



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО
СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Љавдим Ф. Ибраими

**ПРОЦЕНКА НА ИЗРАЗЕНОСТ НА
МОРФОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛНИ
НАРУШУВАЊА НА СРЦЕТО, ДЕТЕКТИРАНИ
СО КОНВЕНЦИОНАЛНА И НАПРЕДНА
ЕХОКАРДИОГРАФИЈА КАЈ
АСИМПТОМАТСКИ ПАЦИЕНТИ СО
ДИЈАБЕТЕС ТИП 2**

Докторски труд

Скопје, 2026



„SS. CYRIL AND METHODIUS” UNIVERSITY IN SKOPJE



FACULTY OF MEDICINE

Lavdim F. Ibraimi

**ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF
MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CARDIAC
ABNORMALITIES DETECTED BY
CONVENTIONAL AND ADVANCED
ECHOCARDIOGRAPHY IN ASYMPTOMATIC
PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Doctoral Dissertation

Skopje, 2026

**ПРОЦЕНКА НА ИЗРАЗЕНОСТ НА МОРФОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛНИ
НАРУШУВАЊА НА СРЦЕТО, ДЕТЕКТИРАНИ СО КОНВЕНЦИОНАЛНА
И НАПРЕДНА ЕХОКАРДИОГРАФИЈА КАЈ АСИМПТОМАТСКИ
ИСПИТАНИЦИ СО ДИЈАБЕТЕС ТИП 2**

Докторанд:

Д-р Љавдим Ибраими

Ментор:

Проф. д-р Љубица Георгиевска – Исмаил, ментор

Медицински факултет, Скопје

Комисија:

Проф. д-р Маријан Бошевски , претседател

Медицински факултет, Скопје

Проф. д-р Љубица Георгиевска – Исмаил, ментор

Медицински факултет, Скопје

Проф. д-р Емилија Антова, член

Медицински факултет, Скопје

Проф. д-р Лидија Попоска, член

Медицински факултет, Скопје

Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска, член

Медицински факултет, Скопје

Датум на одбрана: _____

Научна област:

Медицински науки, клиничка медицина

На моите родители, за нивната безусловна љубов, грижа и поддршка, и за тоа што се мој вечен модел на посветеност и родителска доблест.

На Љумније, мојата сопруга и животна љубов, за нејзината безрезервна поддршка и посветеност што ми беа темел во животот и професионалниот пат.

На моите деца – Кренар, Мјелма, Љинд и Сидрит, извор на радост и постојана инспирација.

*Најголема благодарност исказувам до мојата почитувана менторка,
проф. д-р Љубица Георгиевска – Исмаил, која низ целиот мој професионален пат
несебично ми пренесуваше знаење, ми даваше совети и претставуваше постојана
поддршка. Нејзината харизма и високопрофесионален пристап, се пример и
модел кој заслужува да се следи. Се чувствувам навистина среќен и привилегиран
што имав и сè уште имам чест да бидам Ваш ученик!*

**ПРОЦЕНКА НА ИЗРАЗЕНОСТ НА МОРФОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛНИ
НАРУШУВАЊА НА СРЦЕТО, ДЕТЕКТИРАНИ СО КОНВЕНЦИОНАЛНА
И НАПРЕДНА ЕХОКАРДИОГРАФИЈА КАЈ АСИМПТОМАТСКИ
ИСПИТАНИЦИ СО ДИЈАБЕТЕС ТИП 2**

Анстракт

Вовед: Дијабетес мелитус претставува хронична метаболна болест која се карактеризира со перзистентна хипергликемија. Испитаниците со дијабетес мелитус тип 2 (ДМТ2) се изложени на зголемен ризик од развој на кардиоваскуларни заболувања (КВЗ). Морфолошките и функционалните промени на срцето предизвикани од преддијабетес (пДМ) или ДМТ2 со висока прецизност се детектираат со конвенционална трансторакална две-димензионална (2Д) ехокардиографија, а особено со примена на напредни ехокардиографски техники како speckle tracking ехокардиографијата, кои ја проценуваат миокардната деформација и овозможуваат идентификација на субклиничка срцева дисфункција.

Цели: Целта на студијата беше да се утврдат преваленцијата и степенот на субклиничка систолна и ДД кај асимптоматски испитаници со пДМ и ДМТ2, без присуство на коронарна артериска болест (КАБ) и клинички значајна валвуларна срцева болест, со и без артериска хипертензија (ХТА). Дополнително, имавме за цел да ја утврдиме поврзаноста на присуство на дијастолна дисфункција (ДД), односно на секој од мерените параметри значајни за определување на ДД/дијастолна крутост со биохемиските маркери на регулација на гликемијата во серум, со систолната субклиничка дисфункција и десносрцевите нарушувања определени ехокардиографски. Натаму, целта беше и да се утврдат значајни предиктивни фактори на појава на дијастолна и/или систолна субклиничка дисфункција, односно да се утврди сензитивноста и специфичноста на маркерите на ДД и глобалната ЛК деформација утврдени ехокардиографски.

Методи: Беше изведена аналитичка, опсервациона, пресечна студија во која беа регрутирани 203 асимптоматски испитаници од двата пола, дијагностицирани со пДМ или ДМТ2 во Центарот за дијабетес во ЈЗУ Општа болница Куманово. Кај сите испитаници, покрај утврдување на демографски карактеристики и земање на анамнеза, беше изведен физикален преглед, 2-канална електрокардиографија, 2Д ехокардиографија и коронарен стрес-тест. Во случаи на сомнеж за присуство на

КАБ, беше изведена коронарна ангиографија. Со конвенционална и напредна 2Д ехокардиографска анализа беа проценети внатрешните димензии на кавитетите и дебелините на сидовите, мускулната маса, систолната и дијастолната функција, сегментната кинетика, како и лонгитудиналната, радијална и циркумферентна деформација на левата комора (ЛК), лонгитудинална деформација на левата преткомора (ЛП) и на слободниот сид на десната комора (ДК). Со цел идентификација на фенотип на срцева слабост со сочувана ЛК ејекциона фракција (СС-СЕФ), кај сите испитаници беше одредено нивото на NT-proBNP (pg/mL) во крвта.

Резултати: Во студијата беа вклучени вкупно 203 испитаници, со средна возраст од 54 години, од кои 135 (66,5%) со ДМТ2 и 68 (33,5%) со пДМ. Кохортата покажа приближно рамномерна полова распределба, со благо доминирање на женскиот пол, како и висока преваленција на прекумерна телесна тежина и дебелина (89,2%). Дислипидемијата и ХТА беа најзастапените кардиоваскуларни ризик-фактори, со висока преваленција на позитивна семејна анамнеза за ДМТ2 и КВЗ. Физикалниот преглед покажа нормални средни вредности на крвниот притисок и срцевата фреквенција, без клинички знаци на СС, додека ЕКГ беше во најголем дел нормален, со ретки неспецифични ST-T промени, нарушувања на спроводливоста и поединечни ектопични удари. Лабораториските анализи укажаа на метаболни абнормалности со субоптимална гликемиска контрола кај приближно една четвртина од испитаниците и лесно редуцирана бубрежна функција, додека воспалителните и срцевите биомаркери во најголем дел беа во референтни граници. Со помош на 2Д ехокардиографија, внатрешните димензии на ЛК беа во референтни граници, додека највисока преваленција на ЛК хипертрофија, индексирана на висина крената на 2,7 (ЛКМh2,7), беше забележана кај испитаниците со ДМТ2. Иако средната ЛКЕФ% беше сочувана, приближно една третина од испитаниците имаа редуцирана глобална лонгитудинална деформација (GLS%), што укажа на присуство на субклиничка систолна дисфункција, со статистички значајно полоши вредности кај групата со ДМТ2. Радијалната и циркумферентната деформација (GRS% и GCS%) останаа сочувани, додека вредностите на ДК-GLS%, иако не укажаа на субклиничка систолна дисфункција, беа во согласност со наодите од претходни клинички студии кои споредуваат

испитаници со ДМТ2 и здрава популација. Кај повеќе од две третини од испитаниците беше констатирана ЛП дилатација, особено кај женскиот пол, при индексација на ЛП волумен со квадратот на телесната висина ($ЛПВh^2$). ЛП деформацијата во фазата на резервоар (PALS%) беше под очекуваната средна вредност, со статистички значајно пониски вредности кај испитаниците со ДМТ2 во споредба со оние со пДМ ($p = 0,020$), додека ЛП деформацијата во фазата на контрактилна функција (PACS%) остана во нормални граници, без значајни разлики меѓу групите. Дијастолната функција на ЛК беше оценета според ASE препораките од 2016 и 2025 година, како и според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година, при што највисока преваленција на ДД беше забележана согласно најновите ASE 2025 препораки, кај околу 20% од испитаниците. Во оваа студија, индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI), а особено индексот на ЛП крутост (LASI), се издвоија како нови, клинички корисни и независни предиктивни параметри за идентификација на ДД кај испитаниците со ДМТ2. ХТА, возраста и индексот на телесна маса (ИТМ) се потврдија како клучни модификатори на срцевото ремоделирање и раната ДД кај испитаниците со ДМТ2, при што зголемениот ИТМ беше значајно поврзан со поголем број сегменти со намалена лонгитудинална деформација ($LS < 13\%$) и редуцирани вредности на GCS% на ендокардно и миокардно ниво, што укажува на присуство и на субклиничка систолна дисфункција. Повисоките вредности на серумско ниво на гликемија и HbA1c беа значајно асоцирани со поизразена ДД на ЛК, како и со поизразена субклиничка систолна дисфункција, како на ЛК, така и на ДК. Дополнително, беше утврдена значајна корелација помеѓу параметрите на глобалната и сегменталната лонгитудинална деформација на ЛК и поголемиот дел од ехокардиографските показатели на ДД. Исто така, беше идентификувана значајна асоцијација помеѓу систолната дисфункција на ДК и присуството на дијастолна и/или субклиничка систолна дисфункција на ЛК, при што овие односи беа најизразени кај испитаниците со пДМ. LASI се издвои како еден од најзначајните независни предиктори за појава на ДД, дефинирана согласно сите три применети дијагностички дефиниции во оваа студија. Кај испитаниците со ДМТ2, пониските вредности на GLS% беа асоцирани со нарушени индекси на систолна функција на ЛК и ДК, како и со редуцирана ЛП деформација.

Заклучок: Кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ беа идентификувани рани структурни и функционални промени на срцето при постоење на сочувана ЛКЕФ%, но со присуство на субклиничка систолна и ДД, поизразени кај испитаниците со ДМТ2. Примената на 2Д speckle tracking ехокардиографијата, особено параметрите на лонгитудиналната деформација на ЛК, ДК и преткоморната деформација, овозможи рана детекција на миокардно-преткоморно ремоделирање. Индексот на ЛП крутост (LASI) се издвои како силен и независен предиктор на ДД, нагласувајќи ја неговата потенцијална клиничка улога во раната идентификација на дијабетично срцево заболување.

Клучни зборови: дијабетес мелитус тип 2, предијабетес, дијабетично срцево заболување, субклиничка систолна дисфункција, дијастолна дисфункција, 2Д speckle tracking ехокардиографија, глобална лонгитудинална деформација, глобална радијална деформација, глобална циркумферентна деформација, индекс на преткоморна крутост

**ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF MORPHOLOGICAL AND
FUNCTIONAL CARDIAC ABNORMALITIES DETECTED BY
CONVENTIONAL AND ADVANCED ECHOCARDIOGRAPHY IN
ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by persistent hyperglycemia. Individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at increased risk of cardiovascular diseases (CVD). Morphological and functional cardiac changes associated with prediabetes (PreDM) or T2DM can be detected with high precision using conventional transthoracic two-dimensional (2D) echocardiography, particularly by advanced echocardiographic techniques such as speckle tracking echocardiography (STE), which enable the assessment of myocardial deformation and the identification of subclinical cardiac dysfunction.

Objectives: The study aimed to determine the prevalence and extent of subclinical systolic and diastolic dysfunction in asymptomatic individuals with PreDM and T2DM, without evidence of coronary artery disease (CAD) or clinically significant valvular heart disease, with or without arterial hypertension (HTN). Additional objectives were to assess the association between diastolic dysfunction—or individual echocardiographic parameters relevant for the assessment of diastolic dysfunction/diastolic stiffness—and biochemical markers of glycemic control, subclinical systolic dysfunction, and echocardiographically determined right ventricular dysfunction. Furthermore, the study aimed to identify significant predictive factors for the development of diastolic and/or systolic subclinical dysfunction and to evaluate the sensitivity and specificity of echocardiographic markers of diastolic dysfunction and global left ventricular (LV) deformation.

Methods: We conducted an analytical, observational, cross-sectional study, including 203 asymptomatic participants of both sexes diagnosed with PreDM or T2DM at the Diabetes Center, General Hospital - Kumanovo. All participants underwent assessment of demographic characteristics and medical history, physical examination, 12-lead electrocardiography (ECG), 2D echocardiography, and coronary stress testing. In cases of suspected CAD, coronary angiography was performed. Conventional and advanced 2D echocardiographic analysis were used to evaluate chamber dimensions, wall thickness,

myocardial mass, systolic and diastolic function, segmental wall motion, as well as longitudinal, radial, and circumferential deformation of the left ventricle (LV), longitudinal deformation of the left atrium (LA), and longitudinal deformation of the right ventricular (RV) free wall. To identify a phenotype of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), NT-proBNP levels (pg/mL) were measured in all participants.

Results: A total of 203 subjects were included, with a mean age of 54 years; 135 (66.5%) had T2DM and 68 (33.5%) had PreDM. The cohort demonstrated an approximately balanced sex distribution with a slight predominance of women, as well as a high prevalence of overweight and obesity (89.2%). Dyslipidemia and HTN were the most prevalent cardiovascular risk factors, with a high frequency of positive family history of T2DM and CVD. Physical examination revealed normal mean blood pressure and heart rate values, without clinical signs of heart failure. Electrocardiography was largely normal, with occasional nonspecific ST-T changes, conduction abnormalities, and isolated ectopic beats. Laboratory analyses indicated metabolic abnormalities with suboptimal glycemic control in approximately one quarter of participants and mildly reduced renal function, while inflammatory and cardiac biomarkers were mostly within reference ranges. On 2D echocardiography, LV internal dimensions were within reference limit, whereas the highest prevalence of LV hypertrophy indexed to height ^{2.7} (LVMh^{2.7}) was observed in subjects with T2DM. Although mean LVEF% was preserved, approximately one third of participants exhibited reduced LV global longitudinal strain (GLS%), indicating the presence of subclinical systolic dysfunction, with significantly worse values in the T2DM group. Radial and circumferential strain (GRS% and GCS%) remained preserved. RV GLS% values did not indicate overt subclinical systolic dysfunction, but were consistent with findings from previous studies comparing T2DM patients with healthy populations. Left atrial (LA) dilation was observed in more than two thirds of participants, particularly among women, when indexed to height squared (LAVh²). LA reservoir strain (PALS%) was below expected mean values, with significantly lower values in subjects with T2DM compared to those with preDM ($p = 0.020$), while LA contractile strain (PACS%) remained within normal ranges without significant intergroup differences. LV diastolic function was assessed according to ASE recommendations from 2016 and 2025, as well as the criteria proposed by Tolvaj et al. (2025). The highest prevalence of diastolic dysfunction (approximately 20%) was

identified according to the ASE 2025 recommendations. In this study, the left atrioventricular coupling index (LACI), and particularly the left atrial stiffness index (LASI), emerged as novel, clinically useful, and independent predictors for the identification of diastolic dysfunction in subjects with T2DM. HTN, age, and body mass index (BMI) were confirmed as key modifiers of cardiac remodeling and early diastolic dysfunction in T2DM. Increased BMI was significantly associated with a greater number of LV segments exhibiting reduced longitudinal strain (LS <13%) and reduced endocardial and myocardial GCS% values, indicating the presence of subclinical systolic dysfunction. Higher serum glucose and HbA1c were significantly associated with more pronounced diastolic dysfunction and subclinical systolic dysfunction of both LV and RV. Additionally, significant correlations were identified between global and segmental LV longitudinal strain parameters and most echocardiographic indicators of diastolic dysfunction. Furthermore, a significant association was observed between RV systolic dysfunction and the presence of diastolic and/or subclinical systolic LV dysfunction, particularly pronounced in subjects with preDM. LASI emerged as one of the most significant independent predictors of diastolic dysfunction across all three diagnostic definitions applied in this study. In subjects with T2DM, lower GLS% values were associated with impaired systolic indices of both the LV and RV, as well as reduced LA strain.

Conclusion: Early structural and functional cardiac changes were identified in subjects with T2DM and preDM despite preserved LVEF, with the presence of subclinical systolic and diastolic dysfunction, more pronounced in subjects with T2DM. The application of 2D speckle tracking echocardiography, particularly parameters of LV and RV longitudinal strain and LA strain, enabled early detection of myocardial and atrial remodeling. The left atrial stiffness index (LASI) emerged as a strong and independent predictor of diastolic dysfunction, highlighting its potential clinical value in the early identification of diabetic heart disease.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, prediabetes, diabetic heart disease, subclinical systolic dysfunction, diastolic dysfunction, 2D speckle tracking echocardiography, global longitudinal strain, global radial strain, global circumferential strain, left atrial stiffness index

СОДРЖИНА

1. Вовед

1.1. Дијабетес мелитус тип 2 и кардиоваскуларни заболувања.....	17
1.2. Дијабетична кардиомиопатија.....	18
1.3. Патофизиолошки механизми на кардиоваскуларно оштетување од ДМТ2.....	19
1.3.1. Енергетски метаболизам на миокардот.....	19
1.3.2. Миокардна стеатоза.....	20
1.3.3. Коронарна микроваскуларна дисфункција.....	21
1.4. Структурни промени.....	21
1.4.1. Хипертрофија на срцето.....	21
1.4.2. Миокардна фиброза.....	22
1.5. Функционални нарушувања.....	23
1.5.1. Дијастолна дисфункција.....	23
1.5.2. Систолна дисфункција.....	24
1.6. Предложени подгрупи на дијабетична срцева болест.....	24
1.6.1. Дијагноза на дијабетична срцева болест со фенотип на СС-СЕФ.....	25
1.7. Ехокардиографија.....	27
1.7.1. Дијагноза на дијастолна дисфункција во присуство на сочувана ЛКЕФ.....	28
1.7.2. Ехокардиографска проценка на притисокот на полнење на ЛК и градација на дијастолната дисфункција.....	29
1.8. Улогата на миокардната деформација во раната дијагноза на дијабетична срцева болест.....	32
1.9. Потенцијални клинички биомаркери кај дијабетична срцева болест.....	33
2. Мотив на истражувањето.....	36
3. Цели на истражувањето.....	36
4. Материјал и методи.....	37
4.1. Критериуми за вклучување и исклучување од студијата.....	37
4.1.1. Инклузиони критериуми.....	37
4.1.2. Ексклузиони критериуми.....	38
4.2. Методи.....	38
4.2.1. Демографски и анамнестички податоци.....	38
4.2.2. Антропометриски мерења и физикален преглед.....	39
4.3. Лабораториски испитувања од венска крв.....	40
4.4. Електрокардиографија.....	40
4.5. Ехокардиографија.....	40
4.5.1. Мерење на левокоморни димензии и волумени.....	41
4.5.2. Проценка на глобална левокоморна систолна функција.....	43
4.5.3. Проценка на ЛК регионална функција.....	44
4.5.4. Проценка на лева преткомора.....	45
4.5.5. Проценка на брзините на трансмитрален проток.....	46
4.5.6. Проценка на пулмонален венски проток.....	47
4.5.7. Мерење на брзина на движење на митралниот прстен кон врвот на левата комора со користење на Ткивен Доплер.....	47
4.5.8. Проценка на десна преткомора, десна комора и пулмонален артериски притисок.....	48
4.5.9. Проценка на валвуларен апарат.....	49
4.5.10. Проценка на аорта.....	49

4.6. Мерење на миокардна деформација.....	50
4.6.1. Лонгитудинална деформација на левата комора.....	50
4.6.2. Радијална деформација на левата комора.....	51
4.6.3. Циркумферентна деформација на левата комора.....	51
4.6.4. Лонгитудинална деформација на десната комора.....	52
4.6.5. Лонгитудинална деформација на лева преткомора.....	52
4.7. Коронарен стрес тест.....	53
4.8. Коронарна ангиографија.....	54
5. Статистичка обработка.....	54
6. Резултати	
6.1. Базални карактеристики на испитаниците.....	56
6.2. Физикален преглед и електрокардиографија.....	58
6.3. Лабораториски наоди.....	59
6.4. Ехокардиографски наоди.....	61
6.4.1. Левокоморни димензии, маса и релативна дебелина на сидовите.....	61
6.4.2. Левокоморна систолна функција.....	64
6.4.3. Димензии и функција на десно срце.....	67
6.4.4. Лева преткомора.....	68
6.4.5. Дијастолна ЛК функција.....	71
6.4.6. Димензии на аорта.....	76
6.4.7. Валвуларна болест, коронарографија и коронарен стрес тест.....	77
6.5. Споредба на присуство на артериска хипертензија, односно поврзаност на возраста со лабораториски наоди и ехокардиографски определени параметри на ЛК и ДК систолна ЛК дијастолна функција.....	77
6.5.1. Артериска хипертензија.....	77
6.5.2. Возраст.....	80
6.5.3. Индекс на телесна маса.....	81
6.6. Поврзаност на биохемиските маркери на регулација на гликемија во серум со ехокардиографски параметри на систолна и дијастолна функција (ЛК и/или ДК).....	86
6.7. Поврзаност на присуство на дијастолна дисфункција, односно на секој од мерените параметри значајни за определување на дијастолна дисфункција/дијастолна крутост со систолната субклиничка дисфункција.....	97
6.8. Поврзаност на десносрцево нарушување (функција и/или деформација) со присуство на дијастолна дисфункција и/или систолна субклиничка дисфункција.....	122
6.9. Значајни предиктивни фактори на појава на дијастолна дисфункција, сензитивноста и специфичноста на факторите утврдени ехокардиографски.....	144
6.9.1. Дијастолна дисфункција дефинирана согласно ASE од 2016 година.....	144
6.9.2. Дијастолна дисфункција дефинирана согласно Tolvaj M и сор. од 2025 година.....	150
6.9.3. Дијастолна дисфункција дефинирана согласно ASE од 2025 година.....	155

6.10. Значајни предиктивни фактори на појава на субклиничка систолна дисфункција, сензитивноста и специфичноста на факторите утврдени ехокардиографски.....	162
6.10.1. Левокоморна глобална лонгитудинална деформација (GLS%).....	162
6.10.2. Број на сегменти со левокоморна лонгитудинална деформација од <-13%.....	168
6.10.3. Левокоморна глобална радијална деформација (GRS%).....	173
6.10.4. Левокоморна глобална циркумферентна деформација (GCS%).....	178
6.11 Репродуцибилност	188
7. Дискусија.....	190
8. Ограничување на студијата.....	277
9. Заклучоци	278
10. Примена на резултатите и очекуван научен придонес	285
11. Референци.....	288
12.Изјави	306
12. Кратенки	307

1. Вовед

1.1. Дијабетес мелитус тип 2 и кардиоваскуларни заболувања

Дијабетес мелитус тип 2 (ДМТ2) претставува едно од најчестите метаболни нарушувања ширум светот, чиј развој првенствено е резултат на комбинација од два главни фактори: нарушена секреција на инсулин од β -клетките на панкреасот и намалена чувствителност на периферните ткива кон инсулинот (1). Приближно 90% од сите случаи на дијабетес се манифестираат како ДМТ2, кој најчесто се јавува кај лица постари од 45 години (2). Сепак, поради зголемената телесна тежина, физичката неактивност и консумирањето на високоенергетски диети, ДМТ2 сè почесто се дијагностицира и кај деца, адолесценти и млади возрасни лица.

Најновите упатства на Европското кардиолошко здружение (European Society of Cardiology-ESC) од 2023 година за менаџирање на кардиоваскуларни болести кај испитаници со дијабетес, препорачуваат проценка на десетгодишниот ризик за кардиоваскуларни нарушувања (Cardiovascular Disease-CVD) со користење на SCORE2-Diabetes скор (Systemic Coronary Risk Estimation score), кај испитаници со ДМТ2 без присуство на симптоматска атеросклеротска кардиоваскуларна болест (asymptomatic cardiovascular disease-ASCVD) или тешко оштетување на целните органи (Target-end-Organ Damage-TOD) (3).

Испитаниците со ДМТ2 се изложени на зголемен ризик од развој на кардиоваскуларни заболувања (КВЗ) меѓу кои спаѓаат: коронарна артериска болест (КАБ), срцева слабост (СС), преткоморна фибрилација (ПФ), болести на аортата и другите периферни артерии како и мозочен удар (3).

Срцевата слабост претставува една од најчестите почетни манифестации на КВЗ кај испитаници со ДМТ2, и може да се манифестира како срцева слабост со сочувана ејекциона фракција (СС-СЕФ), срцева слабост со лесно редуцирана ејекциона фракција (СС-ЛРЕФ) и срцева слабост со редуцирана ејекциона фракција (СС-РЕФ) (4) (табела 1).

Главни причинители за развој на СС кај ДМТ2 се КАБ, хипертензија, директни или индиректни ефекти на хипергликемија и дебелина, како и сродни фактори поврзани со структурни и функционални нарушувања на миокардот (5).

Табела 1. Фенотипска изразеност на СС според дистрибуцијата на ејекционата фракција (Преземено од: McDonagh и сор.) (4).

HF phenotype	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Criterion 1	Symptoms and/or signs ^a	Symptoms and/or signs ^a	Symptoms and/or signs ^a
Criterion 2	LVEF $\geq 50\%$	LVEF 41–49%	LVEF $\leq 40\%$
Criterion 3	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction or raised filling pressures, including raised natriuretic peptides	None	None

HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction.

^aSymptoms include, for example, breathlessness, ankle swelling, and fatigue. Signs may not be present at an early stage or in patients receiving diuretics.

1.2. Дијабетична кардиомиопатија

Дијабетичната кардиомиопатија се дефинира како присуство на абнормална структура и функција на миокардот кај лица со ДМТ2, во отсуство на други срцеви ризик-фактори, како што се КАБ, хипертензија или значајна валвуларна болест. Концептот дека ДМТ2 може директно да предизвика миокардна дисфункција датира од 1954 година, кога Лундбек (Lundbæk) забележал дека миокардната дисфункција е честа компликација кај испитаници со дијабетес, присутна кај приближно две третини од постарите испитаници со ДМТ2 (5). Тој потоа станал првиот истражувач кој предложил дијагноза на специфична кардиомиопатија поврзана со ДМТ2.

Во 1972 година, Рублер и сор. (6) го предложија терминот „дијабетична кардиомиопатија” врз основа на нивното искуство кај возрасни испитаници со дијабетес кои страдале од конгестивна СС, а кај кои беа исклучени присуство на КАБ, валвуларна или вродена срцева болест, хипертензија или алкохолизам.

Во 1974 година, Framingham Heart Study (FHS) која претставува голема проспективна студија, покажа повисока инциденца на СС кај жени со ДМТ2 за пет

пати, и кај мажи со ДМТ2 за 2,4 пати, по исклучување на други ризик фактори како што се возраста, КАБ и хипертензија (7). Слично на тоа, и други современи кохортни студии сугерираат дека дијабетесот е независно поврзан со 1,7 до 2,5 пати поголем ризик од развој на СС.

