2015; 43-9.
113. Urheim S, Edvardsen T, Torp H et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 112:1158-64.
114. Wang J, Khoury DS, Thohan V et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007; 115:1376-83.
115. Cocica M, Corno A, Carreras-Costa F et al. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *European Journal of Cardio-thoracic surgery* 2006; 295:S21-S40.
116. Sengupta PP and Narula J. LV Segmentation and Mechanics in HCM: Twisting the Rubik's Cube into Perfection! *Am Coll Cardiol Img* 2012; 5, 7:765-8.
116. Covell WJ. Tissue Structure and Ventricular Wall Mechanics. *Circulation* 2008; 118: 699-01.
117. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel E et al. Diastolic Dysfunction in patients with Type 2 Diabetes mellitus: Is it Really the first Marker of Diabetic Cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiography* 2011; 24:1268-75.
118. Morris AD, Boldt LH, Eichstadt H et al. Myocardial Systolic and Diastolic Performance Derived by 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Failure With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5:610-20.
119. Claus P, Omar A.M.S, Pedrizzetti G et al. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics. Principles, Normal Values and Clinical Applications. *Am Coll Cardiol Img* 2015; 8(12):1444-60.
120. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB and Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26,2:185-91.
121. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Definition of Normal Range. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2009; 2(1):80-4.
122. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1:154–70.
123. Ryden L, Grant JP, Anker S, et al: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* August 30, 2013.
124. Buse JB, Polonsky KS and Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008: chap 30.

125. Ascaso FJ, Pardo S, Real Tj et al. Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism Diabetes Care December 2003;26,12: 3320-25.
126. Lindstrom J and Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26:725-31.
127. Reiner Z, Capatano LA, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart Journal 2011; 32:1769-18.
128. Ridker PM, Buring JE, Cook NR et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8 year follow-up of 14719 initially healthy American women. Circulation 2003; 107:391-7.
129. Liu JE, Robbins DC, Palmieri V et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes. The Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2022-8.
130. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation. 2007; 26:3213-23.
131. Madhumathi R, Prakash KG, Amogh D, et al. Echocardiographic Evaluation of Diastolic Dysfunction in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus patients. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2014; 3,1: 200-9.
132. Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome Eur J Heart Fail 2010; 12: 951-7
133. Markuszewski L, Grycewicz T, Pietruszyński R, et al. Glycosylated hemoglobin and left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Pol Merkur Lekarski. 2006 Jul;21(121):8-11. Polish.
134. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. Am J Cardiol 1996;77(11):1017-20.
135. Sharavanan VKT, Prasanna KB, Ekanthalingam S, et al. A study on the prevalence of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care hospital. IAIM; 2016; 3(7): 216-21.
136. Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. Diabet Med 2005;22:1720-5.
137. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB and Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2004; 1:93(7):870-5.
138. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic Dysfunction With Well – controlled Type 2 Diabetes. Diabetes Carer 2004;46:166 -70
139. Kloch-Badelek M, Kuznetsova T, Sakiewicz W et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds. Cardiovascular Ultrasound 2012; 10:10.
140. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. Circulation 2005;112:3149–56.
141. Smiseth O, Torp H, Opdahl A et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making?. European Heart J 2016;37:1196–07.
142. Marciano C, Galderisi M, Gargiulo P, et al: Effects of type 2 diabetes mellitus on coronary microvascular function and myocardial perfusion in patients without obstructive coronary artery disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012, 39:1199–06.
143. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking

- echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(8): 926-32.
144. Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, et al: Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010, 23:1266–72.
145. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, et al. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:611-7.
146. Legato MJ, Gelzer A, Goland R, et al. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Am J diabetes: review and recommendations. Gend Med* 2006; 3:131-58.
147. Hameedullah, Khan SB, Khan SS et al. Gender differences in left ventricular diastolic dysfunction in normotensive type 2 diabetic patients. *Pak Heart J* 2012; 45,2:74-80.
148. Regitz Z, Brokat C, Tschöpe C, et al. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction progress in cardiovascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;49:241-51
149. Luchner A, Broeckel U, Muscholl M, et al. Gender-specific differences of cardiac remodelling in subjects with left ventricular dysfunction: a population-based study. *Cardiovasc Res* 2002;53:720-37.
150. Masugata H, Senda S, Goda F et al. Left ventricular diastolic dysfunction in normotensive diabetic patients in various age strata. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79(1):91-6.
151. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1793-9.
152. Patil VC, Patil HV, Shah KB, et al. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus patients with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res* 2011; 2:213-22.
153. Twig G, Tirosh A, Leiba A, et al. Higher BMI in Adolescence Predicts Diabetes Related Mortality Later in Life. *Diabetes Care* 2016; 39 (11):1996-2003.
154. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Genetic Association of Waist-to-Hip Ratio With Cardiometabolic Traits, Type 2 Diabetes, and Coronary Heart Disease *JAMA* 2017; 317(6):626-34.
155. Dinh W, Lankisch M, Nickl W et al. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2010; 9:63.
156. Hameedullah, Faheem M, Bahadar S, et al. Effect of glycaemic status on left ventricular diastolic function in normotensive type 2 diabetic patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21:139-44
157. Shrestha NR, Sharma SK, Karki P, et al. Echocardiographic evaluation of diastolic function in asymptomatic type 2 diabetes. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2009; 48,173:20-3.
158. Noh HJ, Doh HJ, Lee SY et al. Risk Factors Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients without Hypertension. *Korean Diabetes J* 2010;34:40-6.
159. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P and Gyntelberg F: Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease: an 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1114–20.
160. Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, et al. Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischemic heart disease: results from the Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis* 1996; 119: 235–45.

161. Sharma S, Adroque JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *Faseb J* 2004;18:1692–00143.
162. Yoshifumi Saisho. Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? *Int. J Mol Sci* 2014;15:18381-406.
163. Gonzalez-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, et al. Oxidative stress and fibrosis in incipient myocardial dysfunction in type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol* 2005; 101:53–8.
164. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347 (20) :1557–65.
165. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118:2243-51.
166. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977;60:884–99.
167. Struthers AD and Morris AD. Screening for and treating left ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359: 1430-2.
168. Senthilnathan GV, Kumar BS and Arunachalam P. A study of left ventricular dysfunction and hypertrophy by various diagnostic modalities in normotensive type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Med Res Health Sci* 2016, 5(8):102-6.
169. Poulsen MK, Dahl JS, Henriksen JE et al. Left atrial volume index: relation to long-term clinical outcome in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 24; 62(25):2416-21.
170. Holman RR, Paul SK; Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577–89.
171. Ceriello A, Esposito K, Piconi, L et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57:1349–54.
172. Monnier L, Mas E, Ginet C et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681–7.
173. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes *Circulation* 2001;103:2668-73.
174. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure *JAMA* 2005;294:334-41.
175. Arnlov J, Lind L, Zethelius B, et al. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up. *Am Heart J* 2001;142:720-4.
176. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53
177. Witteles MR and Fowler BM. Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(2):93-102.
178. Ouwens DM and Diamant M. Myocardial insulin action and the contribution of insulin resistance to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113:76–85.
179. Márk L and Dani G. Diabetic dyslipidaemia and the atherosclerosis. *Orv Hetil.* 2016; 8;157(19):746-52.
180. Rosenblit PD. Do persons with diabetes benefit from combination statin and fibrate therapy? *Curr Cardiol Rep.* 2012; 14(1):112-24.