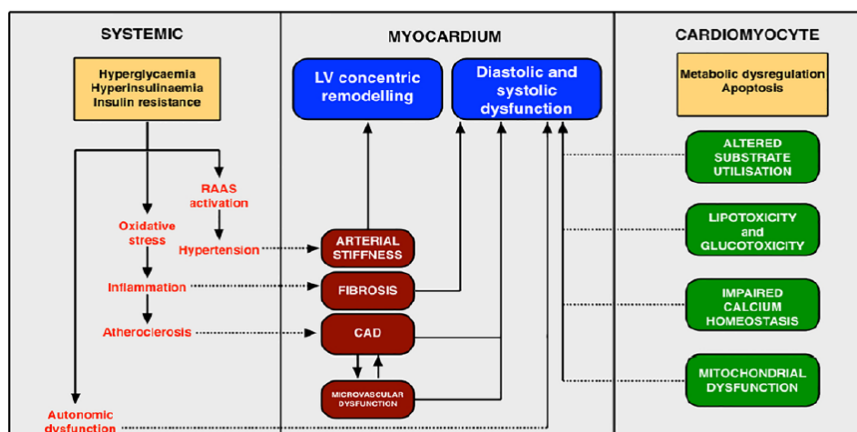
Во 2013 година, Фондацијата Американски Колеџ за Кардиологија (American College of Cardiology Foundation), Американското Здружение за Срце (American Heart Association) (8) и Европското Здружение за Кардиологија (European Society of Cardiology) во соработка со Европското Здружение за Проучување на Дијабетес (European Association for the Study of Diabetes) (9), ја дефинираа дијабетичната кардиомиопатија како клиничка состојба на левокоморна дисфункција што се јавува во отсуство на коронарна атеросклероза и хипертензија кај испитаници со ДМТ2.

1.3. Патофизиолошки механизми на кардиоваскуларно оштетување од ДМТ2

Патофизиолошките механизми кои водат до оштетување на срцето кај испитаници со ДМТ2, во отсуство на други кардиоваскуларни ризик-фактори, и натаму не се целосно разјаснети. Како најважни предложени механизми за негово настанување се набројуваат: миокардна липотоксичност и глукотоксичност, оштетување од гликолизирани крајни производи и реактивни видови на кислород, нарушена калциумска хомеостаза, митохондријална дисфункција, активирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, нарушено искористување на миокардниот енергетски супстрат и срцева автономна невропатија (слика 1) (10).

1.3.1. Енергетски метаболизам на миокардот

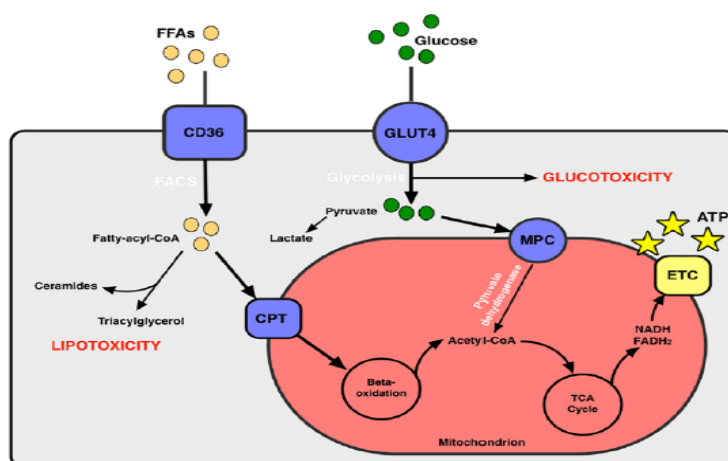
Нарушената употреба на миокардниот супстрат и изменетиот енергетски метаболизам неодамна беа опишани кај испитаници со ДМТ2 и се сметаат за важни фактори кои придонесуваат за развој на срцеви оштетувања. Во нормални услови, срцето приближно 70% од својата енергија ја обезбедува од метаболизмот на слободни масни киселини, а околу 30% од метаболизмот на гликоза (11). Поради зголемената достапност на масните киселини кај испитаници со ДМТ2, постои поместување кон зголемена употреба на масни киселини од страна на миокардот. Ова доведува до метаболичка неефикасност на дијабетичното срце, поради намалениот придонес на аденозин трифосфат (АТФ).



Слика 1. Локални и системски пертурбации вклучени во патофизиологијата на оштетување на срцето од ДМТ2. RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system; CAD, coronary artery disease; LV, left ventricle. (Преземено од: Gulsin и соp.) (10).

1.3.2. Миокардна стеатоза

Метаболната дисрегулација игра улога во патогенезата на ДМТ2. Инсулинската резистенција доведува до намалена достапност на гликозата во миокардот. Постојат зголемена достапност на слободни масни киселини и тенденција кон нивна оксидација во миоцитот. Сепак, снабдувањето со масни киселини, го надминува оксидативниот капацитет на срцето, што резултира со неоксидативен метаболизам на липидите (12).



Слика 2. Енергетски метаболизам на миоцитите и промени кои придонесуваат за липотоксичност и глукотоксичност. CoA, coenzyme A; CD36, cluster of differentiation 36; FACS; FFAs, free fatty acids; CPT, carnitine palmitoyltransferase; FADH₂, flavine adenine dinucleotide; GLUT 4, glucose transporter type 4; MPC, mitochondrial pyruvate carrier; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide; TCA, tricarboxylic acid; ETC, electron-transport chain; ATP, adenosine triphosphate. (Преземено од: Brindley и соp.) (13).

Керамид и диацилглицерол, како продукти на неоксидативниот липиден метаболизам, имаат токсично дејство врз кардиомиоцитите и може да предизвикуваат миокардна дисфункција, апоптоза и фиброза (13) (слика 2).

1.3.3. Коронарна микроваскуларна дисфункција

Абнормалностите на васкуларната функција, вклучувајќи ја и ендотелната дисфункција, се добро познати кај испитаници со ДМТ2. Како најважни механизми кои придонесуваат за појава на коронарна микроваскуларна дисфункција се сметаат: ендотелна дисфункција, зголемена миокардна маса со намалена капиларна густина, миокардна фиброза и намален трансмиокарден перфузиски градиент како резултат на зголемување на левокоморниот (ЛК) дијастолен притисок (14). Потенцијалната поврзаност помеѓу коронарната микроваскуларна дисфункција и дијастолното оштетување кај ДМТ2 сè уште не е целосно докажана. Сепак, микроваскуларната дисфункција може да коегзистира и дополнително да ги потенцира ефектите на епикардната КАБ врз срцевата дисфункција (14).

1.4. Структурни промени

Двете главни структурни промени кои го карактеризираат влијанието на ДМТ2 врз срцето се: миокардната хипертрофија и интерстицијалната фиброза. Во зависност од присутниот модел претставен од овие две структурни промени, клиничкиот фенотип варира од субклиничка дијастолна дисфункција, преку дијастолна дисфункција и СС-СЕФ, до појава на систолна дисфункција и СС-РЕФ (табела 2). Фенотипот со СС-СЕФ, се карактеризира со хипертрофија и зголемена крутост на сидовите на ЛК, а на клеточно ниво, кардиомиоцитите делуваат хипертрофирани со нормална структура на саркомерите, и се придружени со зголемено таложеење на колаген во интерстицијалниот простор. Фенотипот со СС-РЕФ се карактеризира со зголемени волумени на ЛК поради нејзина дилатација, со оштетување на кардиомиоцитите и нивна замена со фиброза и губење на саркомерите (15).

1.4.1. Хипертрофија на срцето

Дијабетесот и диетите богати со јагленихидрати претставуваат значаен ризик-фактор за појава на срцева хипертрофија и други компликации (15), состојба која се јавува кај голем дел од асимптоматските испитаници со ДМТ2 (до 56%) (16).

Срцевата хипертрофија е силно поврзана со прогресија кон СС, особено во присуство на артериска хипертензија, како и со зголемена инциденца на други клинички збиднувања, вклучувајќи мозочен удар и ненадејна срцева смрт (17).

Кога кардиомиоцитите се изложени на зголемен гликозен стрес, тие стануваат поголеми преку засилена протеинската синтеза со додавање на нови саркомери. Овој процес резултира со нивно зголемување во должина (ексцентрична хипертрофија) и ширина (концентрична хипертрофија) (18). Микроваскуларната ендотелна дисфункција исто така може да придонесе кон зголемување на миоцитите, преку паралелно додавање на саркомери, со отстранување на NO-зависните ограничувања на прохипертрофичните стимули (19).

1.4.2. Миокардна фиброза

Миокардна фиброза претставува главна патолошка карактеристика на ефектите на ДМТ2 врз срцевиот мускул. Таа ги опфаќа сидовите на ЛК и ДК, што доведува до ремоделирање, дилатација и дисфункција на срцето, појава на аритмии и, во понатамошниот тек, конгестивна СС (20).

Се смета дека миокардната фиброза може да биде посредувана од оштетувања предизвикани од напредни гликолизирачки крајни продукти (AGEs) и липотоксичност, која води кон апоптоза (5). Срцевите фибробласти, како примарни клетки задолжени за синтеза на миокардниот матрикс, под дејство на одредени фактори на раст, подлежат на фенотипска трансформација во епително-мезенхимални клетки кои инфилтрираат во миокардот.

Различни механички и биолошки патолошки инсулти можат да ја индуцираат транзицијата на фибробластите од стадиум на мирување во активна фаза, проследена со нивна пролиферација, миграција и зголемена продукција на екстрацелуларен матрикс (21).

Во дијабетичната срцева болест, дорегулацијата на профибротични фактори, како што е трансформиращкиот фактор на раст бета 1 (TGF- β 1) и фактор на раст на сврзното ткиво (CTGF), доведува до абнормално таложење на протеини во вонклеточниот матрикс (22).

Миокардната хипертрофија и фиброза претставуваат коегзистирачки структурни обележја, кои најверојатно се резултат на заеднички патофизиолошки механизми. Типичен пример е уништувањето на кардиомиоцитите: дијабетичното

срце реагира со компензациска хипертрофија на преостанатите клетки, паралелно со активирање на воспалителни процеси кои го поттикнуваат развојот на фиброза.

1.5. Функционални нарушувања

Иако дел од авторите сметат дека СС-СЕФ и СС-РЕФ претставуваат различни фенотипови на дијабетичната срцева болест, овие клинички ентитети традиционално се опишуваат како две последователни фази во текот на прогресијата на дијабетесот. Раната фаза се карактеризира со зголемена крутост на миокардот, зголемени притисоци на полнење на преткомората и нарушена дијастолна функција, која, иако поретко, може да премине во доцнежна фаза со натамошно влошување на дијастолната функција и појава на систолна дисфункција (23). И дијастолната, и систолната левокоморна дисфункција може да се детектираат со ехокардиографија, благодарение на нејзината широка достапност и релативно ниска цена (24). За жал, скрининг-стратегииите што вклучуваат мерење на нивото на Nt-proBNP, тестови на срцево оптоварување и примена на напреднати ехокардиографски техники сè уште не се целосно валидирани за идентификација на субклиничка дисфункција кај испитаници со ДМТ2 (25).

1.5.1. Дијастолна дисфункција

Левокоморната дијастолна дисфункција (ДД), која произлегува од зголемената крутост на срцевиот мускул поради миокардна фиброза и хипертрофија (26), претставува иницијален и најчест функционален дефицит кај дијабетичната срцева болест, и најчесто, ѝ претходи на појавата на систолна дисфункција (27).

Кај 40-75% од асимптоматски испитаници со ДМТ1 или ДМТ2, со помош на конвенционална ехокардиографија и ткивен Доплер е детектирана ЛК ДД. Таа се карактеризира со задоцнета и продолжена дијастолна фаза, нарушено рано дијастолно полнење, пролонгирана изоволуметриска релаксација, зголемено преткоморно полнење и изразена миокардна крутост, најчесто во доцната дијастола (28). Слични дијастолни промени се пријавени и кај експериментални животински модели со дијабетес, дури и во отсуство на други фактори на срцево заболување (29). Во една студија од 90-тите, дијастолната дисфункција беше поврзана со стареењето, подолгото траење на дијабетесот, покачен крвен притисок, зголемена

дебелина на меѓукоморната преграда, дислипидемија и високи вредности на гликозилиран хемоглобин A1c (HbA1c) (30).

1.5.2. Систолна дисфункција

Како што процесите во дијабетичната срцева болест подмолно прогресираат кон развој на ексцентрично ремоделирање, може да се појави систолна дисфункција. Оваа состојба се карактеризира со неповолна прогноза, со годишна стапка на морталитет од 15-20% и зголемена инциденца на конгестивна СС и ненадејна срцева смрт (28). Иако традиционално се смета дека систолната дисфункција се јавува како подоцнежна фаза што следи по ДД при дијабетична срцева болест, неколку студии укажуваат дека таа може да се манифестира и независно. Опишани се случаи на систолна дисфункција со зачувана дијастолна функција, што укажува дека ДД не мора секогаш да биде првичната функционална промена (31). Во една студија на испитаници со ДМТ2 без документирана кардиоваскуларна болест и без докази за исхемија по изведен коронарен стрес-тест, кај вкупно 262 испитаници беше откриена асимптоматска ЛК дисфункција. Од нив, 27% имаа изолирана систолна дисфункција и 16% изолирана ДД (32).

1.6. Предложени подгрупи на дијабетична срцева болест

Предложени се неколку подгрупи на дијабетична срцева болест. Fang и сор. (33) и Maisch и сор. (34) опишаа четири стадиуми, при што секој нареден стадиум претставува понапредна форма на процесот на развој - започнувајќи од СС-СЕФ, па сè до СС-РЕФ) (табела 2).

Табела 2. Стадиуми на дијабетична срцева болест (Преземено од: Fang и сор. и Maisch и сор.) (33,34).

Classification	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
Stage	Early/middle	Middle	Middle/late	Late
Characteristics	HF with normal EF, hypertrophy	HF with normal and reduced EF	Including hypertension, microangiopathy	HFREF including coronary artery disease
Symptoms of HF	NYHA I	NYHA II	NYHA II-III	NYHA II-IV
Structural features (Imaging, biopsy)	Hypertrophy ↑ LV mass	Hypertrophy ↑ LV mass and wall thickness Dilatation Fibrosis	Dilatation Fibrosis Microangiopathy (small vessel disease)	Dilatation Fibrosis Microangiopathy Macroangiopathy
Functional features	Diastolic dysfunction	Diastolic and systolic dysfunction		
Cardiac MRI LGE	Infrequent	Possible	Frequent	Very frequent
Troponins	Infrequent	Infrequent	Positive if concurrent inflammation or ischaemia	Positive in infarction or severe heart failure

Adapted from Fang *et al* and Maisch *et al*.

EF, ejection fraction; HF, heart failure; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; LGE, late gadolinium enhancement; NYHA, New York Heart Association; LV, left ventricle.

Испитаниците со дијабетична срцева болест во стадиум 1 се асимптоматски и се карактеризираат со присуство на ДД. Стадиумите 2 и 3 се одликуваат со комбинирани абнормалности на дијастолната и систолната функција. Испитаниците во стадиум 4 имаат симптоматска СС, која се карактеризира со изразена фиброза и дилатација на срцето, како и со честа коегзистенција на КАБ.

1.6.1. Дијагноза на дијабетична срцева болест со фенотип на СС-СЕФ

Испитаниците со дијабетична срцева болест со рестриктивен фенотип, односно со СС-СЕФ, најчесто се дебели и страдаат од ДМТ2. Главните симптоми и знаци се: отежнато дишење и отоци на потколениците.

За поставување на дијагноза на дијабетична срцева болест со рестриктивен фенотип односно со СС-СЕФ, неопходно е претходно исклучување на КАБ, значајна валвуларна болест, инфилтративни заболувања и хипертензивна срцева болест (35) (табела 3 и слика 3). Присуството на овие состојби може сигурно да се исклучи со употреба на Доплер ехокардиографија и коронарна ангиографија.

Табела 3. Споредба помеѓу дијабетична срцева болест со рестриктивен фенотип/СС-СЕФ и дилатативен фенотип/СС-РЕФ (Преземено од: Elliott и сор.) (35).

	DMCMP with restrictive/HFPEF phenotype	DMCMP with dilated/HFREF phenotype
Pathophysiology		
Myocardial structure	- Cardiomyocyte hypertrophy - Reactive interstitial fibrosis - Microvascular AGEs - Microvascular rarefaction	- Cardiomyocyte apoptosis - Cardiomyocyte necrosis - Reactive interstitial fibrosis - Replacement fibrosis - Microvascular AGEs - Microvascular rarefaction
Myocardial function	Cardiomyocyte stiffness ↑↑	- Cardiomyocyte stiffness ↑ - Cardiomyocyte shortening ↓
Mechanisms	- Endothelial dysfunction caused by hyperglycaemia, lipotoxicity, and AGEs - Microvascular dysfunction leading to low NO bioavailability - Cardiomyocyte hypertrophy because of hyperinsulinaemia	- Cardiomyocyte cell death caused by autoimmunity and AGEs - Microvascular dysfunction leading to cardiomyocyte hypoxia
Diagnosis	- DM (mainly T2DM, obese) - Dyspnoea and signs of congestion, S4 Gallop - No coronary, valvular, or congenital cardiac disease - No arterial hypertension - No infiltrative heart disease in endomyocardial biopsy - LVEF ≥ 50% - LVEDVI ≤ 97 mL/m² - Diastolic LV dysfunction	- DM (mainly longstanding T1DM) - Dyspnoea and signs of congestion, S3 Gallop - No coronary, valvular, or congenital cardiac disease - No arterial hypertension - No inflammation or virus in endomyocardial biopsy - LVEF < 50% - LVEDVI > 97 mL/m²
Treatment	Diuretics	- ACEIs, ARBs, β-blockers, mineralocorticoid-receptor antagonists, ivabradine - Resynchronization

DM, diabetes mellitus; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; DMCMP, diabetic cardiomyopathy; HFPEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; AGEs, advanced glycation end-products; NO, nitric oxide; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers.

Ендомиокардната биопсија е индицирана при сомнеж за инфилтративно срцево заболување. Во согласност со актуелните упатства, СС поврзана со необјаснета рестриктивна кардиомиопатија претставува индикација од класа IIa за изведување на ендомиокардна биопсија (36).

DMCMP Restrictive/HFPEF Phenotype	DMCMP Dilated/HFREF Phenotype
1) Presence of DM 2) Exclusion of CAD, valvular or congenital heart disease 3) Exclusion of hypertensive heart disease ($\text{DBP} < 90 \text{ mmHg}$) 4) Exclusion of infiltrative heart disease by endomyocardial biopsy 5) $\text{LVEF} > 50\%$; $\text{LVEDVI} < 97 \text{ ml/m}^2$ 6) $\text{E/E}' > 15$ or $8 < \text{E/E}' < 15 + \text{LAVI} > 40 \text{ ml/m}^2$ or $8 < \text{E/E}' < 15 + \text{BNP} > 200 \text{ pg/ml}$ or $8 < \text{E/E}' < 15 + \text{atrial fibrillation}$ or $8 < \text{E/E}' < 15 + \text{LVH}$ ($\text{LVMI}_{\text{♀}} > 122 \text{ g/m}^2$; $\text{LVMI}_{\text{♂}} > 149 \text{ g/m}^2$)	1) Presence of DM 2) Exclusion of CAD, valvular or congenital heart disease 3) Exclusion of hypertensive heart disease ($\text{DBP} < 90 \text{ mmHg}$) 4) Exclusion of viral myocarditis by endomyocardial biopsy 5) $\text{LVEF} < 50\%$; $\text{LVEDVI} > 97 \text{ ml/m}^2$

Слика 3. Дијагностички критериуми за дијабетична срцева болест. DM, diabetes mellitus; DMCMP, diabetic cardiomyopathy; HFPEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFREF: heart failure with reduced ejection fraction; CAD, coronary artery disease; DBP, diastolic blood pressure. E/E', ratio of early transmitral velocity to TDI mitral annular early diastolic velocity; LVEF, left ventricular ejection fraction; LAVI, left atrial volume index; BNP, brain natriuretic peptide; LVH, left ventricular hypertrophy; LVMI, left ventricular mass index (Преземено од: Elliott и соп.) (35).

Релативната важност на артериската хипертензија и ДМТ2 во процесот на ЛК ремоделирање кај рестриктивниот фенотип или СС-СЕФ често пати е тешко да се утврди, бидејќи не е јасно дали набљудуваното концентрично ремоделирање на ЛК и ДД се резултат на систолното ЛК преоптоварување предизвикано од артериска хипертензија или пак на метаболните нарушувања поврзани со ДМТ2.

Неколку неодамнешни истражувања укажуваат дека метаболните нарушувања имаат поголемо влијание од систолното преоптоварување во појавата на дијастолната дисфункција на ЛК. Големината на левата преткомора, која се смета за клучна мерка кај хроничната ЛК ДД, во рамки на MONICA регистарот беше најсилно поврзана со индексот на телесна маса, при што е утврдена слаба поврзаност со стареењето, а не беше пронајдена значајна додека поврзаност со присуството на артериска хипертензија (37).

Слично на тоа, Takeda и сор. (38) го идентификуваа индексот на телесна маса, а не артериската хипертензија, како значаен предиктор за развој на СС-СЕФ кај испитаници со ДМТ2.

Понатаму, Borlaug и сор. (39) покажаа дека стареењето и зголемувањето на телесната тежина се тесно поврзани со дијастолната дисфункција и зголемената крутост на ЛК, додека нема поврзаност со крвниот притисок.

Со цел потврдување на рестриктивниот фенотип, односно СС-СЕФ кај дијабетична срцева болест, потребно е да се докаже присуство на: нормална ЛК систолна функција, ЛК ДД и нарушување на метаболизмот на гликозата. Присуството на нормална ЛК систолна функција и ЛК дијастолната дисфункција може да се потврди согласно препораките на Европското кардиолошко здружение (ESC) за дијагноза на СС-СЕФ (40).

Нормалната ЛК систолна функција се докажува со конвенционална ехокардиографија преку мерење на нормална ејекциона фракција на ЛК ($\geq 50\%$), како и нормален индексирани краен дијастолен волумен на ЛК ($\leq 97 \text{ mL/m}^2$). Левокоморната ДД може да се докаже со инвазивни или неинвазивни методи (на пр. со Доплер-ехокардиографија и соодветни биомаркери).

1.7. Ехокардиографија

Ехокардиографијата претставува релативно достапна и економична дијагностичка метода за проценка на структурните и функционалните абнормалности на срцето.

Левокоморната ДД е почетна и воедно најчеста функционална абнормалност кај дијабетичната срцева болест, која најчесто ѝ претходи на појавата на систолна дисфункција (27).

Затоа, особено значајна е проценката на дијастолната функција кај асимптоматски испитаници со дијабетична срцева болест и сочувана ејекциона фракција на ЛК.

Во повеќе клинички студии е покажано дека притисокот на полнење на ЛК и степенот на дијастолна функција може веродостојно и со висока изводливост да се одредат со помош на едноставни ехокардиографски параметри (41).

Терминот „притисоци на полнење на ЛК“ може да се однесува на средната вредност на белодробниот капиларен притисок (PCWP), која претставува

индиректна мерка за ЛК дијастолен притисок, на средниот притисок на левата преткомора (ЛП) (LAP), ЛК пред-А притисокот, средниот ЛК дијастолен притисок, како и ЛК крајно-дијастолниот притисок (LVEDP).

Трансмитралниот и Ткивниот Доплер се најчесто користените техники за проценка на дијастолната функција на левата комора.

Доплер сигнали регистрирани на крајот од дијастола најадекватно го отсликуваат ЛК крајно-дијастолниот притисок (LVEDP).

Најчесто користени параметри за проценка на дијастолната функција со Пулсен Доплер (PW) се: брзините на трансмитралниот проток во рана (E) и доцна дијастола (A) и нивниот однос (E/A), децелерационото време (DT), времетраењето на доцното полнење (A-траење), како и времетраењето на реверзиниот проток во пулмоналните вени (Ar). Со Ткивен Доплер (TDI) се мерат брзините на движење на митралниот прстен во рана дијастола на ниво на меѓукоморна преграда и страничниот сид (e'), како и односот E/e' , кој претставува индиректен показател за притисокот на полнење на ЛК. Со континуиран Доплер (CW) се проценува брзината на трикуспидната регургитација, додека со 2Д ехокардиографија се мери волуменот на ЛП индексирани за телесна површина и/или висина, односно висина на квадрат кај лица со индекс на телесна маса $> 30 \text{ kg/m}^2$.

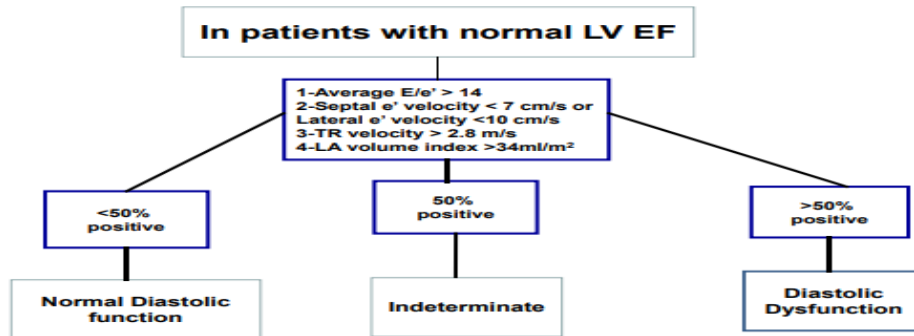
1.7.1. Дијагноза на дијастолна дисфункција во присуство на сочувана ЛКЕФ

Според препораките на Американското здружение за ехокардиографија (ASE) и Европското здружение за кардиоваскуларна визуелизација (EACVI) од 2016 година, постојат четири главни варијабли за утврдување на присуството или отсуството на ЛК ДД. Четирите препорачани варијабли и нивните абнормални гранични вредности се:

- e' брзини, измерени на ниво на митралниот прстен (септален $e' < 7 \text{ cm/s}$, латерален $e' < 10 \text{ cm/s}$);
- просечен однос $E/e' > 14$;
- индексирани волумен на лева преткомора $> 34 \text{ ml/m}^2$;
- врвна брзина на трикуспидна регургитација $> 2.8 \text{ m/s}$ (41).

Дијастолната функција на ЛК се смета за нормална доколку повеќе од половина од достапните варијабли не ги исполнуваат граничните вредности за абнормална функција. Присуството на ЛК ДД се потврдува кога повеќе од

половина од достапните параметри ги исполнуваат овие критериумите. Испитувањето се смета за неубедливо во случај половина од параметрите да не ги исполнуваат граничните вредности (41) (слика 4).



Слика 4. Алгоритам за дијагноза на ЛК ДД кај субјекти со нормална ЛКЕФ% (Преземено од: Nagueh и соп.) (41).

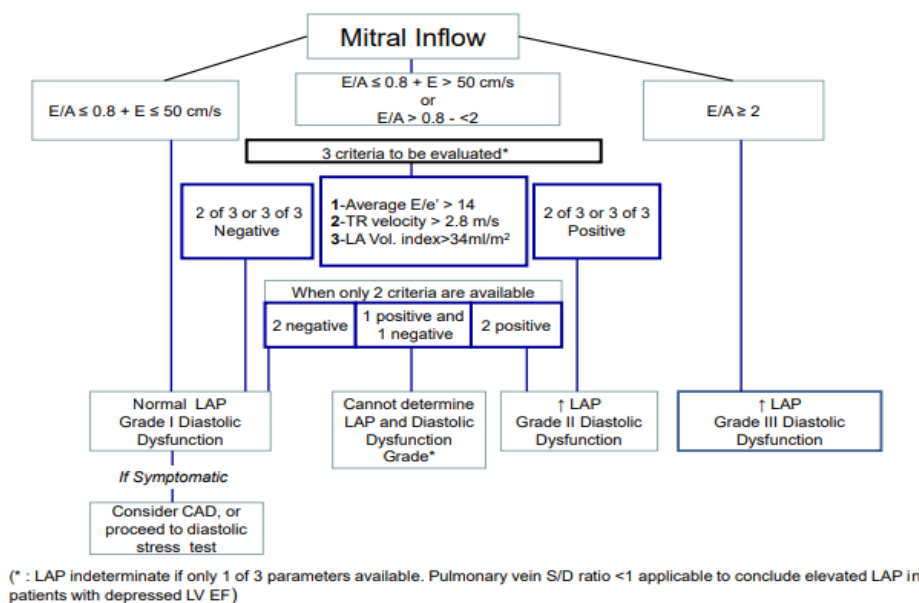
1.7.2. Ехокардиографска проценка на притисокот на полнење на ЛК и градација на дијастолната дисфункција

Испитаниците со намалена ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%), слично како и оние со сочувана ЛКЕФ%, имаат нарушена дијастолна функција. Главната цел на евалуацијата на дијастолната функција кај испитаници со намалена ЛКЕФ% е проценката на притисоците на полнење на ЛК.

Кај овие испитаници, анализата на трансмитралниот проток вообичаено е доволна за идентификација на лица со зголемени ЛК притисоци, додека децелерационото време (DT) на Е-бранот претставува важен предиктор на клиничкиот исход.

Кај испитаници со сочувана ЛКЕФ%, за проценка на притисокот во левата преткомора, потребна е анализа на повеќе параметри, вклучително и 2Д варијабли.

Согласно ASE/EACVI препораките од 2016 година за проценка на ЛК дијастолна функција, прикажани на слика 5 се потребните ехокардиографски параметри за проценка на ЛК притисоци на полнење и градација на дијастолната функција кај испитаници со намалена ЛКЕФ%, како и кај и испитаници со миокардна болест и нормална ЛКЕФ% (41).

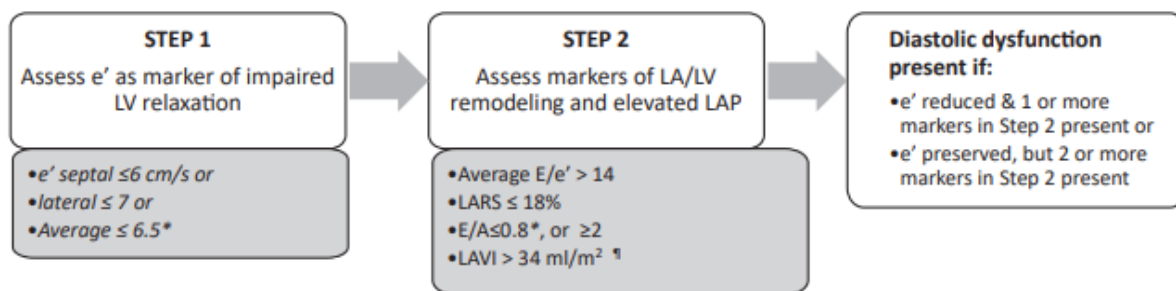


Слика 5. Алгоритам за проценка на ЛК притисоци на полнење и градација на дијастолна функција на ЛК кај испитаници со намалена ЛКЕФ% и кај испитаници со миокардна болест и нормална ЛКЕФ%, врз основа на клинички и 2Д податоци (Преземено од: Nagueh и сор.) (41).

Кај испитаници со намалена ЛКЕФ%, S/D односот на протокот низ пулмоналните вени може да се користи како алтернативен параметар во случај еден од трите главни параметри да не е достапен. Односот $S/D < 1$ кореспондира со зголемен ЛП притисок. Дополнително, проценката на деформација на ЛП кога има улога на резервоар (PALS%) со примена на speckle-tracking ехокардиографија (STE) може да се користи како дополнителен параметар во ситуации со инконклузивни резултати (42).

Токму поради тоа, Tolvaj M и сор. (43) направија обид да ја подобрат класификацијата и ризик-стратификацијата на дијастолната дисфункција доколку во алгоритмот од 2016 година се замени ЛПВи со PALS <23%, при што дијастолната дисфункција се дефинираше врз основа на присуство на >50% од критериумите.

И на крај, во најновите препораки на Американското здружение за ехокардиографија (ASE) за дијагноза на ДД од 2025 година (44) (слика 6), во дијагностичкиот алгоритам се инкорпорираат следниве варијабли: проценка на PALS% и односот $E/A \leq 0.8$ или ≥ 2 , додека врвната брзина на трикуспидна регургитација > 2.8 m/s е отстранета како една од главните дијагностички варијабли.



Слика 6. Одредување на постоење на ДД согласно препораките на ASE за ДД од 2025 год (Преземено од: Nagueh и сор.) (44).

За разлика од препораките на ASE и EACVI од 2016 година, според најновите препораки, дијагнозата на ДД се поставува врз основа на присуство на две варијабли: намалени e' брзини како маркер за нарушена ЛК релаксација (септален $e' \leq 6$ cm/s, латерален $e' \leq 7$ cm/s, или средна вредност $\leq 6,5$) и присуство на најмалку една од следните четири варијабли кои го проценуваат ЛП/ЛК ремоделирање или зголемени притисоци на полнење во ЛП: средна вредност на односот $E/e' > 14$, $PALS \leq 18\%$, $E/A \leq 0,8$ или ≥ 2 или $LPIV > 34$ ml/m². Дополнително, во случаи со нормални вредности на e' , потребно е присуство на најмалку две варијабли од оваа група.

За подетална проценка на дијастолната функција на левата комора, беа анализирани и параметрите на деформација и механичка поврзаност на левата преткомора. Од дво-димензионалната speckle-tracking ехокардиографија (апикален четири-коморен пресек) беа добиени: врвна преткоморна лонгитудинална деформација ($PALS\%$), индексот на ЛП крутост ($LASI$) и индексот на левата преткоморно-коморна спојка ($LACI$).

$LASI$ беше пресметан како однос меѓу E/e' и $PALS\%$ ($LASI = E/e' / PALS\%$) (45), како показател на ригидноста на LA и индиректен маркер на покачени притисоци на полнење.

$LACI$ беше дефиниран како однос меѓу минималниот волумен на ЛП (LAV_{min}) и крајниот дијастолен волумен на ЛК ($LVEDV$) ($LACI = LAV_{min} / LVEDV$) (46), претставувајќи маркер на механичко спојување меѓу ЛП и ЛК. Овие индекси овозможуваат подобра проценка на интеракцијата меѓу ЛП и ЛК и

овозможуваат рано откривање на ДД, дури и при нормални вредности на конвенционалните доплер-параметри.

1.8. Улогата на миокардната деформација во раната дијагноза на дијабетична срцева болест

Speckle-tracking ехокардиографија (STE) е современа неинвазивна ултразвучна техника на сликање која овозможува објективна и квантитативна евалуација на глобалната и регионалната миокардна функција, независно од аголот на инсонација и од срцевите движења (47). STE користи секвенца од слики добиени со 2D- или 3D-ехокардиографија и го квантификува растојанието помеѓу пикселите во текот на срцевиот циклус. Миокардната деформација (strain) претставува индекс на вкупната миокардна деформација за време на срцевиот циклус, изразен во проценти. За време на срцевиот циклус, ЛК се деформира во повеќе насоки: се скратува лонгитудинално и циркуферентно, а се згуснува радијално (48).

Со ова метода се детектираат промените во деформацијата на миокардот во трите оски: радијална, циркуферентна и лонгитудинална.

Глобалната лонгитудинална деформација (GLS%) на ЛК е најчесто применувана метода и претставува миокардна деформација во насока од базата кон врвот на срцето. Оваа техника, која е со висока репродукцибилност, овозможува идентификација на субклиничка ЛК дисфункција и претставува посигурен предиктор на ризик во споредба со ЛКЕФ% (49).

Раната дијагноза на дијабетичната срцева болест има клиничко значење, бидејќи почетните лезии можат да бидат реверзибилни (50,51), а навремено дадената терапија може да ја спречи појавата на несакани кардиоваскуларни збиднувања.

Левокоморната ДД долго време се сметаше за почетна функционална промена на срцето кај испитаници со дијабетична срцева болест, врз основа на мерења добиени со Доплер ехокардиографија (52,53). Со примена на speckle-tracking ехокардиографија, како понова и пософистицирана ехокардиографска техника, беше откриено присуството на рана систолна дисфункција која ѝ претходи на појавата на дијастолната дисфункција на ЛК (31,54).

Некои студии дефинираа специфични вредности на GLS% за дијагноза на субклиничка коморна дисфункција, врз основа на статистичка анализа на

добиените податоци. Во овие студии, инциденцата на субклиничка коморна дисфункција изнесувала 40- 45% кај дијабетичната популација (55,56).

Дополнително, неколку студии кои ја проценувале срцевата функција кај пациенти со ДМТ2 со користење на две и тродимензионална анализа на миокардна деформација, откриле значително полоши вредности на миокардната деформација во споредба со контролната група.

1.9. Потенцијални клинички биомаркери кај дијабетична срцева болест

Во клиничката пракса се применуваат неколку биомаркери, и покрај нивната ограничена специфичност и сензитивност (табела 4).

Табела 4. Збирна табела на најчесто употребувани маркери во клинички тестови (Преземено од: Deng и сор.) (57).

Name	Major mechanism	Change
ANP,BNP	1) Affecting blood pressure through acting on vascular smooth muscle cells 2) Preventing vascular smooth muscle cell growth and proliferation and vascular fibrosis 3) Acting on the heart itself to suppress cardiac hypertrophy and fibrosis	Up
Ang II	1) Cardiac hypertension and oxidative stress 2) Promoting and suppressing coronary angiogenesis, via VEGF and TSP-1 produced from hypertrophied cardiomyocytes under chronic Hypoxia	Up
C peptide	Na ⁺ , K ⁺ -ATPase and PKC- α	Down
cTn	Oxidative stress and inflammatory damage	Up
CK-MB	Apoptosis, Myocardial injury, Oxidative Stress and Inflammation	Up
CTGF	Cardiac fibrosis,	Up
hs-CRP	Inflammation, oxidative stress	Up
Hcy	Oxidative stress	Up
IL-1 β	Promoting cardiomyocyte apoptosis by activating the IRAK-2/CHOP pathway of endoplasmic reticulum stress	Up
TNF- α	Cardiac fibrosis, inflammation	Up
IL-6	Cardiac remodeling, fibrosis and cardiomyocyte apoptosis	Up
8-OHdG	Oxidative stress and DNA oxidation	Up
MMPs	Cardiac fibrosis	Down

β ARK1= β -adrenergic receptor kinase 1; CTGF=connective tissue growth factor; cTn=cardiac troponin; CK-MB, creatine kinase MB isoenzyme; Hcy= homocysteine; hs-CRP= hypersensitive-c-reactive-protein; 8-OHdG= 8-hydroxy-2 deoxyguanosine; MMPs=matrix metalloproteinase. VEGF=vascular endothelial-derived growth factor; TSP-1= thrombospondin 1

Повредата на миокардот може да се детектира уште во рана фаза со мерење на нивото на тропонин Т (сTnT), тропонин I (сTnI) и креатинин-киназа МВ (СК-МВ). При дијагноза на различни срцеви нарушувања, сTnI претставува чувствителен и високо специфичен маркер за оштетување на миокардот. Иако е покажано дека нивото на сTnI е повисоко кај испитаници со дијабетична срцева болест во споредба со оние без компликации, сè уште нема доволно докази за

негово користење како биолошки дијагностички параметар за оваа состојба, па затоа најчесто се применува како помошен маркер (57).

Упатствата на Европското здружение за кардиологија (ESC) за дијагноза и третман на акутна и хронична СС (2021), ја потенцираат важноста на плазма концентрациите на натриуретичните пептиди (НП) како дијагностички тестови кај испитаници со симптоми поврзани со СС, со примарна цел исклучување на дијагнозата (4). Зголемените концентрации на НП ја поддржуваат дијагноза на СС, имаат прогностичка вредност и можат да дадат насока за понатамошни испитувања.

Најчесто користени во клиничката пракса се B-type natriuretic peptide (BNP) и N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Серумските нивоа <125 pg/mL (или ng/L) за NT-proBNP или <35 pg/mL за BNP имаат висока негативна предиктивна вредност (NPV; 95-99%) за исклучување на каква било форма на СС (4). Зголемените нивоа на BNP и NT-proBNP се силни показатели за присуство на СС кај испитаници со миокардна хипертрофија. Кај испитаници со ДМТ2, дијастолната дисфункција – која се смета за референтен критериум за рана дијабетична срцева болест - е поврзана со значително повисоки серумски нивоа на BNP (57).

Дополнително, серумскиот Ц-реактивен протеин (CRP) претставува чувствителен предиктор за појава на кардиоваскуларни збиднувања и значаен маркер во одредувањето на прогнозата и исходот од третманот (58). Зголемените нивоа на CRP претставуваат чувствителен серолошки тест за дијагноза на дијабетична срцева болест, бидејќи тие во одредена мера ја рефлектираат срцевата повреда и укажуваат на веројатноста за ко-инфекција кај овие испитаници, за разлика од оние со изолиран ДМТ2.

Angiotensin II (Ang II) е ветувачки терапевтски таргет за превенција и третман на дијабетична срцева болест (59). Зголемените нивоа на Ang II во срцевото ткиво корелираат со хиперпластична хипертрофија на кардиомиоцитите и интерстицијално таложење на колаген, што ја рефлектира прогресијата на структурното ремоделирање (60).

Иако секој од овие маркери индивидуално може да помогне во предвидување на ДМТ2 и КВЗ, нивната дијагностичка и прогностичка вредност е ограничена кога

се земаат изолирано. Затоа, од суштинско значење е идентификацијата на нови биомаркери кои ќе овозможат поефикасно предвидување на почетокот и прогресијата на болеста. Во таа насока, неколку нови и ветувачки биомаркери се издвојуваат како релевантни за клиничката пракса (табела 5).

Табела 5. Збирна табела на потенцијални нови клинички параметри (Преземено од: Deng и сор) (57).

Name	Major mechanism	Change
Irisin	1) Increasing insulin sensitivity 2) Inhibiting autophagy via the PI3K/Akt pathway 3) Inhibiting HG-induced oxidative stress via AMPK/rapamycin signaling pathway 4) Reducing oxidative & nitrosative stress via integrin $\alpha V\beta 5$ /AKT signaling	Up
IGFBP7	Regulating apoptosis, proliferation, and fibrosis	Up
TGF- β	Inhibiting collagen production and deposition through Smad signaling pathway	Up
Activin A	Inhibiting insulin action through Akt pathway	Up
GRK2	improving cardiac function by restoring circulating Treg cell populations via targeting of the GRK2-PI3K-Akt pathway	Up
hFABP	IR and glucose uptake	Up
CT-1	Cardiac fibrosis, ROS Cardiac hypertension	Up
Gal-3	Promoting cardiac fibrosis and inflammation through TGF- β and Hippo pathways	Up

CT-1=Cardiotrophin-1; Gal-3= galactin-3; GRK2= G protein-coupled receptor kinase 2; hFABP= heart-type fatty acid binding protein; HG= high glucose; IGFBP7= insulin-like growth factor-binding protein 7; TGF= β transforming growth factor- β .

Со цел правилна проценка на испитаниците со дијабетична срцева болест и поставување точна дијагноза, не се препорачува потпирање само на еден биомаркер; наместо тоа, се советува истовремена употреба на повеќе биомаркери (57).

2. Мотив

Во последниве години се спроведени голем број научни студии насочени кон рано откривање на дијабетичната срцева болест, процена на прогнозата и определување на соодветна терапија. Достапноста на напреднати ехокардиографски техники, со посебен акцент на примената на глобалната лонгитудинална деформација (GLS%) на ЛК како значаен метод за рана детекција на болеста уште во нејзината субклиничка фаза, го детерминираше мотивот да дадеме мал придонес преку споделување на нашето клиничко искуство во нашата земја.

3. Цели

1. Да се утврди застапеност на ДД кај асимптоматските испитаници со пДМ и ДМТ2 со помош на ехокардиографските методи, нејзината изразеност и постоење на евентуална разлика меѓу двете групи на испитаници.
2. Да се утврди застапеност на систолна субклиничка дисфункција кај асимптоматските испитаници со пДМ и ДМТ2 со користење на миокардна деформација со помош на „speckle tracking echocardiography” (STE), нејзината изразеност и постоење на евентуална разлика меѓу двете групи на испитаници.
3. Да се утврди постоење на поврзаност на присуство на ДД, односно на секој од мерените параметри значајни за определување на ДД/дијастолна крутост со систолната субклиничка дисфункција.
4. Да се утврди постоење на поврзаност на присуство на ДД, односно со секој од мерените параметри значајни за определување на ДД/дијастолна крутост со биохемиските маркери на регулација на гликемијата во серум
5. Да се утврди застапеност на десно срцево нарушување (функција и/или деформација) и постоење на поврзаност со присуство на ДД и/или систолна субклиничка дисфункција
6. Да се утврдат значајни предиктивни фактори на појава на дијастолна и/или систолна субклиничка дисфункција
7. Да се утврди сензитивноста и специфичноста на маркерите на ДД и глобалната ЛК деформација утврдени ехокардиографски.

4. Материјал и методи

Изведовме аналитичка, опсервациона пресечна студија (cross-sectional study), за која цел беа регрутирани 203 асимптоматски испитаници од двата пола, дијагностицирани со пДМ или ДМТ2 во Центарот за дијабетес во ЈЗУ Општа болница Куманово. Испитаниците во студијата беа регрутирани користејќи ја методата на целно избирање по принципот на достапност. На секој од регрутираните испитаници, на почетокот од испитувањето, детално му беше образложена целта на испитувањето и начинот на реализација на планираните контроли. Само испитаници кои доброволно се согласиле да учествуваат и кои ја потпишаа информираната согласност, беа вклучени во студијата во студијата, која претходно беше одобрена од Етичката Комисија на Медицинскиот Факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ Скопје.

Испитаниците беа поделени во група на пДМ со 68 испитаници и група со ДМТ2 со 135 испитаници. Дополнително, испитаниците од двете групи беа поделени на еквивалентен начин во подгрупи во зависност од присуство или отсуство на артериска хипертензија, како најчеста придружна болест.

4.1. Критериуми за вклучување и исклучување од студијата

4.1.1 Инклузиони критериуми

Во нашата студија беа вклучени испитаници кои ги исполнуваат следниве критериуми:

- Асимптоматски испитаници со преддијабетес и дијабетес тип 2:

⇒ „Асимптоматски“ се дефинира како испитаници без симптоми кои упатуваат на присутна СС и/или КАБ (диспнеа, градна болка).

⇒ „Преддијабетес“ е термин што се користи за лица кај кои нивото на гликозата во крвта не ги исполнува критериумите за дијабетес, но постои абнормален метаболизам на јаглени хидрати. Лицата со преддијабетес се дефинирани со присуство на нарушена гликемија на гладно (impaired fasting glucose - IFG) (5,6-6,9 mmol/L) и/или нарушена гликозна толеранција (impaired glucose tolerance - IGT) (7,8-11,0 mmol/L) и/или HbA1c 5,7-6,4% (61)

Дијагнозата на „дијабетес“ се поставува при присуство на симптоми поврзани со дијабетес, придружено со покачена гликемија на гладно $FPG \geq 7,0$

mmol/L и/или вредност на гликемија после 2ч тест на оптоварување со 75 g гликоза (OGTT) $\geq 11,1$ mmol/L и/или HbA1c $> 6,5\%$) (62);

- Возраст од 30 до 70 години;
- Левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ) од $\geq 50\%$;
- Отсуство на анамнеза за постоење на КАБ, вклучувајќи миокардна исхемија, миокарден инфаркт и/или перкутана коронарна интервенција;
- Оптимален ехокардиографски прозорец.

4.1.2. Ексклузивни критериуми

Од студијата беа исклучени испитаници со следниве состојби:

- Дијабетес мелитус кој не спаѓа во групата на ДМТ2 (на пр. дијабетес мелитус тип 1, гестациски дијабет, LADA, MODY, NODAT итн.);
- Субоптимален ехокардиографски прозорец;
- Значајна валвуларна срцева болест, дефинирана како тешка аортна стеноза и/или регургитација и/или тешка примарна митрална регургитација;
- Перманентна преткоморна фибрилација;
- Бубрежна слабост, дефинирана како $eGFR < 45$ ml/min/1.73 m²;
- Присуство на животозагрозувачки коморбидитети (на пр. анамнеза за активен карцином третиран со хемотерапија или радиотерапија, СС во краен стадиум, тешка болест на белите дробови, цироза на црн дроб);
- Возраст под 30 и над 70 години;
- Бремени жени и доилки;
- Испитаници кои не се способни да го разберат протоколот за работа и следење на истражувањето и кои не потпишале претходна писмена информирана согласност.

4.2. Методи

4.2.1 Демографски и анамнестички податоци

Кај сите испитаници, покрај собирање на демографски карактеристики и анамнеза, беше изведен физикален преглед, лабораториски испитувања, електрокардиографија (ЕКГ), 2Д ехокардиографија и коронарен стрес-тест за скрининг на асимптоматска исхемија на миокардот. Во случаи на сомнеж за

присуство на коронарна артериска болест (КАБ), беше изведена коронарна ангиографија.

За сите испитаници беа регистрирани следниве информации:

- **Демографски карактеристики:** име, презиме, пол, возраст и етничка припадност;
- **Присуство на симптоми и знаци за СС или КАБ:** замор при минимален физички напор, малаксалост, диспнеа, градна болка, срцебиење, отоци по нозете;
- **Траење на ДМТ2:** беше нотирано времето од поставување на дијагнозата до моментот на вклучување во студијата;
- **Анамнеза за минати и придружни заболувања:** артериска хипертензија, мината или актуелна КАБ, системски заболувања, бубрежна слабост и малигни заболувања (како дел од ексклузивни критериуми);
- **Фамилијарна анамнеза:** присуство на кардиоваскуларни заболувања кај блиските членови на семејството;
- **Фармаколошка анамнеза:** тековна анти-дијабетична терапија, како и евентуална терапија за друго придружно заболување ;
- **Лична анамнеза:** брачен статус, број на деца, навики (пушење, консумација на кафе и алкохол, редовна или седентерна физичка активност).

4.2.2. Антропометриски мерења и физикален преглед

Кај сите испитаници беа изведени следниве мерења и физикален преглед:

- **Антропометриски мерења:** телесна тежина (kg), висина (cm), обем на струк, обем на колкови, однос помеѓу обем на струк и колкови, индекс на телесна маса ИТМ (body mass index -BMI) пресметан со формулата: ИТМ = телесна тежина (kg)/ висина² (m²), телесна површина (body surface area-BSA) пресметана со следнава формула: BSA (m²) = (висина (cm) x тежина (kg)/3600)^{1/2} итн.
- **Физикален преглед:** кај сите испитаници беше изведен целосен физикален преглед по системи.
- **Присуство на артериска хипертензија:** според ESC/ESH препораките од 2018 година, артериска хипертензија се дефинира како присуство на амбулаторно измерен систолен крвен притисок (СКП) ≥ 140 mmHg и/или дијастолен крвен притисок (ДКП) ≥ 90 mmHg (63).

- **Пулс:** палпација на периферните пулсеви како и одредување на срцева фреквенција.

4.2.3. Лабораториски испитувања од венска крв

По најмалку осум часовно гладување, крвните примероци кај испитаниците беа земени во утринските часови, во седечка положба, со венепункција на антекубиталната вена. Од лабораториските параметри беа анализирани: комплетна крвна слика, ниво на гликемија на гладно, гликозилиран хемоглобин (HbA1c), инсулин, липиден профил: вкупен холестерол (TC), липопротеини со висока густина (HDL), липопротеини со ниска густина (LDL), триглицериди (TG), уреа, креатинин, трансаминази, билирубински фракции, електролитен статус, hsCRP, тиреостимулирачки хормон (TSH), слободниот тироксин (T4), анализа на урината. Со цел идентификација на фенотип на СС-СЕФ, кај сите испитаници беше одредено нивото на NT-proBNP (pg/mL) во крвта.

4.2.4. Електрокардиографија

Кај сите испитаници беше изведен 12 канален електрокардиограм (ЕКГ). При анализата беа проценувани: срцевиот ритам (регуларен/нерегуларен), срцевата фреквенција (удари/мин.), знаци на притисочно и волуменско оптоварување (левокоморна хипертрофија, облик на напрегање), присуство на промени на ST-сегмент и Т бран (промени во прилог на миокардна исхемија), нарушувања на спроводливоста (присуство на блок на АВ јазол, блокови на гранките на Хисовиот сноп), како и широчината на QRS комплексот.

4.2.5. Ехокардиографија

Кај сите испитаници најпрвин беше изведена 2Д конвенционална трансторакална ехокардиографија со употреба на мултифреквентен трансдјусер на апарат GE-Vivid 7, достапен во нашата болница (слика 7).

За овозможување на off-line квантитативно оценување на ехокардиографските наоди, прегледот беше документиран/сниман во дигиталната меморија на ехокардиографскиот апарат, а потоа анализиран со користење на специјален софтвер. Ехокардиографскиот преглед беше изведуван во лева странична положба, со левата рака поставена под главата.



Слика 7. Ехокардиографскиот апарат GE-Vivid 7, со кој ќе бидат прегледани и снимени нашите испитаници (сопствен материјал).

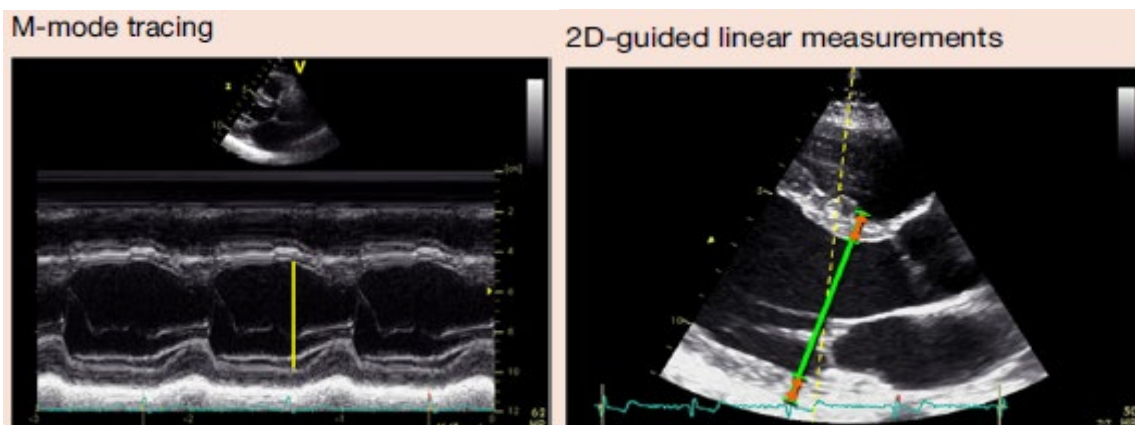
Согласно препораките на Американското здружение за ехокардиографија (ASE) и од Европското здружение за кардиоваскуларна визуелизација (EACVI), беа изведени и проценувани следните ехокардиографски параметри:

4.2.5.1. Мерење на левокоморни димензии и волумени

Мерењата беа изведени со користење на дво-димензионална (2Д) ехокардиографија со примена на еднодимензионален режим (M-mode, или преку линеарни мерења на 2Д добиените слики (последниве се претпочитаат поради избегнување на коси пресеци на левата комора) (63). Овие мерења се однесуваат на внатрешните димензии на ЛК во крајна дијастола и крајна систола, како и на дебелината на меѓукоморната преграда и задниот сид, изразени во милиметри (слика 8).

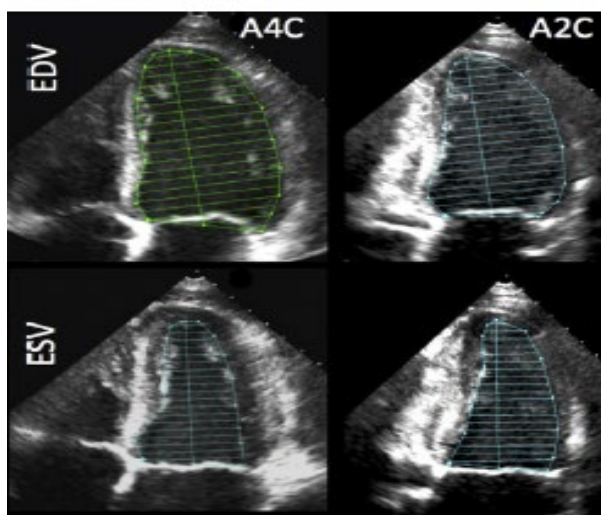
Левокоморните волумени беа проценети со делинеација на границата помеѓу ендокардното (мускулно) ткиво и крвта во крајна дијастола (EDV), односно крајна систола (ESV) изразени во милилитри, со користење на апикални 4 шуплински (4 ch view) и 2 шуплински (2 ch view) пресеци (слика 9).

Добиените вредности беа нормализирани за површината на телото (BSA), со цел да се овозможи споредба помеѓу испитаници со различна телесна конституција.



Слика 8. Препорачени методи за ехокардиографска проценка на внатрешните димензии на левата комора (Преземено од: Lang и сор.) (63).

Biplane disk summation



Слика 9. Дводимензионално мерење на волумени на левата комора со користење на дверамнински метод на дискови (Преземено од: Lang и сор.) (63).

Левокоморната маса (ЛКМ) беше пресметана според препораките на ASE со користење на линеарниот метод (63):

$$\text{ЛКМ} = 0.8 \times \{1.04[(\text{ЛККДд} + 3\text{Sд} + \text{МКПд})^3 - (\text{ЛККДд})^3]\} + 0.6 \text{ g}$$

Со цел да се земе предвид телесната конституција, ЛКМ беше индексирана на површината на телото (BSA) и изразена како индексирана ЛКМ (ЛКМи):

$$\text{ЛКМи} = \text{ЛКМ} / \text{BSA} (\text{g/m}^2)$$

Бидејќи индексот базиран на BSA може да доведе до потценување на хипертрофијата кај лица со зголемена телесна тежина, беше пресметана и ЛКМ индексирана на висина^{2.7}:

$$\text{ЛКМh}^{2.7} = \text{ЛКМ} / \text{Висина}^{2.7} (\text{g/m}^{2.7})$$

Овој индекс се смета за повеќе сензитивен кај испитаници со повисок ВМИ и дозволува поточна идентификација на ЛК хипертрофија (ЛКХ).

Геометријата на левата комора дополнително беше оценета преку релативната дебелина на сидовите (RWT):

$$\text{RWT} = 2 \times \text{SD} / \text{ЛККДд}$$

Вредности на $\text{RWT} \geq 0.42$ се сметаа за индикативни за концентрично ремоделирање или концентрична хипертрофија.

4.2.5.2. Проценка на глобална левокоморна систолна функција

Беа изведени следниве мерења:

- **Мерење на левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ%):** ЛКЕФ, изразена во проценти (%), беше проценета според препораките на ASE, од апикални 4-шуплински и 2-шуплински пресеци, со примена на дверамнинскиот метод на дискови (модифицирано Simpson-ово правило), пресметано според формулата:

$$\text{ЛКЕДВ-ЛКЕСВ} / \text{ЛКЕДВ} \times 100.$$

Табела 6. Нормални вредности за 2Д ехокардиографски параметри на левокоморната големина и функција според пол (Преземено од: Lang и сор.) (63).

Parameter	Male		Female	
	Mean $\pm$ SD	2-SD range	Mean $\pm$ SD	2-SD range
LV internal dimension				
Diastolic dimension (mm)	50.2 $\pm$ 4.1	42.0–58.4	45.0 $\pm$ 3.6	37.8–52.2
Systolic dimension (mm)	32.4 $\pm$ 3.7	25.0–39.8	28.2 $\pm$ 3.3	21.6–34.8
LV volumes (biplane)				
LV EDV (mL)	106 $\pm$ 22	62–150	76 $\pm$ 15	46–106
LV ESV (mL)	41 $\pm$ 10	21–61	28 $\pm$ 7	14–42
LV volumes normalized by BSA				
LV EDV (mL/m ²)	54 $\pm$ 10	34–74	45 $\pm$ 8	29–61
LV ESV (mL/m ²)	21 $\pm$ 5	11–31	16 $\pm$ 4	8–24
LV EF (biplane)	62 $\pm$ 5	52–72	64 $\pm$ 5	54–74

BSA, body surface area; EDV, end-diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, end-systolic volume; LV, left ventricular; SD, standard deviation.

- **Проценка на ударен и минутен волумен:** Ударниот волумен (УВ) беше пресметан со мерење на дијаметарот на левокоморниот истенчен тракт (ЛКИТ), како и со исцртување на VTI (velocity–time interval) приказот добиен со помош на

пулсен Доплер на нивото на ЛКИТ, користејќи апикален 5-шуплинскиот пресек. Ударниот волумен беше пресметан според формулата:

$$УВ (mL) = \text{cross-sectional area (CSA, cm}^2) \times \text{velocity-time interval (VTI cm)}$$

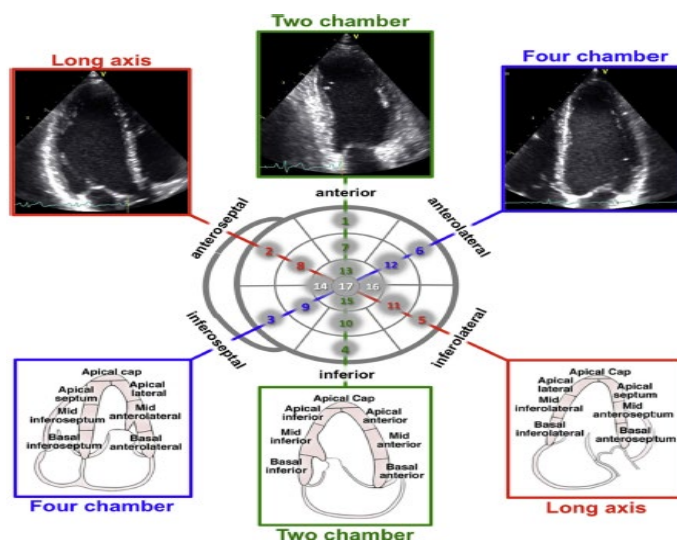
Минутниот волумен (МВ) беше пресметан со формулата:

$$МВ = УВ \times \text{срцева фреквенција.}$$

Нормалните вредности на ударен и минутен волумен се: 50-80 ml, односно 4,0-8,0 L/min (64).

4.2.5.3. Проценка на ЛК регионална функција

Проценката беше извршена според препораките на ASE, со примена на 17-сегментен модел (слика 10).



Слика 10. Ориентацијата на апикалниот четири-шуплински, дво-шуплински поглед, и поглед по долга оска, беше прикажана на “bull’s eye” дисплејот за ЛК сегменти (централна позиција). Во горните панели се прикажани реални ехокардиографски слики, додека во долните панели се прикажани шематски сидните сегменти на ЛК од сите прикажани погледи. (Преземено од: Lang и соp.) (63).

Секој посебен сегмент беше вреднуван преку повеќе ехокардиографски пресеци, во однос на движењето на сидот (кинетиката) со користење на скор на принцип на четири степени:

- Скор 1: нормокинезија или хиперкинезија;
- Скор 2: хипокинезија, односно намалено систолно сидно задебелување;
- Скор 3: акинезија, односно отсуство или несигнификантно сидно задебелување;

- Скор 4: дискинезија, односно систолно истенчување или парадоксално движење.

Сидниот абнормален скор индекс беше пресметан како збир од сите скорови за визуелизираните сегменти, поделен со вкупниот број на визуелизирани сегменти.

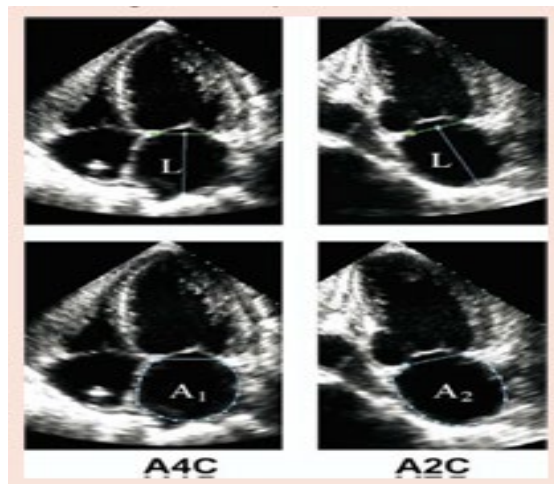
4.2.5.4. Проценка на лева преткомора

За проценка на димензии, волумени и функција на левата преткомора беа изведени следниве мерења:

Димензијата на левата преткомора- беше измерена со користење на надолжниот парастерален пресек и беше изразена во mm.

Волуменот на левата преткомора (изразен во милилитри, ml), беше пресметан со користење на апикален 4-шуплински и апикален 2-шуплински пресек, со помош на методата *area-length* (area-length) (слика 11), на крајот на коморната систола, согласно препораките на ASE. Вредноста беше пресметана со користење на следната формула:

$$\text{ЛП волумен} = 0,85 \times 4\text{-ЛП area} \times 2\text{-ЛП area} / \text{ЛП должина}$$



Слика 11. ЛП волумен беше определен со користење на методата *area length* (area-length). (Преземено од: Lang и соp) (63).

Волуменот на левата преткомора (ЛП) беше индексиран според површината на телото - ЛПВи (LAVI). Добиената вредност на ЛПВи $> 34 \text{ mL/m}^2$ се смета за индикатор на зголемен ЛП притисок.

Поради варијации во големината на телото, волуменот на ЛП беше нормализиран (индексиран) според телесната висина и висината на квадрат,

согласно препораките. Според објавените референтни вредности, присуството на зголемен ЛП волумен се дефинира како:

- ЛП волумен индексирани според висина - ЛПВh (LAVh=LAV indexed to height): кај мажи >35.7 mL/m и кај жени >33.7 mL/m.
- ЛП волумен индексирани според квадратот на висината - ЛПВh² (LAVh²): кај мажи >18.5 mL/m² и кај жени >16.5 mL/m² (62, 65).

Процент на ЛП - ејекциона фракција (ЛПЕФ%). Определувањето на ЛП ејекциона фракција се пресметуваше по формулата:

$$\text{ЛПЕФ\%} = \frac{\text{ЛП максимален волумен} - \text{ЛП минимален волумен}}{\text{ЛП максимален волумен}} \times 100$$

4.2.5.5. Проценка на брзините на транзитрален проток

Со цел проценка на транзитралните брзини и дијастолната функција на левата комора, беше користен спектрален Пулсен Доплер. Примерок волуменот од Пулсниот Доплер го позициониравме 1-3 mm над врвовите на отворените митрални залистоци, со користење на апикален 4-шуплински приказ (слика 12).

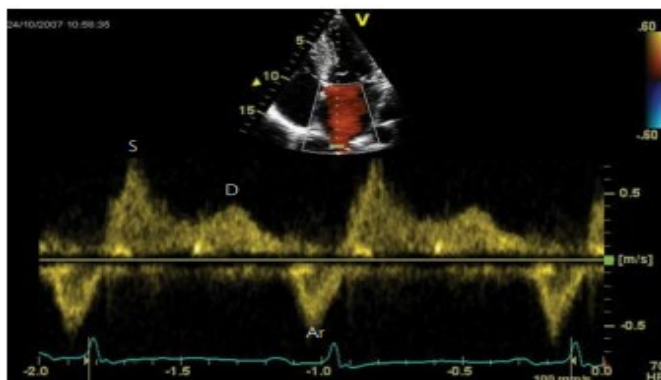


Слика 12. Приказ на транзитрален проток мерен со PW Доплер (преземено од приватна архива).

Од добиениот приказ од Пулсниот Доплер, беа анализирани следниве параметри: врвната брзина на раното полнење (Е бран), врвната брзина на доцното полнење (А бран), времетраењето на доцното дијастолно полнење (траење на А бран – A dur), Е/А односот, децелерационо време или време на изедначување на притисоците во ЛП и ЛК (ДВ децелерационо време – DT deceleration time) и времетраењето на изоволуметриската релаксација (IVRT).

4.2.5.6. Проценка на пулмонален венски проток

Кај сите испитаници со оптимален ехокардиографски прозорец, ќе биде направена проценка на пулмонален венски проток користејќи го 4 -шуплинскиот пресек, со поставување на примерокот на Пулсниот Доплер >5 mm од влезот на десната горна пулмонална вена. Од добиениот спектрален приказ ќе бидат измерени следниве параметри: врвната систолна брзина на протокот (S), врвната дијастолна брзина на протокот (D), врвна брзина и траење на преткоморен резервен проток (Ar односно Ar dur) (слика 13).

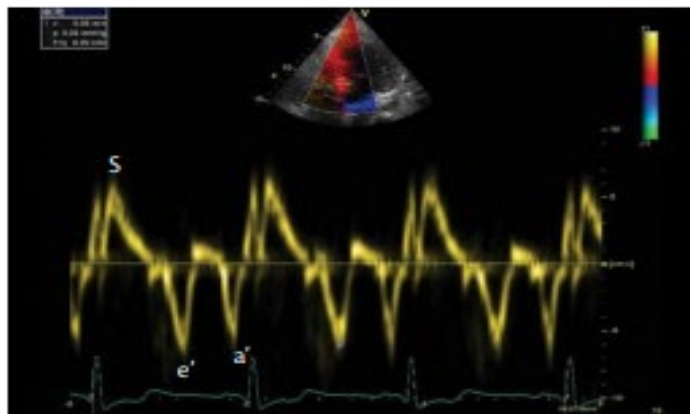


Слика 13. Приказ на пулмонален венски проток со PW Доплер изведена врз здрава особа. (Преземено од: Lancellotti и сор) (64).

4.2.5.7. Мерење на брзина на движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК со користење на Ткивен Доплер

Со користење на апикалниот 4-шуплинскиот пресек, примерок-волуменот беше поставен помеѓу внатрешната и надворешната инсерција на митралната валвула, паралелно со лонгитудиналната екскурзија на митралниот прстен. Снимањата се препорачува да се изведуваат на крај на експириумот.

Параметрите измерени со помош на ткивниот Доплер (TDI) беа: врвната систолна брзина (S), врвната рана дијастолна брзина (e'), врвната доцна дијастолна брзина (a') на движењето на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (септум) и страничниот сид (слика 14). Беше пресметан односот E/e', при што вредност > 14 се смета за индикатор на зголемен ЛК притисок на полнење, односно зголемена крутост на ЛК, особено кај испитаници со сочувана ЛК ејекциона фракција (66).



Слика 14. Приказ на ткивен Доплер снимен користејќи го септалниот дел на митралниот прстен (Преземено од: Lancellotti и соп) (66).

4.2.5.8. Проценка на десна преткомора, десна комора и пулмонален артериски притисок

Дијаметарот на десната преткомора беше проценет со 2Д линеарно мерење на крајот на дијастола, со користење на апикален 4-шуплински пресек.

Дијаметарот на десната комора беше проценет со 2Д линеарно мерење на максималната трансверзална димензија на базата, на крајот на дијастола, како и лонгитудиналната димензија, користејќи ДК-фокусиран апикален 4-шуплински пресек (63).

Систолната функција на десната комора (ДК) беше оценета преку промената на фракционата ареа на ДК (Fractional area change - FAC%), која претставува проценка на глобалната систолна функција на ДК. FAC% се пресметува како процентуална промена на површината на ДК од дијастола до систола, користејќи 2-димензионална ехокардиографија во апикална 4-коморна проекција:

$$\text{FAC (\%)} = \frac{\text{Дијастолна површина на ДК} - \text{Систолна површина на ДК}}{\text{Дијастолна површина на ДК}} \times 100$$

Притисокот во десната преткомора беше апроксимативно пресметан преку мерење на дијаметарот и колапсибилноста на долната шуплива вена, со користење на субкостален пресек, по изведен маневар на вшмркување (табела 7).

Пулмоналниот систолен артериски притисок (ПАПс) беше пресметан со мерење на градиентот помеѓу десната комора и десната преткомора, преку одредување на врвната брзина на трикуспидната регургитација.

Табела 7. Проценка на притисокот во десната преткомора. (Преземено од: Lancellotti и соп) (64).

Дијаметар на долна шуплива вена (cm)	Колапс при шмркување	Притисок на десната комора (mmHg)
≤ 2.1	$>50\%$	0-5 (3) – нормален
≤ 2.1	$>50\%$	5-10 (8) – среден
>2.1	$<50\%$	5-10 (8) – среден
>2.1	$<50\%$	15 – висок

За пресметка се користеше поедноставена Бернулиева равенка, со додавање на средната вредност на притисокот измерен во десната преткомора (66).

$$\text{ПАПс} = 4 \times (V_{\text{TR}})^2 + \text{среден притисок на десната преткомора}$$

Проценката на систолната екскурзија на трикуспидниот прстен (tricuspid annular plane systolic motion – TAPSE, во mm), беше извршена со поставување на курсорот во страничната инсерција на трикуспидниот прстен, користејќи M-mode од апикален 4-шуплински пресек. TAPSE ја отсликува лонгитудинална функција на ДК, при што вредност $< 17 \text{ mm}$, е силно сугестивна за систолна дисфункција на ДК (63).

Проценката на систолна брзина на трикуспидниот прстен (s') се изведуваше со Ткивен Доплер (TDI), со поставување на курсорот во страничната инсерција на трикуспидниот прстен. Измерената вредност на $s' < 9.5 \text{ cm/s}$, се смета како патолошка.

4.2.5.9. Проценка на валвуларен апарат

Беше извршена анатомска и функционална проценка на срцевите залистоци, со користење на достапните ехокардиографски прозорци.

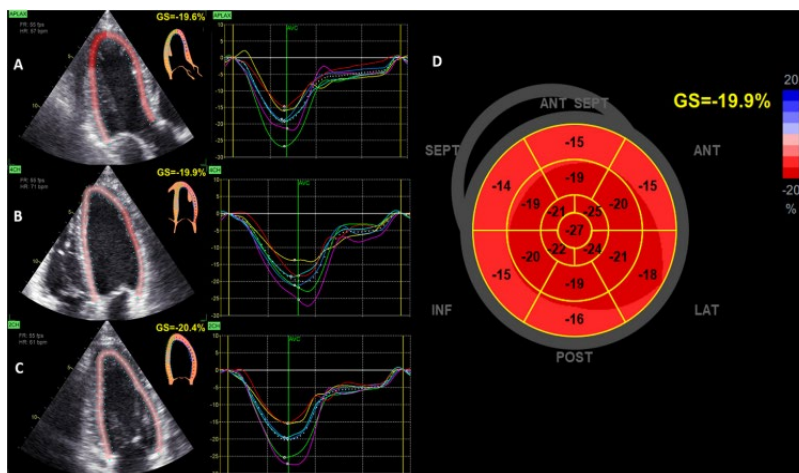
4.2.5.10. Проценка на аорта

Со користење на надолжниот парастернален пресек, беа изведени мерења на нивото на синус Валсалва, сино-тубуларниот спој и проксималниот дел на асцендентната аорта.

4.2.5.11. Мерење на миокардна деформација¹

Проценката на миокардна деформација на ЛК, ЛП и ДК беше извршена со користење на компјутерската програма за следење точки (speckle tracking software) од комерцијално достапна опрема (Ge-Vivid 7) согласно актуелните упатства на професионалните здруженија (67). Сите слики беа снимени со честота на кадри помеѓу 40-80 кадри/s (68). За анализа се користеше полу-автоматски систем за следење на миокардот, со рачно разграничување на ендокардниот раб во крајот на систола (со одредување на моментот на затворање на аортната валвула) и можност за рачно подесување на регионот од интерес. Off-line анализа беше извршена на сите дигитално запомнети слики со користење на стандардна компјутерска програма (EchoPAC PC 08: GE Healthcare).

- **Лонгитудинална деформација на ЛК-** лонгитудиналната деформација на ЛК претставува миокардна деформација насочена од базата кон врвот на срцето. Регионалната деформација (за секој од 17 ЛК сегменти) и глобалната миокардна деформација беа проценети со користење на апикалниот надолжен, апикален 4-шуплински и апикален 2-шуплински поглед (слика 15).



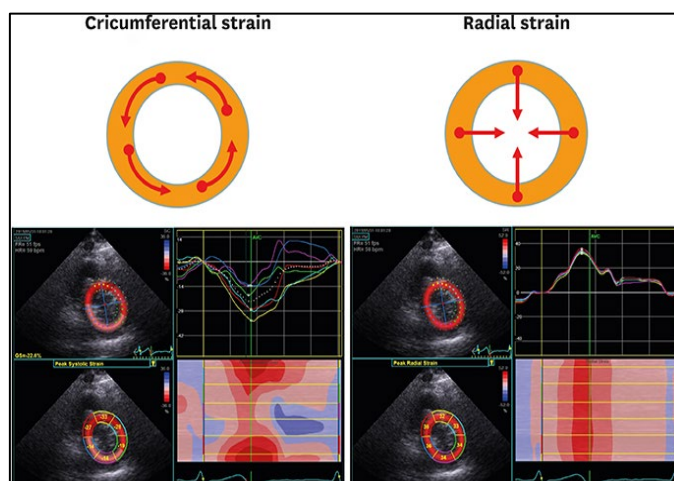
Слика 15. Приказ на регионална лонгитудинална и глобална миокардна деформација ("bull-eye") на ЛК. (Преземено од: Abou и сор.) (69)

¹ За полесна интерпретација вредностите на GLS%, GCS%, ДК-GLS% ги даваме во апсолутна бројка, што значи: зголемување на GLS%, GCS%, ДК-GLS% е подобрување, додека нивното намалување е влошување!

Глобалната лонгитудинална деформација се изразува со негативна процентуална вредност, а референтните вредности варираат во зависност од употребениот ехокардиографскиот апарат. За ехокардиографскиот апарат GE, референтната нормална вредност на глобалната лонгитудинална деформација (GLS%) изнесува од -21,5% до -21,2%, со најниска долна граница за нормални вредности од -18% до -17% (64). Сегментната деформација, деформација според ехокардиографските погледи и крајната глобална лонгитудинална деформација на ЛК се прикажуваат во 17-сегментен модел на т.н. „bull-eye“ прикажување (слика 15).

- **Радијална деформација на ЛК** - радијална деформација на ЛК претставува миокардна деформација со насока кон центарот на ЛК шуплина. За мерења беше користен парастернален поглед на кратка оска на нивото на папиларните мускули (слика 16).

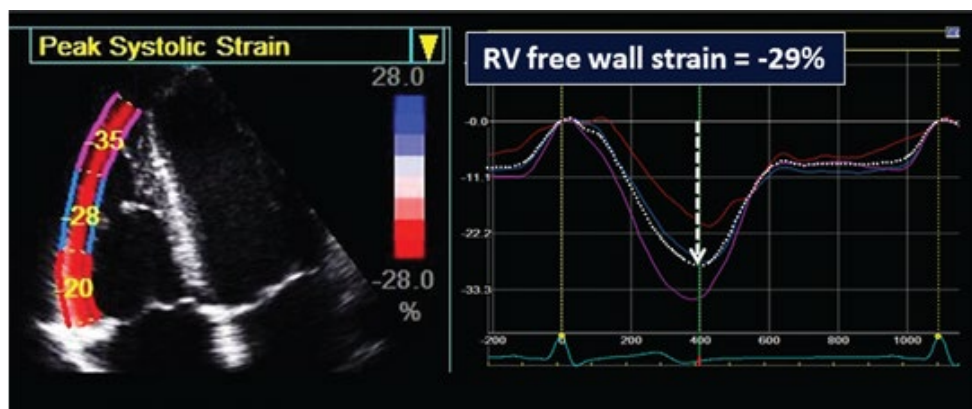
- **Циркумферентна деформација на ЛК** - Циркумферентна деформација на ЛК претставува скратување на миокардните влакната долж кружниот периметар и беше пресметана со користење на парастерналниот поглед на кратка оска на ниво на папиларните мускули. За проценка на радијалната и циркумферентната деформација, ЛК беше поделена на 6 сегменти, при што беше извршена поединечна и збирна анализа на секој сегмент (Слика 16) (70). Во однос на референтните вредности, се цитираат следниве: за GRS% од 47% (опсег: 35.1% до 59%) и за GCS% од -23%; (опсег -20.9 до -27.8) (71).



Слика 16. Приказ на радијална и циркумферентна ЛК деформација.
(Преземено од Korean Circ.J 2019) (70).

- **Лонгитудинална деформација на десната комора (ДК)-**

Лонгитудиналната деформација на ДК се пресметува како процент на систолно скратување на слободниот сид на ДК со насока од базата кон врвот на срцето (63). Мерењата беа изведени со користење на ДК-фокусиран апикален 4-шуплински поглед. Во контекст на ДК, параметарот GLS% е адаптиран од мерењата на ЛК, при што софтверот кој најчесто се користи е првично дизајниран за мерења на ЛК, а подоцна модифициран за примена на ДК. Терминот GLS% на ДК вообичаено се однесува само на сегментите на слободниот сид на ДК (слика 17) со референтна вредност од -20%.

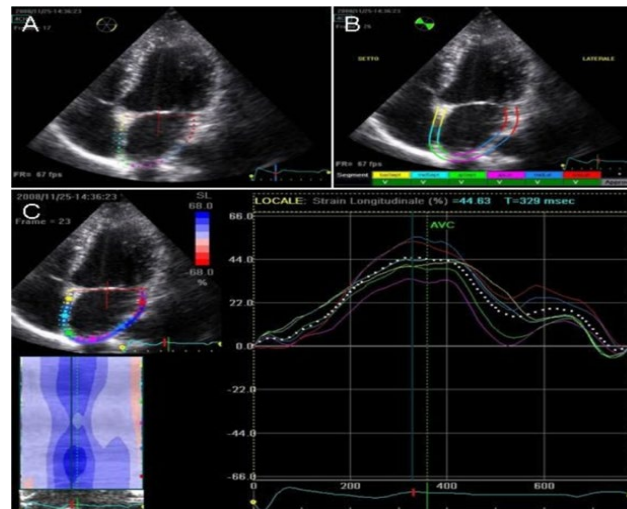


Слика 17. Мерење на систолна деформација на ДК со 2D STE. На сликата е претставена „глобалната“ ДК деформација на слободен сид при што е одреден просекот на трите сегменти од слободниот сид. (Преземено од: Lang и сор) (63).

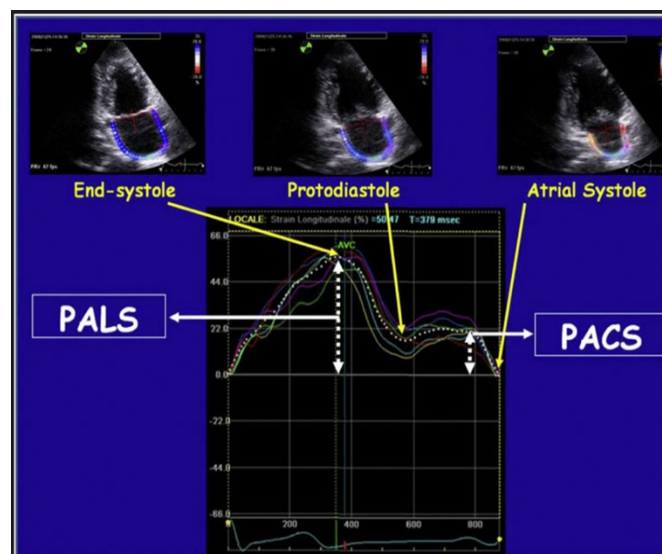
- **Лонгитудинална деформација на лева преткомора (ПК) -**

Лонгитудиналната деформација на ЛП беше проценета од апикален четири- и двошуплински поглед, со мануелно исцртување на ендокардниот раб на ЛП, која софтверот автоматски ја дели на шест еднакви региони (segmental tracking) (слика 18). По прифаќањето на квалитетот на сегментното определување и/или по евентуална мануелна корекција, софтверот генерираше криви на лонгитудинална деформација за секој сегмент поединечно. Калкулациите беа изведувани само за сегментите кои ги задоволуваа критериумите за квалитет. При тоа беа измерени: врвната преткоморна лонгитудинална деформација (peak atrial longitudinal strain, PALS%) на крајот од ЛП фаза на резервоар (крајна систола) и врвната преткоморна контракциона деформација (peak atrial contraction strain, PACS%) веднаш пред почетокот на фазата на преткоморната активна контракција (преткоморна систола).

Потоа беа калкулирани вредностите од двата апикални погледи (четири- и двошуплински) како просек, односно глобален PALS% и PACS% (слика 19) (70).



Слика 18. Мерење на лонгитудинална деформација на ЛП: А. Ендокардната ивица е оцртувана со точки; В. Автоматско креирање на регионот поделен на 6 сегменти, со проценка на квалитетот; С. По прифаќање на квалитетот, софтверот генерира лонгитудинални криви на деформација (преземено од: Camelli и сор.) (72).



Слика 19. Мерење на врвна преткоморна лонгитудинална деформација (PALS%) и врвна преткоморна контракциона деформација (PACS%) на ЛП (преземено од: Camelli и сор.) (72).

4.2.6. Коронарен стрес тест

Кај испитаниците со ЕКГ промени кои сугерираат за КАБ, како и кај оние кај кои по изведување на трансторакална ехокардиографија беа евидентирани сегментни испади во кинетиката, а немаат контраиндикации, за исклучување на асимптоматска миокардна исхемија беше изведен коронарен стрес тест со употреба

на движечка лента по скалестиот протокол според Bruce. Испитаниците со ЕКГ абнормалности како: комплетен блок на левата гранка на Хисовиот сноп, синдром на преекситација (WPW синдром), ритам на електростимулатор (pacemaker), како и присуство на ST сегмент депресија ≥ 1 mm во мирување, беа исклучени од изведување на стрес тест (74). Тестот се прекинуваше при појава на градна болка, гушење, изразен замор, достигнување на целна срцева фреквенција предвидена за одредена возраст, зголемување на систолниот крвен притисок над 220 mmHg и/или дијастолниот над 115 mmHg, опаѓање на систолниот крвен притисок над 10 mmHg, појава на изразена ST-сегмента денивелизација или сигнификантна аритмија, вклучително и појава на преткоморно-коморен блок од втор или трет степен. Тестот се сметаше за позитивен за исхемија доколку се појавуваше хоризонтална или десцендентна ST сегмент депресија ≥ 1 mm, односно асцендентна $\geq 1,5$ mm на 60-80 ms по J точката на електрокардиограмот (74).

4.2.7. Коронарна ангиографија

Кај сите испитаници кај кои, по изведување на трансторакална ехокардиографија, коронарен стрес тест, постоеше висок сомнеж за асимптоматска миокардна исхемија, беше изведена коронарна ангиографија за скрининг од КАБ. Испитаниците со уреден наод на коронарната ангиографија беа вклучени во студијата, додека оние со присуство на сигнификантни атеросклеротични плаки беа исклучени.

5. Статичка обработка

Категориските обележија беа претставени во проценти (%), додека континуираните со средна вредност $\pm$ стандардна девијација (SD). Споредбата меѓу две групи, испитаници со пДМ и ДМТ2, за проценка на континуирани параметри беше изведувана со Student t-тест и Mann-Whitney U тест. Споредбата на категоријските параметри беше изведувана со користење на Pearson Chi-square тест. Поврзаноста меѓу параметрите беше испитувана со помош на Pearson и/или Spearman корелацијата. Повеќекратна бинарна логистичка регресиона анализа или логистичка линеарна регресиона анализа (во зависност од зависната варијабла) беа изведени за утврдување на улогата на поедини прогностички маркери во појавата на дијастолната дисфункција и/или систолната субклиничка левокоморна или

систолната деснокоморна дисфункција. Утврдување на сензитивност, специфичност и точност на употребените методи беше изведена со помош на ROC (Receiver Operating Characteristic) криви. Репродуцибилноста (интеробсервер варијабилност) на ехокардиографските мерења, поточно на мерењата на миокардната деформација на повеќе нивоа беа калкулирани со Intraclass Correlation Coefficient (ICC) преку проценка на 15 селектирани наоди во две различни времиња (прилики) од страна на два ехо кардиолози (докторандот и менторот-супервизор).

За сите тестови, вредноста на $p \leq 0.05$ се сметаше за статистички значајна. Податоците беа анализирани со користење на SPSS компјутерската програма верзија 25.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

6. РЕЗУЛТАТИ

6.1. Базални карактеристики на испитаниците

Предмет на нашето испитување беа вкупно 203 испитаници од кои 135 (66,5%) со дијабетес мелитус тип 2 (ДМТ2) и 68 со преддијабетес (пДМ).

На табела 8 се прикажани базалните клинички карактеристики на испитуваните испитаници земено како кохорта и посебно за секоја од категориите на ДМТ2 и пДМ. Испитаниците беа на средна возраст од 54 години од кои најмладиот имаше 31 година, а најстариот 69 години. Застапеност на машкиот и женски пол беше прилично воедначена со лесно зголемен процент на женскиот пол. Лесно зголемен беше процентот на испитаници со албанска националност. Индексот на телесна маса (ИТМ) средно покажуваше дека се работи за испитаници со дебелина, а процентуалната застапеност на категориите на ИТМ покажа дека дебелината беше најмногу застапена со 46,8%, а прекумерната телесна тежина со 42,4%. Обемот на струкот и колкот и нивниот однос покажа дека се работи за популација со присутна абдоминална дебелина.

Табела 8. Базални клинички карактеристики на испитуваните испитаници претставени како кохорта и поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметри	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68	p
Возраст (год)	54,07 ± 8,56	55,15 ± 8,12	51,93 ± 9,33	0,012
Пол (м/ж) (n/%)	93 (45,8)/110 (54,2)	75(55,6)/60(44,4)	18 (26,5)/50 (73,5)	0,0001
Националност (%)				
Албанец	106/52,2	72/53,3	34/50,0	0,810
Македонец	92/45,3	59/43,7	33/48,5	
Србин	4/2,0	3/2,2	1/1,5	
Ром	1/0,5	1/0,7	0	
ИТМ (kg/m ²)	30,30 ± 5,13	30,32 ± 5,09	30,25 ± 5,24	0,921
Тежина категории (n/%)				
Нормална	21/10,3	13/9,6	8/10,3	0,367
Прекумерна тежина	86/42,4	61/45,2	25/36,8	
Дебелина	95/46,8	61/45,2	34/50,0	
Потхранетост	1/0,5	0	1/1,5	
Обем на струк (cm)	102,18 ± 11,77	102,93 ± 11,84	100,71 ± 11,57	0,205
Обем на колк (cm)	111,66 ± 10,65	110,96 ± 10,65	113,04 ± 10,74	0,190
Обем струк/колк (cm)	0,91 ± 0,07	0,92 ± 0,06	0,881 ± 0,05	0,0001
Ризик фактори (n/%)				

ХТА	99/48,8	66/48,9	33/48,5	0,961
Пушење	63/31,2	43/68,1	47/70,1	0,773
Дислипидемија	135/66,5	99/73,3	36/52,9	0,004
Семејна КВЗ	101/49,8	69/51,1	33/48,5	0,728
Алкохол	38/18,7	31/23,0	7/10,3	0,029
Семејна ДМТ2	136/67,0	94/69,6	42/61,8	0,261
Физичка актив. (n/%)				
Нема	65/32,0	47/34,8	18/26,5	
Нередовно	88/43,3	51/37,8	37/54,4	0,077
Редовно	50/24,6	37/27,4	13/19,1	
Траење на ДМТ2 (мес.)	52,07 ± 71,99	69,88 ± 79,06	16,72 ± 34,88	0,0001
Лекови за ДМТ2 (n/%)	165/81,3	131/97,9	34/50,0	0,0001
Лекови за КВЗ (n/%)	131/64,5	88/65,2	43/63,2	0,784

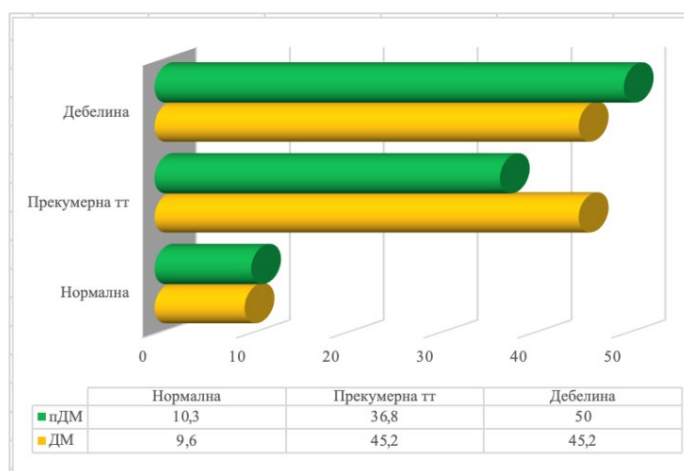
ИТМ=индекс на телесна маса; ХТА=хипертензија; ДМТ2=дијабетес мелитус; КВЗ=кардиоваскуларни заболувања.

Од присутните ризик фактори за КВЗ, дислипидемијата и хипертензијата беа најчесто застапени, а во висок процент беа застапени и присуството на семејни ДМТ2 и КВЗ. Испитаниците најчесто имаа нередовна физичка активност (43,3%). Траењето на ДМТ2, односно пДМ беше околу 52 месеци. Лекови за ДМТ2 или пДМ земаа 165 испитаници или 81,3% од нив и тоа најчесто се препишувани бигваниди (36,0%), односно разни комбинации на лекови. Инсулин примаа 21 испитаници (10,3%). Лекови за КВЗ примаа 131 испитаници или 64,5% во целата кохорта, од кои најчесто биле препишувани статини (19,2%).

Кога испитаниците ги поделивме во зависност од присуство на ДМТ2 и пДМ, споредбата покажа дека испитаниците со пДМ статистички значајно беа помлади ($p=0,012$) и беа значајно почесто од женски пол во однос на оние со ДМТ2 ($p=0,0001$). Значајни разлики меѓу двете групи на испитаници отсутуваа во однос на националноста и индексот на телесна маса. Иако во групата на испитаници со пДМ почесто беше застапена дебелината, значајна разлика меѓу двете групи не беше најдена (графикон 1). Натаму, иако обемот на струкот и колкот не покажаа значајна разлика меѓу двете групи испитаници, сепак, односот струк/колк беше значајно помал во групата на пДМ ($p=0,0001$).

Застапеноста на артериската хипертензија, пушењето и постоењето на фамилијарна застапеност на ДМТ2 и КВЗ беше воедначена во двете групи на испитаници, додека дислипидемијата ($p=0,004$) и консумацијата на алкохол ($p=0,029$) беа значајно почесто застапени во групата со ДМТ2. Кај испитаниците со ДМТ2 почесто отсутуваше физичка активност, но парадоксално почесто беше

застапена редовна физичка активност во однос на оние со пДМ, иако без значајна статистичка разлика меѓу групите.



Графикон 1. Процентуалната застапеност на телесната тежина согласно индексот на телесна маса кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ ($p=N3$).

Траењето на дијагностицирана состојба на ДМТ2 и/или пДМ беше значајно подолго изразено во месеци во групата со ДМТ2 ($p=0,0001$) со разбирливо значајно почесто земање на лекови ($p=0,0001$), додека терапија за КВЗ беше речиси еднакво застапена во обете групи испитаници (табела 8).

6.2. Физикален преглед и електрокардиографија

Физикалниот преглед на испитаниците покажа нормални средни вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок и срцевата фреквенција во мирување, со отсуство на знаци за присутна СС (табела 9).

Електрокардиограмот во принцип беше нормален со присутни ST-T промени кај 12 испитаници (5,9%), блок на десна или лева гранка кај 10 испитаници (4,9%) и предвремени преткоморни и/или коморни удари кај 10 испитаници (4,9 %) (табела 9).

Кога испитаниците ги поделивме во зависност од присуство на ДМТ2 и пДМ, споредбата покажа постоење на статистички значајно повисок средно проценет крвен притисок во систола ($p=0,003$) и пулс ($p=0,035$) кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ, иако сè уште во референтни рамки (табела 9). Крвниот притисок во дијастола беше повисок кај испитаниците со ДМТ2, но незначајно во однос на испитаниците со пДМ. Ниту еден од испитаниците во обете групи не покажа знаци за постоење на СС.

Електрокардиографските промени дадени на табела 9, не покажаа постоење на значајни разлики меѓу двете групи на испитаници.

Табела 9. Физикален преглед и електрокардиографски наоди кај испитуваните испитаници претставени како кохорта и поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметри	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68	P
КПс (mmHg)	126,18 ± 15,61	128,48 ± 16,16	121,62 ± 13,42	0,003
КПд (mmHg)	78,20 ± 8,18	78,85 ± 8,12	76,91 ± 8,19	0,111
Пулс (удари/минута)	76,79 ± 12,79	78,14 ± 12,36	74,13 ± 13,30	0,035
ST-T пром. ЕКГ (n/%)	12/5,9	7/5,2	5/7,4	0,536
БДГ/БЛГ (n/%)	10/4,9	7/5,2	3/4,4	0,810
ВЕС/СВЕС (n/%)	10/4,9	9/6,7	1/1,5	0,106

КПс=систолен крвен притисок ;КПд=дијастолен крвен притисок; БДГ=блок на десна гранка; БЛГ=блок на лева гранка; СВЕС=преткоморни екстрасистоли; ВЕС=коморни екстрасистоли.

6.3. Лабораториски наоди

Лабораториските наоди претставени со средни вредности за целата кохорта и за испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и/или пДМ дадени се на табела 10.

Резултатите од испитувањата во целата кохорта покажаа вредности кои се движеа воглавно во рамките на референтните вредности, со исклучок на гликемијата на гладно и триглицеридите кои беа покачени. Согласно нивото на гликозилираниот хемоглобин (HbA1c), лоша гликемиска контрола ($\geq 7\%$) беше забележана кај 50 или 24,6% од кохортата на испитаници. Средната вредност на С-реактивниот протеин (CRP) беше во референтни рамки ($< 5 \text{ mg/L}$), но кај 49 од испитаниците или 24,1% беше над референтната вредност. Nt-proBNP земен како средна вредност беше во референтни рамки (0-125 pg/ml) во целата кохорта, но кај 33 од испитаниците или 16,4% беше над референтната вредност. Гломеруларната филтрациона рата (GFR) како средна вредност покажуваше присуство на лесно редуцирана бубрежна функција. Поделена според категории, резултатите покажаа присуство на нормална бубрежна функција ($\geq 90\%$) кај 84 (41,4%) испитаници, лесно нарушена функција (60-89%) кај 111 (54,7%) и умерено нарушена (45-59%) кај 8 (3,9%) испитаници.

Табела 10. Лабораториски наоди кај испитуваните испитаници претставени како кохорта и поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметри	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68	P
Хемоглобин (g/dl)	139,71 ± 13,70	142,28 ± 12,65	134,60 ± 14,35	0,0001
Гликемија (mmol/L)	7,54 ± 2,85	8,37 ± 3,14	5,91 ± 0,85	0,0001
HbA1c%	6,58 ± 1,35	6,98 ± 1,46	5,78 ± 0,51	0,0001
HbA1c ≥7% (n/%)	50/24,6	49/36,3	1/1,5	0,0001
Инсулин (μIU/ml)	21,32 ± 30,87	22,23 ± 32,40	19,49 ± 27,70	0,553
Уреа (mmol/L)	5,09 ± 1,53	5,19 ± 1,56	4,89 ± 1,46	0,178
Креатинин (mmol/L)	71,79 ± 16,09	73,05 ± 15,00	69,29 ± 17,91	0,116
Натриум (mmol/L)	138,59 ± 2,27	138,53 ± 2,00	138,69 ± 2,76	0,643
Калиум (mmol/L)	4,43 ± 0,38	4,43 ± 0,37	4,42 ± 0,40	0,864
Калциум (mmol/L)	2,39 ± 0,12	2,40 ± 0,12	2,38 ± 0,12	0,356
AST (IU/L)	22,89 ± 10,96	23,02 ± 11,79	22,65 ± 9,18	0,822
ALT (IU/L)	31,68 ± 18,53	31,91 ± 19,77	31,22 ± 15,22	0,801
Вк. Холест. (mmol/L)	4,83 ± 1,09	4,68 ± 1,05	5,14 ± 1,11	0,004
LDL-x (mmol/L)	3,23 ± 0,92	3,14 ± 0,89	3,39 ± 0,97	0,066
HDL-x (mmol/L)	1,24 ± 0,33	1,20 ± 0,32	1,31 ± 0,35	0,032
Триглицериди (mmol/L)	1,93 ± 1,13	2,06 ± 1,21	1,67 ± 0,92	0,018
CRP (mg/L)	4,29 ± 6,90	4,66 ± 7,92	3,56 ± 4,16	0,285
CRP>5 (n/%)	49/24,1	37/27,4	12/17,6	0,125
Troponin (ng/L)	0,20 ± 0,02	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,02	0,583
Nt-proBNP (pg/ml)	70,94 ± 86,83	71,47 ± 96,15	69,88 ± 65,32	0,902
Nt-proBNP >125 (n/%)	33/16,4	24/18,0	9/13,2	0,384
eGFR (%)	87,71 ± 19,17	88,62 ± 19,23	85,90 ± 19,06	0,341
≥ 90% (n/%)	84/41,4	57/42,2	27/39,7	0,926
60-89% (n/%)	111/54,7	73/54,1	38/55,9	
45-59% (n/%)	8/3,9	5/3,7	3/4,4	
TSH	3,10 ± 3,29	3,30 ± 3,84	2,70 ± 1,72	0,221
FT4	1,16 ± 0,21	1,18 ± 0,20	1,13 ± 0,21	0,071

HbA1c=гликозилиран хемоглобин; AST=аспартат аминотрансфераза; ALT=аланин аминотрансфераза; LDL=low density холестерол; HDL=high density холестерол; CRP=C-реактивен протеин; GFR=гломеруларна филтрациона рата.

Кога испитаниците ги поделивме во зависност од присуство на ДМТ2 и пДМ, споредбата покажа постоење на статистички значајно покачени вредности на гликемија на гладно, триглицеридите во крвта и HbA1c, присуство на нерегулирани вредности на шеќерот и пониски вредности на HDL-холестерол кај испитаниците со ДМТ2, додека кај оние со пДМ имаше значајно пониски вредности на хемоглобинот и покачени вредности на вкупниот холестерол. Присуство на покачени вредности на CRP и Nt-proBNP иако беше почесто кај испитаниците со ДМТ2, не постоеше статистички значајна разлика меѓу двете

групи испитаници. Разлики во застапеноста на степените на бубрежната дисфункција меѓу испитаниците со ДМТ2 и пДМ не беа забележани.

6.4. Ехокардиографски наоди

6.4.1. Левокоморни димензии, маса и релативна дебелина на сидовите

На ехокардиографскиот 2Д преглед, испитаниците поделени по пол имаа средни вредности на внатрешните димензии на левата комора (ЛК) во референтни рамки (табела 11).

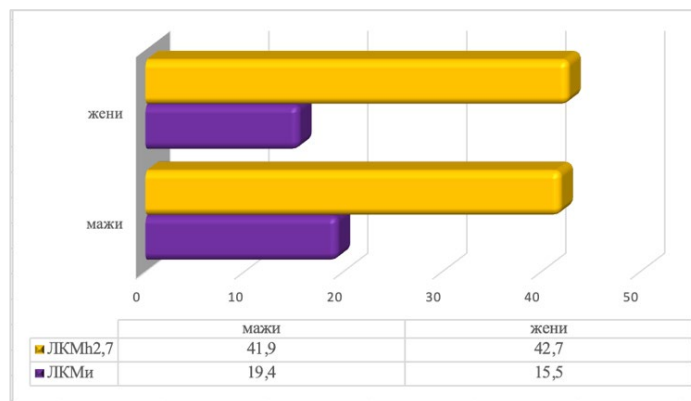
Табела 11. Ехокардиографски внатрешни димензии и дебелини на ЛК кај испитуваните испитаници претставени како кохорта и поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметри	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68	p	Референтни вредности
ЛККДд (mm)					
Жена	46,45 ± 4,23	46,65 ± 4,12	46,20 ± 4,38	0,581	≤ 52
Маж	49,65 ± 3,31	49,40 ± 3,49	50,67 ± 2,23	0,090	≤ 58
ЛККДс (mm)					
Жена	30,05 ± 3,40	30,28 ± 3,21	29,78 ± 3,62	0,442	≤ 35
Маж	32,58 ± 2,78	32,72 ± 2,88	32,00 ± 2,30	0,328	≤ 40
МКП (mm)					
Жена	10,27 ± 1,32	10,53 ± 1,44	9,96 ± 1,10	0,024	6-9
Маж	11,13 ± 1,20	11,23 ± 1,21	10,72 ± 1,07	0,110	6-10
3S (mm)					
Жена	9,08 ± 1,07	9,28 ± 1,13	8,84 ± 0,95	0,050	6-9
Маж	9,46 ± 1,39	9,40 ± 1,49	9,67 ± 0,84	0,477	6-10
RWT	0,39 ± 0,05	0,39 ± 0,05	0,38 ± 0,04	0,303	≤ 0,48
ЛКМ (g)					
Жена	156,11 ± 37,66	162,28 ± 39,96	148,70 ± 33,61	0,061	≤ 162
Маж	189,60 ± 33,60	189,08 ± 35,63	191,79 ± 24,03	0,761	≤ 224
ЛКМи (g/m²)					
Жена	82,15 ± 17,56	85,51 ± 18,93	78,11 ± 14,98	0,027	95 g/m ²
Маж	91,22 ± 15,37	90,95 ± 15,75	92,31 ± 14,03	0,739	115 g/m ²
ЛКМи згол.					
Жена	17/15,5	10/16,7	7/14,0	0,700	-
Маж	18/19,4	17/22,7	1/5,6	0,099	-
ЛКМh^{2,7} (g/m)					
Жена	42,97 ± 10,65	45,33 ± 12,04	40,13 ± 7,93	0,010	47 g/m ^{2,7}
Маж	42,22 ± 7,66	41,88 ± 7,76	43,65 ± 7,21	0,381	50 g m ^{2,7}
ЛКМh^{2,7} згол.					
Жена	47/42,7	27/45,0	20/40,0	0,598	-
Маж	39/41,9	33/44,0	6/33,3	0,410	-

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКП=меѓукоморна преграда; 3S=заден сид; RWT=relative wall thickness; ЛКМ=левокоморна маса- (и) индексирана за површината на телото, (h^{2,7}) индексирана за телесна висина крената на 2.7.

Но, постоеја поголеми димензии од референтните на меѓукоморната преграда (МКП) кај испитаниците поделени по пол (табела 11). Во однос на задниот сид (3S),

средните вредности на димензиите беа зголемени за жените, додека вредностите кај мажите беа во референтни рамки (табела 11). Постоеше нормална релативна дебелина на сидот на ЛК.

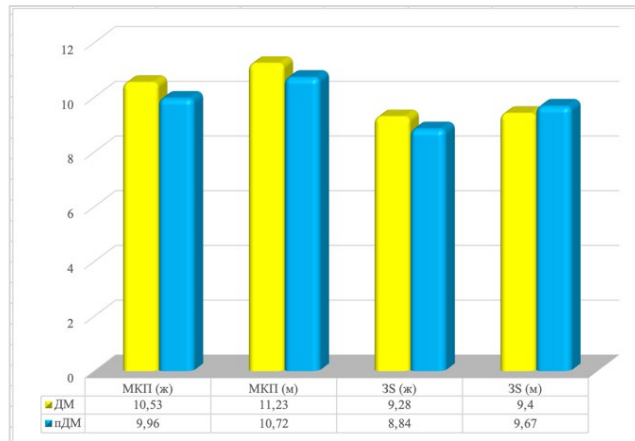


Графикон 2. Графички приказ на процентуална застапеност на ЛК хипертрофија проценета согласно ЛКМи и ЛКМh^{2.7} кај испитаниците поделени по пол.

Средната вредност на ЛК маса (ЛКМ), средната вредност индексирана за површината на телото (ЛКМи) и/или средната вредност индексирана за висината зголемена за 2,7 (ЛКМh^{2.7}) кај обата пола, покажаа дека се работи за кохорта со средни вредности кои одразуваат нормална ЛК маса. Присуство на ЛК хипертрофија кога ЛКМ се индексираше (нормализираше) за телесната површина беше присутна кај 19,4% мажи и 15,5% жени (графикон 2). Но, кога ЛКМ се индексираше за висина зголемена за 2,7, присутна ЛК хипертрофија беше забележана кај повеќе испитаници, односно кај 41,9% мажи и 42,7% жени (графикон 2).

Кога испитаниците ги поделивме според присуство на ДМТ2 и пДМ, внатрешните димензии на ЛК и релативната дебелина на сидовите беа во референтни рамки во обете групи на испитаници, а споредбата не покажа постоење на значајни разлики меѓу нив (табела 11). Постоеја поголеми димензии од референтните на МКП во обете групи на испитаници, но значајно поголеми вредности се забележаа само кај оние со ДМТ2 од женски пол во однос на пДМ (табела 11, графикон 3).

Во однос на 3S, средните вредности на димензиите беа во референтни рамки во обете групи на испитаници со статистички присутна значајна разлика само кај испитаниците од женски пол кои има значајно поголеми вредности на 3S во групата со ДМТ2 во однос на оние со пДМ (графикон 3).



Графикон 3. Графички приказ на дебелини на МКП и ЗС кај испитаниците поделени по пол во обете испитувани групи на ДМТ2 и пДМ.

Средната вредност на ЛК маса (ЛКМ), средната вредност индексирана за површината на телото (ЛКМи) и средната вредност индексирана за висината зголемена за 2,7 (ЛКМh^{2,7}) кај обата пола, во обете подгрупи на испитаници, покажаа вредности кои одразуваат нормална ЛК маса. Но, сепак, ЛКМи и ЛКМh^{2,7} беа значајно поголеми кај испитаниците со ДМТ2 од женски пол во однос на оние со пДМ (табела 11, графикон 4), додека незначајно беа поголеми кај испитаниците со пДМ од машки пол во однос на оние со ДМТ2 (табела 11). ЛК хипертрофија било кога ЛКМ се индексираше за телесната површина или се индексираше за висина зголемена за 2,7, беше почесто присутна кај испитаниците со ДМТ2 од кој било пол во однос на оние со пДМ, но без статистичка значајност (табела 11).



Графикон 4. Графички приказ на средните вредности на ЛКМ индексирана за површина на телото (ЛКМи) и за висина зголемена за 2.7 (ЛКМh^{2,7}) кај испитаниците поделени по пол во обете испитувани групи на ДМТ2 и пДМ.

6.4.2. Левокоморна систолна функција

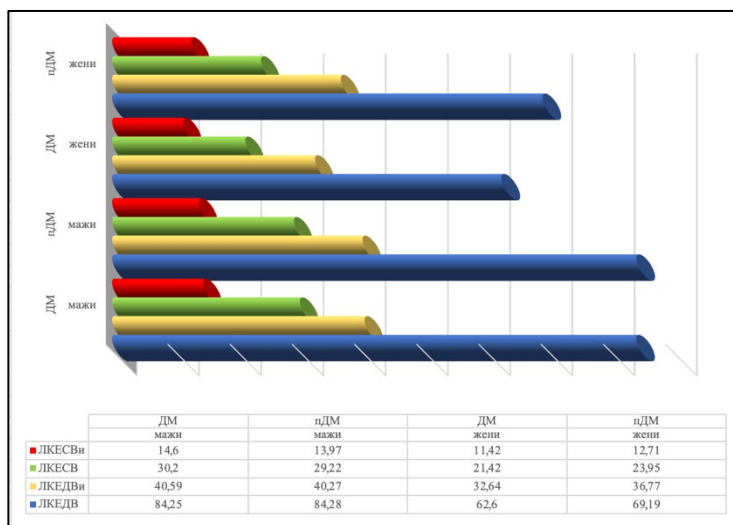
Проценката на средните вредности на ехокардиографските параметри на систолната функција покажа дека во испитуваната популација сите вредности на внатрешните волумени во дијастола и систола, како и нивните индексирани вредности беа во референтни рамки (табела 12). Анализата покажа дека испитаниците со пДМ од женски пол имаа статистички значајно поголеми волумени и нивни индексирани вредности во однос на оние со ДМТ2 (графикон 5).

Табела 12. Ехокардиографски параметри на систолна функција и миокардна деформација на ЛК кај испитуваните испитаници претставени како кохорта и поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметри	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68	p	Референтни вредности
ЛКЕДВ (ml)					
Жена	65,58 ± 15,42	62,60 ± 14,56	69,16 ± 15,81	0,026	≤ 106
Маж	84,26 ± 17,55	84,25 ± 18,26	84,28 ± 14,96	0,996	≤ 150
ЛКЕДВи (ml/m2)					
Жена	34,52 ± 8,20	32,64 ± 8,08	36,77 ± 7,83	0,008	≤ 61
Маж	40,53 ± 8,05	40,59 ± 8,50	40,27 ± 5,96	0,854	≤ 74
ЛКЕСВ (ml)					
Жена	22,57 ± 6,02	21,42 ± 5,82	23,95 ± 6,01	0,028	≤ 42
Маж	30,01 ± 7,49	30,20 ± 7,71	29,22 ± 6,62	0,622	≤ 61
ЛКЕСВи (ml/m2)					
Жена	12,01 ± 3,02	11,42 ± 2,95	12,71 ± 2,98	0,025	≤ 24
Маж	14,48 ± 3,52	14,60 ± 3,65	13,97 ± 2,95	0,493	≤ 31
ЛКЕФ (%)					
Жена	65,69 ± 4,27	65,80 ± 4,51	65,56 ± 4,01	0,771	≥ 52
Маж	64,32 ± 4,83	64,04 ± 4,97	65,50 ± 4,12	0,252	≥ 54
УВи (ml/m2)	37,61 ± 7,66	37,89 ± 7,75	37,04 ± 7,52	0,457	≥ 35
МВи (L/min/m2)	2,77 ± 0,69	2,84 ± 0,68	2,64 ± 0,69	0,054	2-4
s'TDI (cm/s)	8,46 ± 5,56	8,52 ± 6,76	8,34 ± 1,40	0,832	> 6
САДи	1,00 ± 0,03	1,00 ± 0,03	1,00 ± 0,02	0,917	1,0
ЛК APLAX (%)	-20,05 ± 3,93	-19,73 ± 4,01	-20,67 ± 3,73	0,109	
ЛК A4c (%)	-20,39 ± 3,55	-20,14 ± 3,47	-20,87 ± 3,68	0,168	
ЛК A2c (%)	-21,07 ± 3,67	-20,77 ± 3,59	-21,67 ± 3,78	0,099	
ЛК GLS (%)	-20,53 ± 2,98	-20,22 ± 2,93	-21,16 ± 2,99	0,035	>-18(-16 до-18) ⁴⁴
Бр. сегм. LS<13%	1,91 ± 2,07	2,10 ± 2,23	1,51 ± 1,63	0,054	0
Бр. сегм. LS <5%	0,17 ± 0,56	0,19 ± 0,56	0,13 ± 0,57	0,539	0
GRS (%)	36,60 ± 13,35	36,17 ± 12,99	37,44 ± 14,08	0,524	47 (35.1до 59)
GCSендо (%)	-25,20 ± 6,14	-24,27 ± 6,08	-27,07 ± 5,87	0,002	

GCSмид (%)	-15,09 ± 4,67	-14,57 ± 4,73	-16,12 ± 4,40	0,026	-23% (-20.9 до 27.8)
GCSепи (%)	-8,69 ± 3,38	-8,21 ± 3,83	-9,64 ± 3,20	0,009	

ЛКЕДВ= левокоморен крајно-дијастолен волумен; ЛКЕДВи=левокоморен крајно-дијастолен волумен индексиран за површина на телото; ЛКЕСВ=левокоморен крајно-систолен волумен; ЛКЕСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексиран за површина на телото; УВи= ударен волумен индексиран за површина на телото; МВи= минутен волумен индексиран за површина на телото; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер; САДи=индекс на сидни абнормални движења; ЛК=лева комора; APLAX=апикален надолжен пресек; А4с= апикален 4- шуплински поглед; А2с= апикален 2-шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација;GRS=глобална радијална деформација;GCS=глобална циркумферентна деформација:ендо-на ниво на ендокард, мид-среден слој, епи-на ниво на епикард.

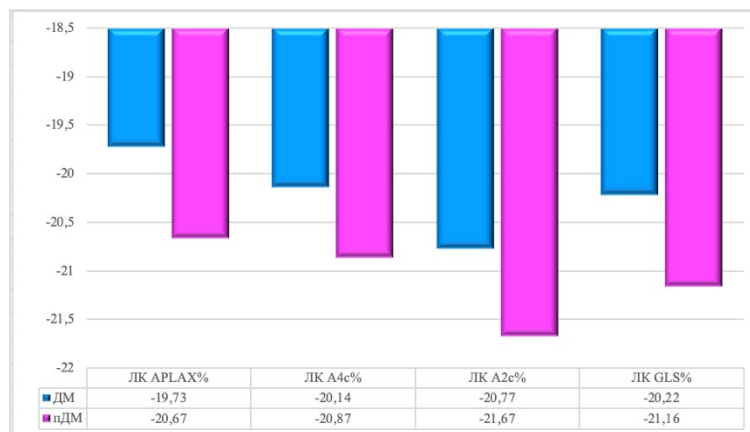


Графикон 5. Графички приказ на средните вредности на ЛК крајни волумени во дијастола и систола и нивните индексираните вредности кај испитаниците поделени по пол во обете испитувани групи на ДМТ2 и пДМ.

Средната вредност на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ) беше сочувана, а индексираните вредности на ударниот (УВ) и минутен волумен (МВ) со BSA, како и брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на ЛК во систола проценета со Ткивен Доплер (s'TDI) беа во референтни рамки и не се разликуваа меѓу испитаниците со ДМТ2 и пДМ (табела 12). Средната вредност на индексот на сидните абнормални движења (САД) беше единица со мала стандардна девијација што значи дека кај повеќето испитаници не постоеше испад во сегментната кинетика во обете групи на испитаници (табела 12).

Проценката на лонгитудиналната деформација покажа нормални средни вредности на кој било од трите пресеци, како и глобално како во кохортата како целина, така и кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 или пДМ (табела 12). Споредбата на средните вредности на ЛК деформација во однос на трите ехокардиографски прозорци/пресеци покажа статистички незначајно полоши

(помалку негативни) вредности кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ, но разликата беше со статистичка значајност во однос на глобалната лонгитудинална деформација - GLS% ($p=0,035$) (графикон 6).



Графикон 6. Графички приказ на средните вредности на ЛК лонгитудинална деформација на трите пресеци и земена глобално кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Во однос на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од $<13\%$, беше забележан поголем број на сегменти во групата со ДМТ2 кој со гранична значајност се разликуваше од групата со пДМ ($p=0,054$), додека во однос на присуство на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од $<5\%$, незначајно поголем број беше забележан исто така во групата со ДМТ2 во однос на пДМ.

Што се однесува до радијалната деформација, таа беше како средна вредност над долната нормална референтна вредност, иако помала и во двете групи на испитаници од средната референтна вредност (табела 12, графикон 7). Не постоеше статистички значајна разлика меѓу групите, иако испитаниците со ДМТ2 имаа незначајно помали вредности од оние со пДМ (табела 12).

Во однос пак на циркумферентната деформација, ја измеривме на три нивоа и притоа средните вредности на ендокардниот слој беа во граници на референтната вредност, додека средните вредности на средниот и епикардниот слој беа пониски од референтните кај испитаниците со ДМТ2 (табела 12, графикон 7). Постоеше статистички значајна разлика меѓу вредностите на циркумферентната деформација на кое било ниво меѓу испитаниците со ДМТ2 која беше полоша (помалку негативна) во однос на оние со пДМ.



Графикон 7. Графички приказ на средните вредности на ЛК радијална и циркумферентна деформација на трите нивоа кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

6.4.3. Димензии и функција на десно срце

Ехокардиографската проценка на големините на десните кавитети и волумени, функцијата на десната комора (ДК), брзината на трикуспидната регургитација и висината на пулмоналниот притисок како и лонгитудинална деформација на ДК прикажани на табела 13, покажаа средни вредности кои се наоѓаа во референтни рамки.

Анализата на споредбите на параметрите на десното срце прикажани на табела 13, не покажа значајни разлики меѓу испитаниците со ДМТ2 и пДМ за сите измерени средни вредности кои беа речиси идентични во обете групи на испитаници. Значајни разлики беа регистрирани само за параметрите на регионалната функција на ДК (TAPSE и s'TDI) откако беа индексирани со должината на десната комора, при што испитаниците со ДМТ2 имаа пониски вредности во однос на оние со пДМ ($p=0,014$, $p=0,052$; последователно).

Табела 13. Ехокардиографски внатрешни димензии и функција на ДК и ДП кај испитуваните испитаници претставени како кохорта и поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметри	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68	p	Референтни вредности
ДК база (mm)	30,95± 3,49	31,07± 3,52	30,72± 3,45	0,506	25-41
ДКИТ (mm)	27,57 ± 2,34	27,81 ± 2,20	27,09 ± 2,56	0,039	< 28
TAPSE (mm)	19,42 ± 1,99	19,46 ± 2,01	19,34 ± 1,96	0,684	> 17

TAPSE/ДКИ ⁷⁵	0,39 ± 0,05	0,38 ± 0,05	0,40 ± 0,06	0,014	
ДКs'TDI (ms)	12,21 ± 2,03	12,21 ± 2,04	12,21 ± 2,03	0,985	> 9,5
ДКs'/ДКИ ⁷⁶	0,24 ± 0,05	0,24 ± 0,04	0,25 ± 0,05	0,052	
FAC (%)	45,85 ± 6,50	45,96 ± 6,59	45,62 ± 6,35	0,724	> 35
ДКGLS (S%)	-24,91 ± 5,76	-24,75 ± 5,93	-25,25 ± 5,45	0,562	> -20
ДП (mm)	35,52 ± 3,96	35,78 ± 3,90	35,01 ± 4,07	0,197	< 44
ДПВи (ml/m2)	19,05 ± 4,51				
Жена	17,71 ± 5,10	17,35 ± 5,01	18,14 ± 5,22	0,425	21
Маж	21,09 ± 7,13	21,12 ± 5,84	20,97 ± 11,26	0,938	25
ТР (cm/s)	1,87 ± 0,35	1,85 ± 0,35	1,92 ± 0,35	0,208	≤ 2,8
ПАПс (mmHg)	18,10 ± 6,00	17,720 ± 5,88	18,85 ± 6,21	0,207	< 35

ДК= внатрешна димензија на десна комора; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен; l=должина на ДК; ДКs'TDI= врвна ткивна мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; FAC= промена на фракциона арса; ДКGLS= деснокоморна глобална лонгитудинална деформација; ДП=десна преткомора; ДПВи=десно-преткоморен волумен индексан за површина на телото; ТР=трикуспидна регургитација; ПАПс=пулмонален систолен притисок.

6.4.4. Лева преткомора

Резултатите од мерењата на димензиите, волумените и функцијата на левата преткомора дадени се на табела 14. Средната вредност на димензијата на ЛП беше нормална, како што беше нормален и индексираниот за површината на телото (ЛПВи) и телесната висина (ЛПВh) волумен на ЛП, додека средниот волумен на ЛП индексан со квадратот на телесна висината покажа зголемени вредности. Дилатација на ЛП е регистрирана кај 35/17,2% испитаници во случај на индексација со BSA, односно кај 139/68,5% индексирани со квадратот на висината.

Што се однесува на ЛП функција, ЛП ејекциона фракција покажа средни вредности кои се движеа во референтни рамки (табела 14)

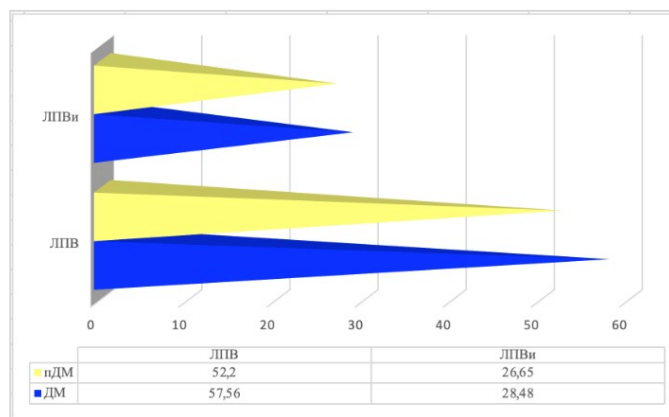
Табела 14. Ехокардиографски внатрешни димензии и функција на ЛП кај испитуваните испитаници претставени како кохорта и поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметри	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68	P	Референтни вредности
ЛП (mm)					
Жена	35,58± 3,04	36,00± 3,10	35,08± 2,91	0,115	≤ 38
Маж	37,13 ± 2,54	37,27 ± 2,63	36,56 ± 2,06	0,289	≤ 40
ЛПи (mm/m2)	18,43 ± 1,66	18,45 ± 1,66	18,41 ± 1,66	0,880	15-23
ЛПВ (ml)	55,77±15,37	57,56±15,83	52,20±13,86	0,019	
ЛПВи (ml/m2)	27,87±6,84	28,48±6,84	26,65±6,74	0,073	≤ 34
ЛПВи дил. (n/%)	35/17,2	27/20,0	8/11,8	0,143	
ЛПВh2 (ml/m2)					
жена	20,21±5,95	20,57±6,27	19,77±5,57	0,483	≤16,5
маж	19,53±4,61	19,98±4,60	17,62±4,23	0,051	≤18,5
ЛПВh2дил. (n/%)	139/68,5	92/68,1	47/69,1	0,888	
ЛПЕФ (%)	59,67±7,63	59,29±7,66	60,41±7,58	0,327	> 35
PALS (%)	30,43±7,59	29,56±7,63	32,17±7,26	0,020	39,4(23-67)

PALS д.н. (n/%)	33/16,3	24/17,8	9/13,2	0,269	
PALS с.н. (n/%)	181/89,2	123/91,1	58/85,3	0,154	
PALS ≤ 18%	11/5,4	9/6,7	2/2,9	0,223	
PACS (%)	15,79±5,16	16,63±4,84	16,91±3,98	0,688	15,5 (6,4-28)
PACS д.н. (n/%)	2/1,0	2/1,5	0	0,441	
PACS с.н. (n/%)	83/40,9	62/45,9	21/30,9	0,028	

ЛП=лева преткомора; ЛПИ= левопреткоморна димензија индексирана за површината на телото; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото; ЛПВh = максимален левопреткоморен волумен индексиран за телесна висина; ЛПВh2 = максимален левопреткоморен волумен индексиран за квадрат на телесната висина; ЛПЕФ= левопреткоморна ејекциона фракција; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALSд.н.= под долна нормална вредност; PALS с.н.= под средна нормална вредност; PACS=врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на контракција; PACS д.н.= под долна нормална вредност; PACS с.н.= под средна нормална вредност.

Проценката на ЛП деформација во период на нејзина функција како резервоар (PALS), покажа вредности под средната нормална вредност, но сè уште во рамки на референтните (табела 14). Под долната нормална вредност PALS беше регистриран кај 33 испитаници или 16,3% од целата кохорта, а под средната нормална вредност PALS беше регистриран кај 181 испитаници или 89,2% од целата кохорта. Во однос на ЛП деформација во период на нејзина контракција (PACS), таа покажа нормални вредности, при што под долната нормална вредност PACS беше регистриран кај само 2 испитаници или 1,0% од целата кохорта, а под средната нормална вредност PACS беше регистриран кај 83 испитаници или 40,9% од целата кохорта.

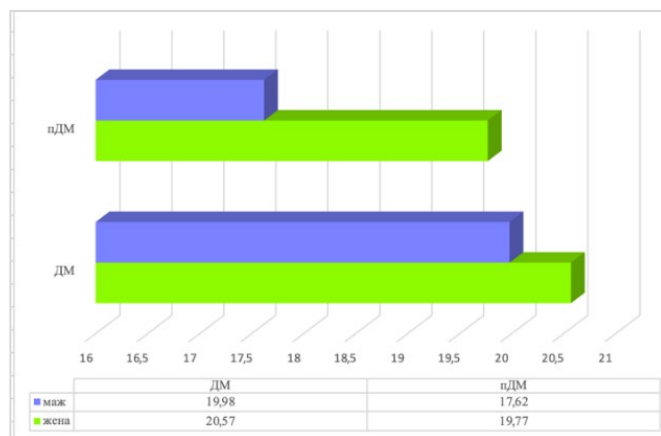


Графикон 8. Графички приказ на ЛП волумен и неговата индексирана за BSA вредност кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Споредбата на параметрите на ЛП кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ (табела 14) покажа дека не постои значајна разлика во однос на ЛП димензија, без оглед дали е индексирана со BSA. Но, во однос на ЛПВ, споредбата покажа дека тој беше статистички значајно поголем ($p=0,019$) и гранично значајно поголем индексиран

за BSA (ЛПВи) ($p=0,073$) кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ (графикон 8).

Но, иако почесто, присуството на ЛП дилатација согласно ЛПВи кај испитаниците со ДМТ2, значајна разлика во однос на оние со пДМ не беше забележана. Кога направивме споредба во однос на вредностите на ЛПВ индексирани за квадратот на висината (ЛПВh²), значајна разлика меѓу групите забележавме само во однос на испитаниците со ДМТ2 од машки пол кои не само што имаа средни вредности поголеми од референтните, туку и значајно се разликуваа во однос на оние со пДМ ($p=0,051$) (графикон 9). Присутна дилатација на ЛП согласно ЛПВh², иако процентуално беше повеќе застапена во групата со пДМ, не покажа значајна разлика во однос на испитаниците со ДМТ2 (табела 14).



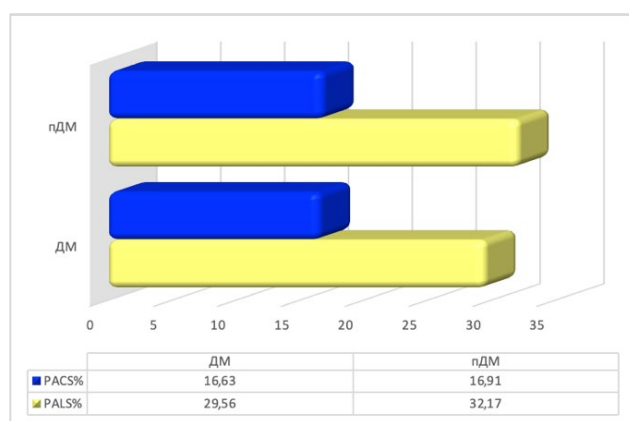
Графикон 9. Графички приказ на ЛП волумен индексирани за квадратот на висината кај испитаниците поделени по пол и според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Левопреткоморната ејекциона фракција беше речиси идентична во обете групи на испитаници (табела 14).

Споредбата на ЛП деформација во период на нејзина функција како резервоар (PALS), покажа постоење на значајно помали вредности кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ ($p=0,020$), иако вредностите во обете групи беа под средната нормална вредност, но сè уште во рамки на референтните (табела 14, графикон 10). Отсуство на значајни разлики меѓу двете групи на испитаници беше забележано и во процентуалната застапеност на вредноста на PALS под долната

нормална, односно под средната нормална вредност (табела 14) иако честотата беше во принцип поголема во групата со ДМТ2.

Во однос на ЛП деформација во период на нејзина контракција (PACS), таа покажа нормални вредности во обете групи на испитаници без постоење на значајна разлика меѓу нив (табела 14, графикон 10), при што под долната нормална вредност PACS беше регистриран кај двајца испитаници со ДМТ2, а под средната нормална вредност, PACS беше регистриран значајно повеќе ($p=0.028$) кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ.



Графикон 10. Графички приказ на големината на PALS% и PACS% кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

6.4.5. Дијастолна ЛК функција

Дијастолната функција беше проценувана преку повеќе параметри (табела 15), при што беа земени предвид и новите препораки околу референтни вредности и параметри со кои се одредува постоење на ДД.

Табела 15. Ехокардиографски параметри на дијастолна функција кај испитуваните испитаници претставени како кохорта поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметри	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68	p	Референтни вредности
E (cm/s)	68,87±13,54	68,31±13,40	69,97±13,83	0,411	60-80
E/A	0,98±0,26	0,96±0,26	1,01±0,26	0,266	≥ 0,8 < 2,0
E/A < 0,8 (%)	51/25,1	36/26,7	15/22,1	0,475	
DT (ms)	188,74±34,31	188,59±35,94	189,03±31,08	0,932	160-220
IVRT (ms)	91,10±13,12	91,31±13,76	90,69±11,83	0,752	>70 < 100
S/D	1,44±0,32	1,43±0,28	1,45±0,38	0,724	> 1,0
Ar (cm/s)	32,70±5,04	32,31±5,21	33,48±4,36	0,122	
Ar-A траење (ms)	-13,52±14,28	-14,09±13,78	-12,37±15,26	0,424	< 30

e'TDIs (cm/s)	8,15±1,68	7,90±1,67	8,64±1,62	0,003	> 7
e'TDIs ≤ 6 (n/%)	32/15,8	28/20,7	4/5,9	0,006	
e'TDI (cm/s)	10,14±2,39	9,80±2,34	10,80±2,36	0,005	> 10
e'TDIs ≤7,5 (n/%)	26/12,8	21/15,6	5/7,4	0,099	
e'TDIav (cm/s)	9,15±1,85	8,85±1,81	9,74±1,78	0,001	> 8
e'TDIs ≤6,5 (n/%)	16/7,9	16/11,9	0	0,003	
a'TDIs (cm/s)	10,46±1,87	10,59±1,78	10,20±2,03	0,170	>10
a'TDI (cm/s)	9,65±2,18	9,58±2,17	9,79±2,20	0,516	>10
a'TDIav (cm/s)	10,04±1,75	10,67±1,67	10,00±1,92	0,798	>10
E/e's	8,73±2,16	8,94±2,16	8,31±2,11	0,050	< 10
E/e'l	7,08±1,85	7,31±2,01	6,65±1,43	0,017	< 10
E/e'av	7,73±1,74	7,94±1,81	7,30±1,52	0,014	< 10
ДДASE2016%*	17/8,4	14/10,4	3/4,4	0,148	
ДД (PALS)%**	27/13,3	20/14,8	7/10,3	0,371	
ДД2025%***	37/18,2	31/23,0	7/10,3	0,029	
LASIs	0,31±0,14	0,33±0,15	0,27±0,09	0,006	
LASIs >0,26 (n/%)	121/60,2	90/67,7	31/45,6	0,002	
LASIav	0,27±0,12	0,29±0,13	0,24±0,08	0,003	
LASIav >0,26 (n/%)	91/45,3	67/50,4	24/35,3	0,042	
LACI	0,30±0,10	0,31±0,10	0,28±0,10	0,047	
LACI ≥ 0,26	135/66,5	93/68,9	42/61,8	0,310	

E = брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A = брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT=децелерационо време; ; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола; Ag= брзина преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ag-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид, av-како просек од двата сида; a'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во доцна дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид, av-како просек од двата сида; E/e'= мерка на притисок на ЛК полнење; ДД=дијастолна дисфункција.

*ДДASE2016=дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2016 год;

**ДД (PALS)= дијастолна дисфункција дефинирана со модифицирани критериуми на ASE 2016 год, во кои на место на ЛПВи е вметнат PALS <23%.

*** ДДASE2025= дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2025 год.

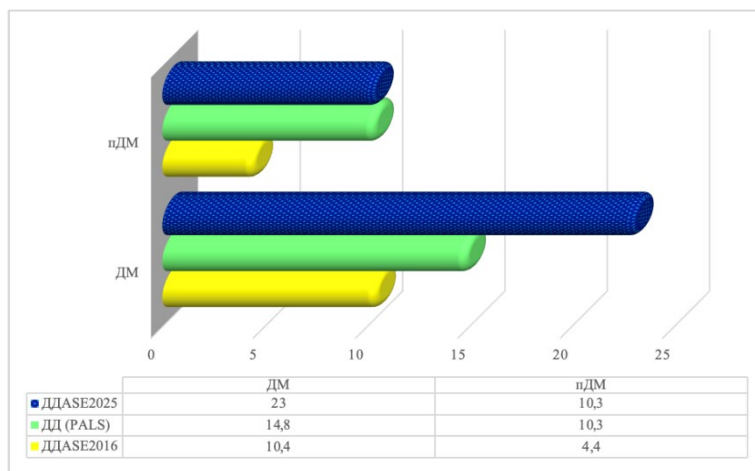
LASIs=left atrial stiffness index -однос на E/e' на ниво на меѓукоморна преграда и PALS како одраз на индекс на крутост; LASIav=однос на E/e'земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост; LACI=left atrioventricular coupling index- однос на минималниот ЛП волумен и ЛК крајно-дијастолен волумен.

Според препораките на ASE/EACVI од 2016 година (41), ДД (ДДASE2016) се регистрира доколку > од 50% на четирите критериуми се позитивни: (1) e'sTDI < 7 cm/s, e'lTDI < 10 cm/s; (2) E/e' прос > 14; (3) ЛПВи > 34 mL/m²; и (4) TP > 2.8 m/s. Според овие критериуми ДДASE2016 беше забележана кај 17 или 8,4% од испитаниците во целата кохорта (табела 15). Поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ, ДДASE2016 беше забележано кај 14, односно 10,4% од испитаниците со ДМТ2 и кај 3, односно 4,4% од испитаниците со пДМ, што не даде нивна статистички значајна разлика (графикон 12).

Натаму, според **Tolvaj M и сор. од 2025 година (43)**, направен е обид да се подобри класификацијата и ризик стратификацијата на ДД доколку во алгоритмот од 2016 год. се замени ЛПВи со PALS <23%, при што ДД е дефинирана на принцип на >50% присутни критериуми. Во спротивно, доколку се <50% позитивни критериуми не постои ДД, односно доколку критериумите се рамно 50%, се работи за неопределена дијастолна функција. Според овие критериуми ДД(PALS) беше забележана кај 27 или 13,3% од испитаниците во целата кохорта (табела 15). Поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ, ДД (PALS) беше забележано кај 20, односно 14,8% од испитаниците со ДМТ2 и кај 7, односно 10,3% од испитаниците со пДМ, што не даде нивна статистички значајна разлика (графикон 12).

И крајно, процена на постоење на ДД според најновите препораки на **ASE од 2025 година** (слика 6) (44), покажа постоење на ДД кај 37 испитаници или 18,2% случаи од целата кохорта (табела 8). Согласно овие критериуми ДДASE2025 беше забележана кај 37 или 18,2% од испитаниците во целата кохорта (табела 15). Поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ, ДДASE2025 беше забележано кај 31, односно 23,0% од испитаниците со ДМТ2 и кај 7, односно 10,3% од испитаниците со пДМ, што даде нивна статистички значајна разлика ($p=0,029$) (графикон 12).

Значи процентот на промена на постоење на ДД од дефиницијата на ASE од 2016 година⁴¹ до онаа на Tolvaj M и сор.⁴³ со вметнување на PALS наместо ЛПВи, кај испитаниците со ДМТ2 беше 37,40% (нова вредност-стара вредност/стара вредност X100), додека кај испитаниците со пДМ процентот на промена беше дури 134,09% (табела 15, графикон 12).



Графикон 12. Графички приказ на процентуална застапеност на ДД согласно трите начини на дијагноза кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Значи процентот на промена на постоење на ДД од дефиницијата на ASE од 2016 година до онаа на Tolvaj M и сор. со вметнување на PALS наместо ЛПВи, кај испитаниците со ДМТ2 беше 37,40% (нова вредност-стара вредност/стара вредност X100), додека кај испитаниците со пДМ процентот на промена беше дури 134,09% (табела 15, графикон 12). Процентот на ДД од дефиницијата по ASE од 2016 година до онаа од 2025 година, кај испитаниците со ДМТ2 беше 121,15%, додека кај испитаниците со пДМ процентот на промена беше идентично 134,09%. Кај испитаниците со ДМТ2 имаше највисока промена во прилог на зголемување на присуство на ДД кога таа се дијагностицира според критериумите на ASE од 2025 година, додека во однос на пДМ зголемувањето на честотата на постоење на ДД остана идентично со она дефинирано со ДД (PALS).

Статистичката анализа на промените со користење на парови (Student Paired Test) за целата кохорта, покажа постоење на статистички гранично значајна промена во честотата на регистрираната ДД според ASE од 2016 година во однос на онаа дефинирана од Tolvaj и сор. ($p=0,059$) - ДД(PALS). Беше забележана значајна промена во честотата на регистрираната ДД според ASE од 2016 година во однос на онаа дефинирана според ASE од 2025 година ($p=0,0001$). И на крајот, беше забележана статистички гранично значајна промена во честотата на регистрираната ДД според Tolvaj и сор. – ДД (PALS) во однос на онаа дефинирана според ASE од 2025 година ($p=0,086$).

Кога направивме анализа на двете групи испитаници посебно (табела 16), добивме значајна промена на честотата на ДД кај испитаниците со ДМТ2 дефинирани според ASE од 2016 година во однос на дефиницијата од 2025 година ($p=0,001$) и значајна промена на честотата на ДД кај испитаниците со ДМТ2 дефинирани според Tolvaj и сор. во однос на онаа дефинирана од 2025 година ($p=0,041$).

Табела 16. Споредба на дефиниции на ДД согласно одредени параметри кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Парови	Средно	Станд.Дев.	ИД:ниска	ИД:висока	p
Дијабетес мелитус n=135					
ДДASE2016 vs. ДД (PALS)	-0,044	0,364	-0,106	0,017	0,158
ДДASE2016 vs. ДДASE 2025	-0,126	0,431	-0,199	-0,053	0,001

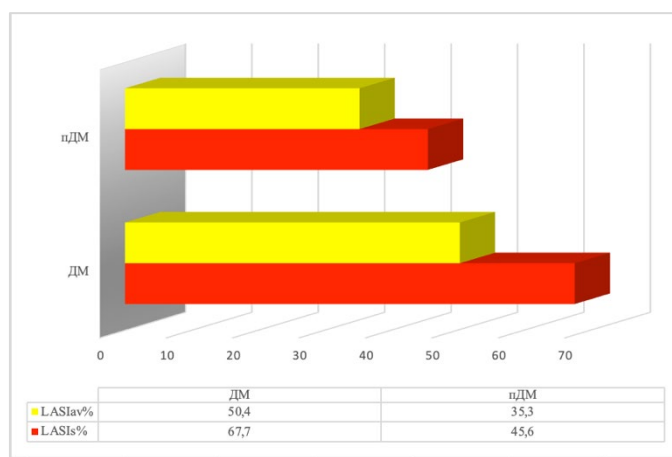
ДД (PALS) vs. ДД ASE 2025	-0,081	0,458	-0,159	-0,004	0,041
Предиабетес n=68					
ДД ASE2016 vs. ДД (PALS)	-0,059	0,382	-0,046	-0,034	0,208
ДД ASE2016 vs. ДД ASE 2025	-0,059	0,382	-0,046	-0,034	0,208
ДД (PALS) vs. ДД ASE 2025	-0,000	0,4523	-0,051	-0,102	1,000

Кај испитаниците со пДМ иако постоеше промена во честотата на регистрираната ДД според ASE од 2016 година во однос на онаа дефинирана според Tolvaj и сор. и ASE од 2025 година, значајна разлика во промената не беше забележана (табела 16).

Левопреткоморната (ЛП) крутост проценета како однос на E/e' притисок на полнење и PALS% е дефинирана како LASI (left atrial stiffness index), покажа вредности над граничната вредност од 0,26 ($\leq 0,26; > 0,26$) било да беше мерен односот E/e' на ниво на меѓукоморна преграда или земен како просек (табела 15), при што ЛП крутост беше присутна кај 121 испитаници или 60,2% од целата кохорта кога E/e' беше мерен на ниво на меѓукоморна преграда, и кај 91 испитаници или 45,3% од целата кохорта кога E/e' беше мерен како просек од двата зида. Овие гранични вредности беа земени под претпоставка дека се работи за популација со евентуално присутна СС со сочувана ЛК ејекциона фракција (76). Меѓутоа, доколку се земеше предвид граничната вредност кај нормална популација, која нема ДД, тогаш како нормални ќе се земаа вредности $< 0,37$ (46) и согласно тоа, средните вредности без оглед на кое ниво се мерени ќе беа нормални во обете групи на испитаници.

Во однос на ЛП крутост проценета со LASI (однос на E/e' притисок на полнење и PALS=left atrial stiffness index, LASI) како еден од двата нови индекси кои корелираат и се одраз на постоење на ЛК ДД таа покажа вредности над граничната вредност од 0,26 во обете групи на испитаници кога LASI беше мерен на ниво на меѓукоморна преграда (табела 15), но индексот беше значајно повисок кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ ($p=0,006$). ЛП крутост беше значајно почесто присутна кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ

(67,7 vs. 45,6%, $p=0,002$) (табела 15, графикон 13). Кога LASI беше мерен земајќи го E/e' како просек од двата зида, резултатите покажаа дека ЛК крутост е под граничната вредност кај испитаниците со пДМ, додека кај оние со ДМТ2 е присутна со вредности над 0,26 ($p=0,003$) (табела 15). ЛП крутост беше значајно почесто присутна кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ (50,4 vs. 35,3%, $p=0,042$) (табела 15, графикон 13).



Графикон 13. Графички приказ на процентуалната застапеност на LASI на ниво на меѓукоморна преграда или земен како просек од двата зида кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Вториот нов индекс кој корелира со ЛК ДД е LACI (однос на минималниот ЛП волумен и ЛК крајно-дијастолен волумен=left atrioventricular coupling index, LACI). Тој покажа вредности над граничната вредност од 0,26 во обете групи на испитаници (табела 15). LACI беше значајно повисок кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ ($p=0,047$). LACI над нормалната вредност беше присутна во висок процент во обете групи на испитаници, но статистички значајна разлика меѓу нив не беше најдена (табела 15).

6.4.6. Димензии на аорта

Средните вредности на димензиите на аортата на различни нивоа по нејзината должина, а кои се достапни за 2Д ехокардиографски преглед, беа сите во референтни рамки (табела 17). Дилатација на аортата на кое било ниво беше најдена кај 14,3% испитаници од целата кохорта, а процентуалната нејзина застапеност не покажа значајна разлика кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ (табела 17).

Табела 17. Ехокардиографски димензии на аортата на сите мерливи нивоа кај испитуваните испитаници претставени како кохорта и испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметри	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Предиабетес n=68	p	Референт. вредности
Ао Валсалва (mm)	33,20± 3,60	33,91± 3,46	31,79± 3,47	0,0001	30-34 (37)
Ао асценденс (mm)	33,02 ± 3,63	33,47 ± 3,50	32,15 ± 3,77	0,014	27-30 (36)
Ао аркус (mm)	26,06 ± 3,19	26,30 ± 3,29	25,57 ± 2,95	0,125	22-36
Ао десценденс (ms)	20,37± 3,28	20,70± 3,41	19,72 ± 2,92	0,044	20-25
Ао абдоминална (%)	24,87 ± 3,69	25,49± 3,85	23,63 ± 3,04	0,001	20-30
Ао дилатација (n/%)	29/14,3	21/15,6	8/11,8	0,466	-

Ао=аорта

6.4.7. Валвуларна болест, коронарен стрес тест и коронарографија

Валвуларна болест, односно присуство на регургитација од лесен или умерен степен беше забележана кај 4/2% на испитаници од кои кај 1/0,7% во групата со ДМТ2 и 3/4,5% од групата со пДМ. Споредбата беше статистички гранично значајна ($p=0,074$).

Коронарен стрес тест беше изведен кај 14 испитаници. Од 7 испитаници во групата со ДМТ2, тестот кај 6 од нив беше протолкуван како негативен, кај еден испитаници како граничен и кај еден испитаници како позитивен. Кај оние со пДМ, од 7 испитаници кај 6 од нив беше протолкуван како негативен, а кај еден како граничен. Споредбата не покажа статистички значајна разлика меѓу двете групи испитаници ($p=0,580$).

Коронарна ангиографија беше изведена кај 4 испитаници, 3 со ДМТ2 и еден со пДМ, но кај сите беше негативна, без значајни стеснувања на коронарните артерии.

6.5. Споредба на присуство на артериска хипертензија, односно поврзаност на возраста и ИТМ со лабораториски наоди и ехокардиографски определени параметри на ЛК и ДК систолна ЛК дијастолна функција

6.5.1. Артериска хипертензија

Со цел да провериме дали постои значајна разлика меѓу следените параметри во зависност од присуство/отсуство на артериска хипертензија (ХТА), направивме споредба во групата на испитаници со ДМТ2 и оние со пДМ и притоа на табелата 18 ги прикажавме само значајните и гранично значајните споредби.

Кај испитаниците со ДМТ2, ХТА беше присутна кај 66 испитаници (од вкупно 139 испитаници), а кај испитаниците со пДМ кај 35 испитаници (од вкупно 68 испитаници). Резултатите (табела 18) покажаа дека кај испитаниците со ДМТ2 и присутна ХТА во однос на оние без ХТА, значајно беше пониска eGFR, поголеми беа волумените на ЛК во крајна дијастола и систола дадени како апсолутна бројка или индексирани за површината на телото, значајно беше поголема ЛК маса индексирана за висината крената на 2,7 и присутната ЛК хипертрофија врз основа на тој критериум, беше поголема RWT, и пониско TAPSE индексирано за должината на ДК. Во однос на параметрите на ЛП и ДД, кај овие испитаници ЛП беше значајно поголема, повисок беше Е бранот, значајно беше повисок ЛК притисок на полнење мерен на сите три нивоа (иако во нормални референтни рамки) и со гранична значајност беа повисоки вредностите на LASI било на ниво на септум или земен како просек. Повисоките (абнормални) вредности на LACI беа почесто присутни во групата со ХТА во однос на оние кои ја немаа.

Резултатите (табела 18) покажаа дека испитаниците со пДМ и присутна ХТА во однос на оние без ХТА, имаа повисоки вредности на гликемија, HbA1c и CRP во крвта, пониски вредности на eGFR, пониски вредности на TAPSE индексирани за должината на ДК, повисоки вредности на ЛПВ индексирани за квадратот за телесна висина и пониски вредности на ткивната брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер.

Анализата на корелациите на ХТА со испитуваните параметри само кај испитаниците со пДМ покажа постоење на значајни корелации со повисокото ниво на гликемија ($r=0,323$, $p=0,007$), HbA1c ($r=0,300$, $p=0,013$), CRP ($r=0,283$, $p=0,019$) и NtproBNP ($r=0,247$, $p=0,043$), односно со пониското ниво на eGFR ($r=-0,343$, $p=0,004$). Натаму, ХТА беше гранично значајно поврзана со поголемиот ЛП волумен индексирани за телесната висина ($r=0,218$, $p=0,074$) и квадратот на висината ($r=0,223$, $p=0,068$). И најпосле, беше значајно поврзана со понизок Е/А однос ($r=-0,270$, $p=0,026$), почесто присуство на Е/А $<0,8$ ($r=0,323$, $p=0,007$), со пониската вредност на e's ($r=-0,243$, $p=0,046$) и e' земена како просек ($r=-0,240$, $p=0,048$).

Табела 18. Приказ на статистички значајни споредби на испитуваните параметри кај испитаниците поделени според присуство/отсуство на ХТА.

Параметри	Дијабетес n=135		p	Преддијабетес n=68		p
	ХТА+ (n=66)	ХТА – (n=69)		ХТА+ (n=35)	ХТА – (n=33)	
Гликемија (mmol/L)	-	-		6,02 ± 0,86	5,64 ± 0,77	0,007
HbA1c%	-	-		5,94 ± 0,62	5,63 ± 0,32	0,013
CRP (mg/L)	-	-		4,77 ± 5,39	2,43 ± 2,01	0,019
eGFR%	84,64 ± 16,60	92,43 ± 20,86	0,018	79,23 ± 16,14	92,20 ± 19,65	0,004
ЛКЕДВ (ml)	70,98 ± 19,08	78,12 ± 20,08	0,003	-	-	
ЛКЕДВи (ml/m2)	34,65 ± 9,09	39,37 ± 8,73	0,003	-	-	
ЛКЕСВ (ml)	22,45 ± 7,56	28,06 ± 8,42	0,010	-	-	
ЛКЕСВи (ml/m2)	12,21 ± 3,35	14,13 ± 3,80	0,002	-	-	
RWT	0,40 ± 0,50	0,38 ± 0,05	0,010	-	-	
ЛКМh ^{2,7} (g/m)	45,24 ± 11,62	41,49 ± 7,78	0,022	-	-	
ЛКМh ^{2,7} гол. %	22,7	8,7	0,025	-	-	
TAPSEl	0,36 ± 0,05	0,40 ± 0,04	0,0001	0,39 ± 0,40	0,41 ± 0,07	0,059
ЛП (mm)	37,68 ± 2,81	35,77 ± 2,70	0,0001	-	-	
ЛПВh2 (ml/m2)	-	-		20,44 ± 5,48	18,03 ± 4,93	0,061
E (cm/s)	71,73 ± 13,00	65,04 ± 13,05	0,003	-	-	
e'TDIs (cm/s)	-	-		8,24 ± 1,32	9,02 ± 1,8	0,046
e'TDIav (cm/s)	-	-		9,30 ± 1,48	10,15 ± 1,96	0,048
E/e's	9,42 ± 2,28	8,48 ± 1,94	0,011	-	-	
E/e'l	7,79 ± 1,96	6,84 ± 1,95	0,006	-	-	
E/e'av	8,40 ± 1,80	7,50 ± 1,73	0,004	-	-	
LASIs	0,35 ± 0,18	0,30 ± 0,11	0,077	-	-	
LASIav	0,31 ± 0,16	0,27 ± 0,10	0,058	-	-	
LACI ≥ 0,26	78,8	59,4	0,015	-	-	

HbA1c=гликозилиран хемоглобин; CRP=C-реактивен протеин; eGFR=гломеруларна филтрациона рата; ЛКЕДВ= левокоморен крајно-дијастолен волумен; ЛКЕДВи=левокоморен крајно-дијастолен волумен индексиран за површина на телото; ЛКЕСВ=левокоморен крајно-систолен волумен; ЛКЕСВи=левокоморен крајно-систолен волумен индексиран за површина на телото; 3S=задан сид; RWT=relative wall thickness; ЛКМ=левокоморна маса- (h^{2,7}) индексирана за телесна висин крената на 2.7; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен; l=должина на ДК; ЛП=лева преткомора; ЛПВh2 = максимален левопреткоморен волумен индексиран за квадрат на телесната висина; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, av-како просек од двата сида; E/e'= мерка на притисок на ЛК полнење- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид,av-како просек од двата сида; LASIs=left atrial stiffness index –однос на E/e' на ниво на меѓукоморна преграда и PALS како одраз на индекс на крутост; av=вредност како одраз на индекс на крутост; LACI=left atrioventricular coupling index.

6.5.2. Возраст

Со оглед на тоа што испитаниците со пДМ беа статистички значајно помлади во однос на оние со ДМТ2, направивме корелации на возраста со лабораториските и сите испитувани ехокардиографски параметри со цел да видиме дали постои значајна поврзаност која евентуално би имала влијание врз проценката на ЛК и ДК систолна и ЛК дијастолна функција.

Споредбата на возраста со лабораториските маркери на регулација на гликемија, воспаление, присутна миокардна фиброза и бубрежна дисфункција покажа дека повисоката возраст беше значајно поврзана со: повисокото ниво на HbA1c ($r=0,145$, $p=0,039$), пониското ниво на инсулин ($r=-0,160$, $p=0,023$), повисокото ниво на CRP ($r=0,266$, $p=0,0001$), повисокото ниво на Nt-proBNP ($r=0,287$ $p=0,0001$) и пониската eGFR ($r=-0,299$, $p=0,001$). Кога направивме поделба на ДМТ2 и пДМ, кај испитаниците со ДМТ2 значајна корелација беше најдена само со повисокото ниво на Nt-proBNP ($r=0,221$ $p=0,010$) и пониската eGFR ($r=-0,191$, $p=0,027$), додека кај испитаниците со пДМ повисоката возраст беше значајно поврзана со: повисокото ниво на HbA1c ($r=0,240$, $p=0,049$), пониското ниво на инсулин ($r=-0,403$, $p=0,001$), со повисокото ниво на Nt-proBNP ($r=0,372$ $p=0,002$) и пониската eGFR ($r=-0,493$, $p=0,001$)- последниве две корелации покажаа поизразена сила во однос на оние кај испитаниците со ДМТ2.

Резултатите покажаа постоење на значајни корелации на повисоката возраст со сите ехокардиографски параметри на ДД и ЛП димензии/волумени/функција, како кај целата кохорта, така и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ посебно. Редуцирана ЛП деформација (патолошка) кога таа функционира како резервоар покажа корелација со повисоката возраст кај целата кохорта (PALS%: $r=-0,342$, $p=0,0001$), односно кај испитаниците до ДМТ2 (PALS%: $r=-0,241$, $p=0,0005$) и пДМ (PALS%: $r=-0,274$, $p=0,0001$). Интересно, зголемените вредности на обата нови параметри на ЛП крутост (LASI) и индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) беа значајно поврзани со повисоката возраст во целата кохорта, но и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ посебно. Отсуство на корелации постоеја во однос на: ЛК внатрешни димензии и волумени, ЛКЕФ и глобалната лонгитудинална деформација, индексот на САД, ДК димензии и функција (TAPSE, FAC% и GLS%). Што значи, возраста кога станува збор за дијастолната функција и ЛП мора да се

земе предвид како збунувачки (confounding) фактор со цел да се добијат валидни резултати.

6.5.3. Индекс на телесна маса

Натаму, ја проверивме поврзаноста на индексот на телесна маса (ИТМ) со сите параметри и ги добивме резултатите прикажани на табела 19.

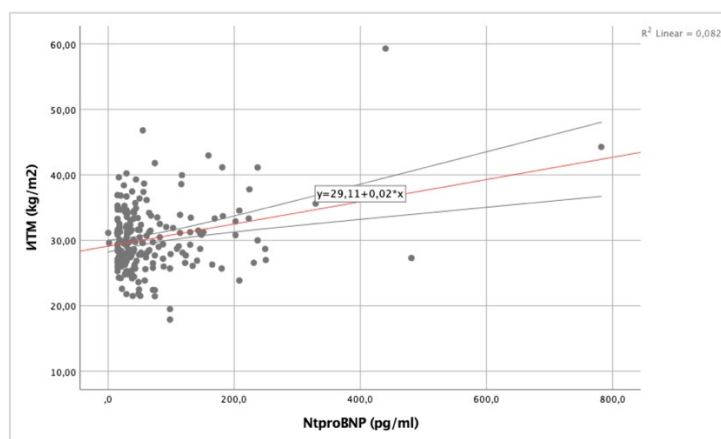
Поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со повисокото ниво на инсулин, CRP и Nt-proBNP во крвта (графикон 14), односно пониската eGFR како за целата кохорта, така и за испитаниците со ДМТ2, додека кај испитаниците со пДМ значајна корелација беше најдена само во однос на повисокото ниво на инсулин (графикон 15) и CRP.

Табела 19. Значајни корелации на лабораториските следени маркери и параметрите на систолна и дијастолна функција со ИТМ за целата кохорта и кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
Инсулин ($\mu\text{IU/ml}$)	$r=0,359$; $p=0,0001$	$r=0,357$; $p=0,0001$	$r=0,382$; $p=0,001$
CRP (mg/L)	$r=0,266$; $p=0,0001$	$r=0,263$; $p=0,002$	$r=0,286$; $p=0,018$
Nt-proBNP (pg/ml)	$r=0,287$; $p=0,0001$	$r=0,348$; $p=0,0001$	-
eGFR%	$r=-0,229$; $p=0,001$	$r=-0,256$; $p=0,003$	-
МКП (mm)	$r=0,150$; $p=0,033$	$r=0,179$; $p=0,038$	-
3S (mm)	$r=0,231$; $p=0,001$	$r=0,233$; $p=0,007$	$r=0,237$; $p=0,051$
ЛКМ (g)	$r=0,195$; $p=0,005$	$r=0,185$; $p=0,032$	$r=0,226$; $p=0,063$
ЛКМh ^{2,7} (g/m ^{2,7})	$r=0,394$; $p=0,0001$	$r=0,394$; $p=0,0001$	$r=0,305$; $p=0,011$
ЛКМh ^{2,7} хип. (g/m ^{2,7})	$r=0,265$; $p=0,0001$	$r=0,360$; $p=0,0001$	-
GLS (%)	$r=-0,127$; $p=0,073$	-	-
LS<13%	$r=0,212$; $p=0,003$	$r=0,253$; $p=0,003$	-
GCSendo (%)	$r=-0,174$; $p=0,013$	-	$r=-0,255$; $p=0,037$
GCSmid (%)	$r=-0,185$; $p=0,009$	-	$r=-0,265$; $p=0,030$
ДКИТ (mm)	$r=0,180$; $p=0,010$	-	$r=0,323$; $p=0,007$
TP (cm/s)	$r=0,165$; $p=0,019$	$r=0,226$; $p=0,009$	-
PAPs (mmHg)	$r=0,162$; $p=0,021$	$r=0,216$; $p=0,012$	-
ЛП (mm)	$r=0,393$; $p=0,0001$	$r=0,379$; $p=0,0001$	$r=0,443$; $p=0,0001$
ЛПВ (ml)	$r=0,280$; $p=0,0001$	$r=0,239$; $p=0,005$	$r=0,378$; $p=0,001$
ЛПВh (ml/m)	$r=0,339$; $p=0,0001$	$r=0,319$; $p=0,0001$	$r=0,388$; $p=0,001$
ЛПВh дил. (ml/m)	$r=0,251$; $p=0,0001$	$r=0,207$; $p=0,016$	$r=0,337$; $p=0,005$
ЛПВh2 (ml/m2)	$r=0,389$; $p=0,0001$	$r=0,393$; $p=0,0001$	$r=0,384$; $p=0,001$
ЛПВh2 дил. (ml/m2)	$r=0,229$; $p=0,001$	$r=0,197$; $p=0,022$	$r=0,293$; $p=0,015$
PALS (%)	$r=0,174$; $p=0,013$	$r=0,184$; $p=0,033$	-
PALS д.н. (%)	$r=0,153$; $p=0,030$	$r=0,169$; $p=0,050$	-
PALS $\leq 18\%$	$r=0,197$; $p=0,005$	$r=0,262$; $p=0,002$	-
PACS д.н. (%)	$r=0,321$; $p=0,0001$	$r=0,397$; $p=0,0001$	-
E (cm/s)	-	-	$r=0,181$; $p=0,036$

IVRT (ms)	-	-	r=-0,226; p=0,008
E/e's	r=0,149; p=0,033	r=0,202 p=0,019	-
LASIs	r=0,324; p=0,0001	r=0,421; p=0,0001	-
LASIs >0,26 (%)	-	r=0,192; p=0,027	-
LASIavg	r=0,299; p=0,0001	-	-
LASIavg >0,26 (%)	-	r=0,395; p=0,0001	-
LACI	r=0,246; p=0,0001	r=0,281; p=0,001	-
ДДASE2016 (%)	-	r=0,197; p=0,022	-
ДДPALS (%)	r=0,239; p=0,048	-	-

CRP=С-реактивен протеин; GFR=гломеруларна филтрациона рата; МКП=меѓукоморна преграда; ЗС=задан сид; ЛКМ=левокоморна маса- ($h^{2.7}$) индексирана за телесна висина крената на 2.7; GLS%=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација; GCS%=глобална циркумферентна деформација:ендо-на ниво на ендокард, мид-среден слој; ДКИТ=димензија на ДК на ниво на истечен тракт; ДКИ=димензија на ДК индексирана за должина на ДК; ТР=трикуспидна регургитација; ПАПс= систолен притисок на пулмонална артерија; ЛП=лева преткомора; ЛПВ=ЛП волумен; ЛПВh=ЛП волумен индексиран со телесна висина; ЛПВh2=ЛП волумен индексиран со телесна висина крената на квадрат; PALS= врна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALSд.н.= под долна нормална вредност; PALS д.н.= под долна нормална вредност; E/e's= притисок на ЛК полнење мерен на ниво на меѓукоморна преграда; LASI=left atrial stiffness index -однос на E/e' на ниво на меѓукоморна преграда и PALS како одраз на индекс на крутост, s=на ниво на септален сид, avg=земено како просек од двата сида; LACI= left atrioventricular coupling index; ДДASE2016=дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2016 год; ДД (PALS)= дијастолна дисфункција дефинирана со модифицирани критериуми на ASE 2016 год, во кои на место на ЛПВи е вметнат PALS <23%.

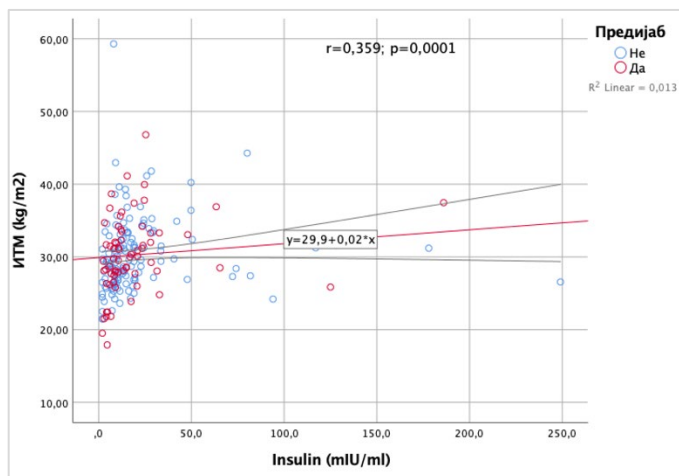


Графикон 14. Графички приказ на позитивна корелација на ИТМ со нивото на Nt-proBNP во целата кохорта.

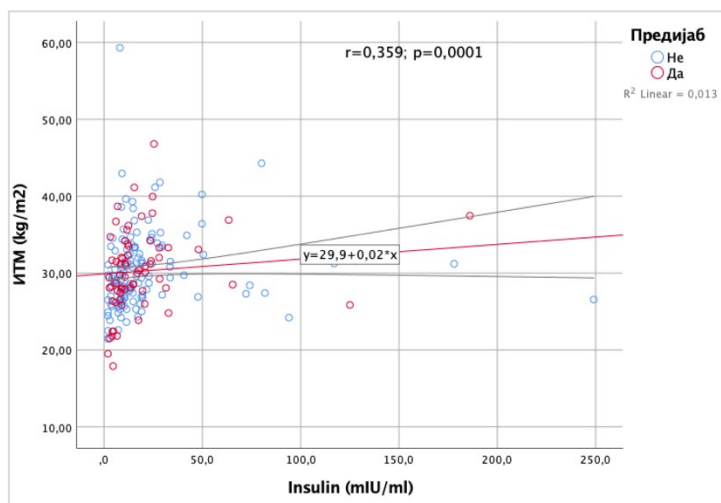
Во однос на ехокардиографските параметри, поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со поголемата дебелина на сидовите на ЛК во целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ, како што беше значајно поврзан и со поголемата ЛКМ земена како апсолутна бројка или како висина крената на 2,7 (графикон 16).

Од систолната ЛК функција, поголемиот ИТМ беше со гранична значајност поврзан со GLS% само во целата кохорта, а беше значајно поврзан со поголемиот број на сегменти со LS<13% како за целата кохорта, така и само за испитаниците со ДМТ2. Поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со редуцираните вредности на

циркуферентната деформација во ендокардот и миокардот како во целата кохорта, така само кај испитаниците со пДМ (графикон 17).

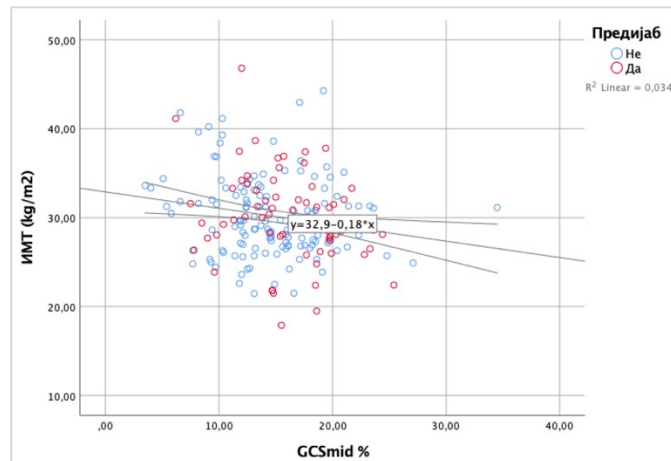


Графикон 15. Графички приказ на позитивна корелација на ИТМ со нивото на инсулин кај испитаниците поделени според присуство на пДМ.



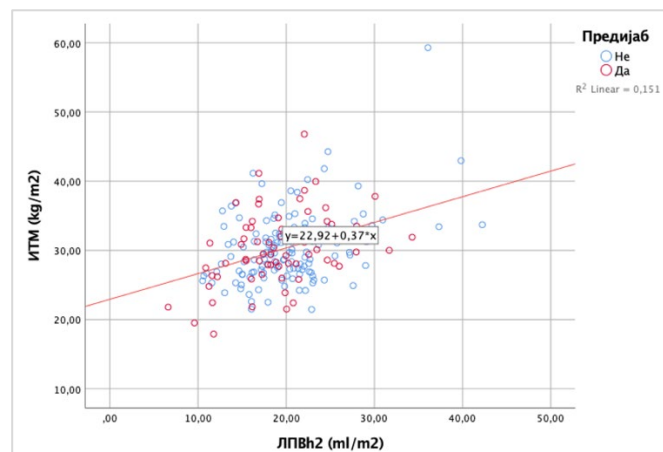
Графикон 16. Графички приказ на позитивна корелација на ИТМ со ЛКМ индексирана за телесна висина крената на 2,7 во целата кохорта.

Од ДК димензии и функција, поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со поголемата димензија на ДКИТ и со ДК индексирана со нејзината должина во целата кохорта и кај испитаниците со пДМ, додека поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со поизразена ТР и ПАПс како во целата кохорта, така и кај испитаниците со ДМТ2 (табела 19).



Графикон 17. Графички приказ на негативна корелација на ИТМ со глобалната циркуферентна деформација на ниво на миокард кај испитаниците поделени според присуство на пДМ.

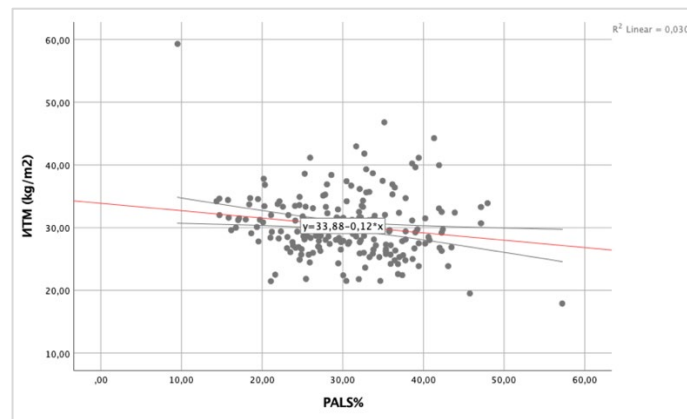
Од параметрите кои ја дефинираат ЛК дијастолна функција и големината, функцијата и деформацијата на ЛП, значајна поврзаност на поголемиот ИТМ имаше во целата кохорта и во обете групи на испитаници со поголемата димензија на ЛП, поголемиот ЛП волумен и неговата индексирана вредност за телесната висина и висината крената на квадрат (графикон 18), како и зголемениот процент на ЛП дилатација согласно индексираните големини на волуменот.



Графикон 18. Графички приказ на позитивна корелација на ИТМ со ЛП волумен индексиран за квадратот на телесната висина кај испитаниците поделени според присуство на пДМ.

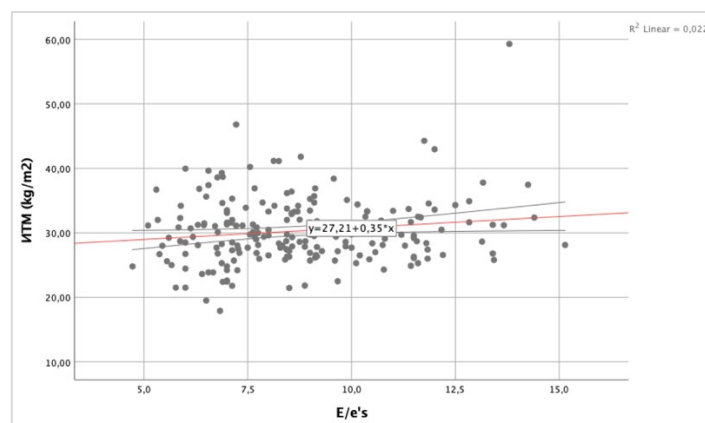
ЛП деформација како апсолутна бројка (графикон 19), поголемиот процент на вредности под долната нормална вредност и поголемиот процент на вредности под 18% кога ЛП функционира како резервоар (PALS%), беа значајно поврзани со поголемиот ИТМ во целата кохорта, односно само кај испитаниците со ДМТ2.

Поголемиот процент на вредности под долната нормална вредност кога ЛП се контрахира (PACS), беше значајно поврзан со поголемиот ИТМ во целата кохорта, односно само кај испитаниците со ДМТ2.



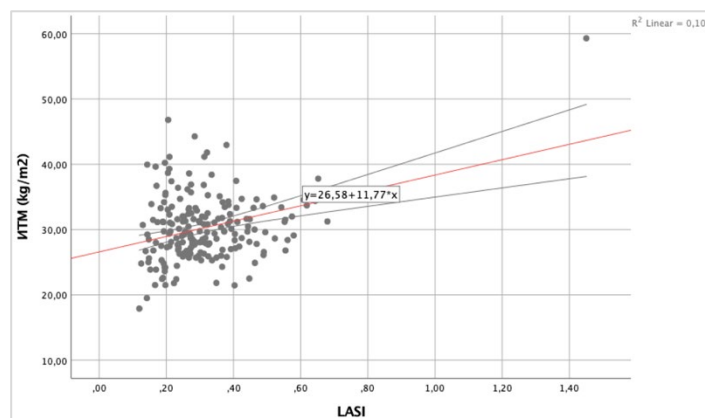
Графикон 19. Графички приказ на негативна корелација на ИТМ со ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%) во целата кохорта испитаници.

Поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со поголемиот ЛК притисок на полнење (E/e') измерен на ниво на меѓукоморна преграда како кај испитаниците во целата кохорта, така и кај испитаниците со ДМТ2 (графикон 20).



Графикон 20. Графички приказ на позитивна корелација на ИТМ со ЛК притисок на полнење претставен со односот на E/e' во целата кохорта испитаници.

Поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со повисоките вредности на ЛП индекс на крутост (LASI) на ниво на меѓукоморна преграда во целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2, додека земен како просек беше значајно поврзан само во целата кохорта (графикон 21), додека зголемената честота на вредности на $LASI > 0,26$ беа значајно поврзани со поголемиот ИТМ само кај испитаниците со ДМТ2.



Графикон 21. Графички приказ на позитивна корелација на ИТМ со индексот на ЛП крутост (LASI) во целата кохорта испитаници.

Поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со повисоките вредности на индексот на левата преткоморно-коморната врска (LACI) во целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2. Поголемиот процент на ДД дефинирана според ASE од 2016 година беше значајно поврзана со поголемиот ИТМ кај испитаниците со ДМТ2, а поголемиот процент на дефиницијата која го зема PALS% како критериум беше значајно поврзана со поголемиот ИТМ кај испитаниците во целата кохорта.

6.6. Поврзаност на биохемиските маркери на регулација на гликемија во serum со ехокардиографски параметри на систолна и дијастолна функција (ЛК и/или ДК)

Со цел да утврдиме постоење на поврзаност на присуство на систолна субклиничка и присутна ДД, односно со секој од мерените параметри значајни за нивно определување со биохемиските маркери на регулација на гликемијата во крв, направивме корелациона анализа. Притоа, значајните корелации ги прикажавме на табела 20.

Анализата покажа дека повисокото **ниво на гликемија** во крвта е значајно поврзано со поголема дебелина на меѓукоморната преграда и задниот сид, како и поголема релативна дебелина на сидот на ЛК и ЛК маса; од ЛК систолна функција со: пониска ЛКЕФ% (графикон 22), повеќе позитивни вредности (патолошки) на ЛК лонгитудинална деформација и поголем број на сегменти со лонгитудинална деформација помала од 13% и повисок индекс на сидни абнормални движења; од ДК систолна функција: со понизок TAPSE индексиран за должината на ДК и

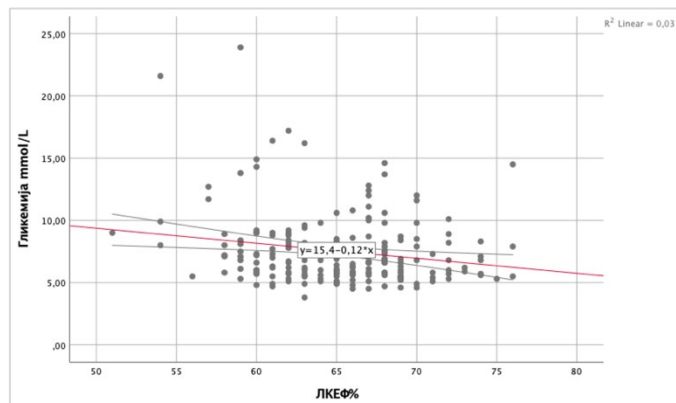
пониска FAC%; и од ЛК дијастолна функција: со редуцирани вредности на ткивна брзина во рана дијастола на ниво на меѓукоморна преграда, латерален сид и земена како просек, со повисоки вредности на односот E/e' или притисок на полнење на ЛК на двата суда и земен како просек, и со повисоките вредности на ЛП индекс на крутост (LASI) на ниво на меѓукоморна преграда и земен како просек (графикон 23); но и со поголем процент на патолошки вредности на LASI проценет на ниво на меѓукоморна преграда.

Табела 20. Значајни корелации на параметрите на систолна и дијастолна функција со нивото на **гликемија во серум** за целата кохорта и кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
МКП (mm)	r=0,260; p=0,0001	-	-
3S (mm)	r=0,201; p=0,004	r=0,180; p=0,037	r=0,343; p=0,004
RWT	r=0,235; p=0,001	-	r=0,333; p=0,006
ЛКМ (g)	r=0,158; p=0,024	-	-
ЛКЕФ (%)	r=-0,193; p=0,006	r=-0,200; p=0,020	-
GLS (%)	r=-0,150; p=0,034	-	-
LS<13%	r=0,197; p=0,005	r=0,186; p=0,032	-
САДи	r=0,240; p=0,001	r=0,311; p=0,0001	-
ДКИТ (mm)	-	-	r=0,327; p=0,006
TAPSE/ДКИ	r=-0,150; p=0,032	-	-
FAC (%)	r=-0,165; p=0,018	r=-0,219; p=0,011	-
ЛП (mm)	r=0,161; p=0,022	-	-
PALS д.н. (%)	-	-	r=-0,231; p=0,058
PALS ≤ 18%	-	-	r=-0,242; p=0,047
PACS (%)	-	-	r=0,264; p=0,029
PACS д.н. (%)	-	-	r=-0,262; p=0,031
e's (cm/s)	r=-0,173; p=0,014	-	-
e's редуциран (%)	r=0,162; p=0,021	-	-
e'l (cm/s)	r=-0,138; p=0,049	-	-
e'av (cm/s)	r=-0,169; p=0,016	-	-
E/e's	r=0,210; p=0,003	r=0,197; p=0,022	-
E/e'l	r=0,176; p=0,012	-	-
E/e'просек	r=0,203; p=0,004	r=0,163; p=0,058	-
LASIs	r=0,181; p=0,010	-	-
LASIs >0,26 (%)	r=0,169; p=0,021	-	-
LASIavg	r=0,167; p=0,018	-	-

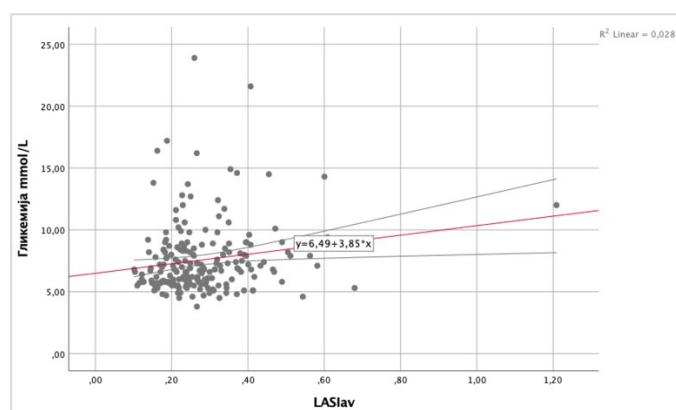
МКП=меѓукоморна преграда; 3S=заден сид; RWT=relative wall thickness; ЛКМ=левокоморна маса;ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација; САДи=индекс на сидни абнормални движења; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен; ДКИ=должина на ДК; FAC= промена на фракциона ареа; ЛП=лева преткомора; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALSд.н.= под долна нормална вредност; PACS=врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на контракација; PACS д.н.= под долна нормална вредност;

e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид,av-како просек од двата сида; E/e'=мерка на притисок на ЛК полнење; LASIs=left atrial stiffness index -однос на E/e' на ниво на меѓукоморна преграда и PALS како одраз на индекс на крутост; LASI=однос на E/e'земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост, s=на ниво на септален сид, avg=земено како просек од двата сида.



Графикон 22. Графички приказ на негативна корелација на нивото на гликемија во крв со ЛКЕФ% во цела кохорта испитаници.

Кога направивме корелации посебно за испитаниците со ДМТ2 и пДМ, значајна поврзаност со повисокото ниво на гликемија во крвта најдовме кај испитаниците со ДМТ2 (табела 20): со поголема дебелина на задниот сид; од ЛК систолна функција со пониска ЛКЕФ%, поголемиот број на сегменти со лонгитудинална деформација помала од 13% и повисок индекс на сидни абнормални движења; од ДК систолна функција: со пониска FАC%; и од ЛК дијастолна функција: со повисоки вредности на односот E/e', односно притисокот на полнење на ЛК на ниво на меѓукоморна преграда и земен како просек.



Графикон 23. Графички приказ на позитивна корелација на нивото на гликемија во крв со LASI мерен како просек од двата сида во цела кохорта испитаници.

Значајна поврзаност со повисокото ниво на гликемија во крв најдовме кај испитаниците со пДМ (табела 20) само со параметрите на ЛП деформација, односно почесто отсуство на вредностите на PALS под нормалната вредност и вредностите под 18%, односно повисока вредност на PACS% и почесто отсуство на вредностите на PACS под нормалната вредност. Значи повисоката вредност на гликемија кај овие испитаници не беше поврзана со полоша ЛП деформација.

Анализата на корелациите на *гликозилиран хемоглобин (HbA1c)* во крв со сите следени параметри покажа дека неговото повисоко ниво е значајно поврзано со (табела 21): поголема дебелина на меѓукоморната преграда и задниот сид, како и со поголема релативна дебелина на сидот на ЛК, со поголема ЛК маса како апсолутна бројка и поголема ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2.7 (графикон 24).

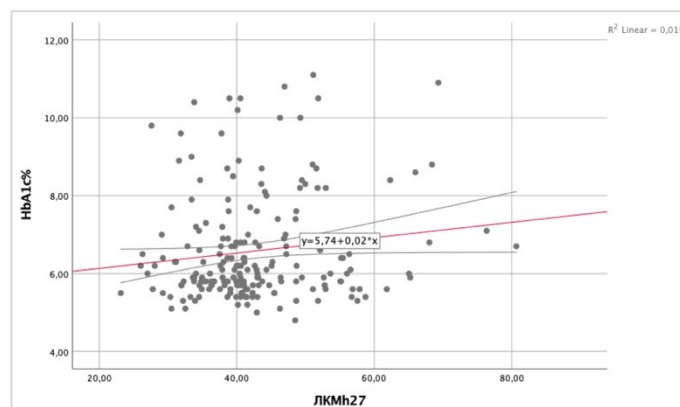
Од ЛК систолна функција: со поголем крајно-систолен волумен, пониска ЛКЕФ%, повеќе позитивни вредности (патолошки) на ЛК лонгитудинална деформација (графикон 25); и поголем број на сегменти со лонгитудинална деформација помала од 13% и помала од 5%, а од ДК систолна функција: со понискиот TAPSE индексиран за должината на ДК и повеќе позитивните вредности (патолошки) на лонгитудинална деформација на ДК (графикон 26).

Табела 21. Значајни корелации на параметрите на систолна и дијастолна функција со нивото на HbA1c за целата кохорта и кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

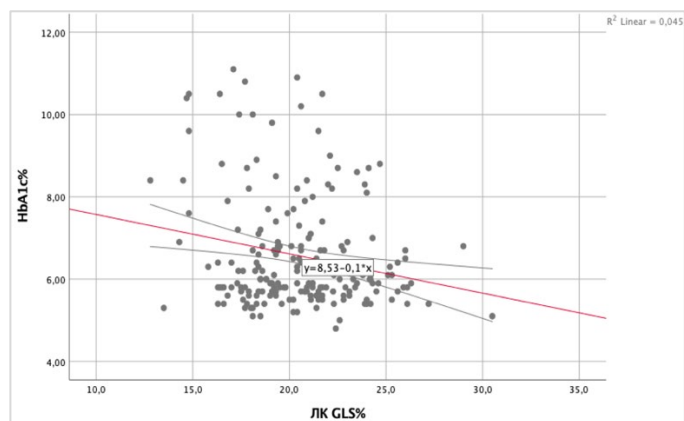
Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
МКП (mm)	r=0,274; p=0,0001	r=0,224; p=0,009	-
3S (mm)	r=0,178 p=0,011	r=0,166; p=0,054	-
RWT	r=0,171; p=0,015	r=0,179; p=0,037	r=0,294; p=0,015
ЛКМ (g)	r=0,146; p=0,038	-	-
ЛКМh ^{2,7}	r=0,137; p=0,052	-	-
ЛКЕСВ (ml)	r=0,143; p=0,042	-	-
ЛКЕФ (%)	r=-0,207; p=0,003	r=-0,198; p=0,021	r=-0,284; p=0,019
GLS (%)	r=-0,211; p=0,003	r=-0,199; p=0,021	-
LS<13%	r=0,251; p=0,0001	r=0,238; p=0,006	-
LS<5%	r=0,159; p=0,024	r=0,208; p=0,016	-
САДи	-	r=0,171; p=0,048	-
TAPSE/ДК1	r=-0,156; p=0,027	-	-
ДК GLS (%)	r=-0,167; p=0,019	r=-0,200; p=0,022	-
ЛП (mm)	r=0,173; p=0,014	-	-
PALS (%)	r=-0,164; p=0,020	-	-

PALS_{д.н.} (n/%)	r=0,158; p=0,025	r=0,201; p=0,019	-
e's (cm/s)	r=-0,246; p=0,0001	r=-0,246; p=0,0001	r=-0,258; p=0,034
e's редуциран (%)	r=0,181; p=0,010	-	-
e'l (cm/s)	r=-0,255; p=0,0001	r=-0,216; p=0,012	-
e'l редуциран (%)	r=0,168; p=0,016	-	-
e'av (cm/s)	r=-0,278; p=0,0001	r=-0,223; p=0,009	-
e'av редуциран (%)	r=0,192; p=0,006	-	-
E/e's	r=0,243; p=0,0001	r=0,197; p=0,022	-
E/e'l	r=0,280; p=0,0001	-	-
E/e'просек	r=0,281; p=0,0001	r=0,163; p=0,058	-
LASIs	r=0,278; p=0,0001	r=0,246; p=0,004	-
LASIs >0,26 (%)	r=0,245; p=0,001	r=0,206; p=0,017	-
LASlavg	r=0,293; p=0,0001	r=0,293; p=0,0001	-
LASlavg >0,26 (%)	r=0,231; p=0,001	r=0,258; p=0,003	-
ДД (PALS)	r=0,155; p=0,027	r=0,185; p=0,031	-
ДД2025	r=0,213; p=0,002	r=0,187; p=0,030	-

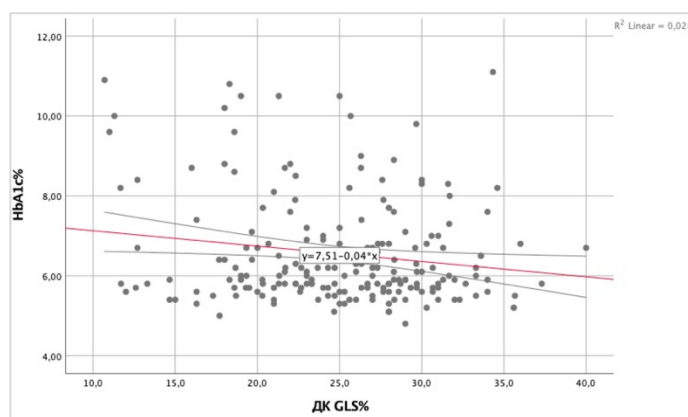
МКП=меѓукоморна преграда; 3S=заден сид; RWT=relative wall thickness; ЛКМ=левокоморна маса; ЛКМh^{2,7}=левокоморна маса индексирана со телесна висина крената на 2,7; ЛКЕСВ=лево коморен крајно-систолен волумен; ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација; САДи=индекс на сидни абнормални движења; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот ДКl=должина на ДК; ДК GLS%= деснокоморна лонгитудинална деформација; ЛП=лева преткомора; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALS_{д.н.}= под долна нормална вредност; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид,av-како просек од двата сида; E/e'=мерка на притисок на ЛК полнење; LASIs=left atrial stiffness index -однос на E/e' на ниво на меѓукоморна преграда и PALS како одраз на индекс на крутост; LASI=однос на E/e'земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост, s=на ниво на септален сид, avg=земено како просек од двата сида; ДД (PALS)= дијастолна дисфункција дефинирана со модифицирани критериуми на ASE 2016 год, во кои на место на ЛПВи е вметнат PALS <23%; ДДASE2025= дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2025 год.



Графикон 24. Графички приказ на позитивна корелација на нивото на HbA1c во крв со ЛКМ индексирана за висина крената на 2.7 во цела кохорта испитаници.

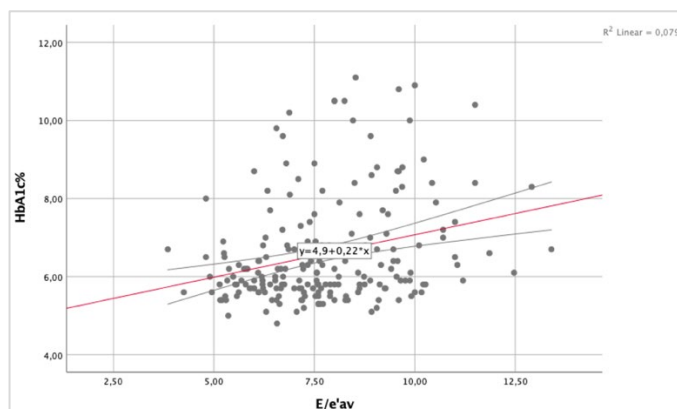


Графикон 25. Графички приказ на негативна корелација на нивото на HbA1c во крв со ЛК GLS% во цела кохорта испитаници.



Графикон 26. Графички приказ на негативна корелација на нивото на HbA1c во крв со ДК GLS% во цела кохорта испитаници.

И од ЛК дијастолната функција: со редуцираните вредности на ЛП, со редуцирани вредности на ткивна брзина во рана дијастола на ниво на меѓукоморна преграда, латерален сид и земена како просек, со повисоките вредности на односот E/e' или притисокот на полнење на ЛК на двата сида и земен како просек (графикон 27); и повисоките вредности на ЛП индекс на крутост (LASI) на ниво на меѓукоморна преграда и земен како просек, но и со поголем процент на патолошки вредности на LASI проценет на ниво на меѓукоморна преграда и како просек. Анализата на HbA1c покажа дека повисоките негови вредности се значајно поврзани со почеста појава на ДД, но само кога PALS% вклучен во дијагностичката дефиницијата, согласно новиот водич за ДД од 2025 година.



Графикон 27. Графички приказ на позитивна корелација на нивото на HbA1c во крв со E/e' даден како просек од двата зида во цела кохорта испитаници.

Кога направивме корелации посебно за испитаниците со ДМТ2 и пДМ, значајна поврзаност со повисокото ниво на HbA1c во крв најдовме кај испитаниците со ДМТ2 (табела 21): со поголемата дебелина на меѓукоморна преграда, задниот сид и релативната сидна дебелина; од ЛК систолна функција: со пониската ЛКЕФ% и повеќе позитивните вредности (патолошки) на ЛК лонгитудинална деформација, како и поголемиот број на сегменти со лонгитудинална деформација помала од 13% и помала од 5% и повисок индекс на сидни абнормални движења; од ДК систолната функција: со повеќе позитивните вредности (патолошки) на лонгитудинална деформација на ДК; и од ЛК дијастолната функција: со почесто присуство на вредности на PALS под долна нормална вредност, со редуцирани вредности на ткивна брзина во рана дијастола на ниво на меѓукоморна преграда, латерален сид и земена како просек, со повисоки вредности на односот E/e' или притисок на полнење на ЛК на двата зида и земен како просек и повисоки вредности на ЛП индекс на крутост (LASI) на ниво на меѓукоморна преграда и земен како просек, но и со поголем процент на патолошки вредности на LASI проценет на ниво на меѓукоморна преграда и како просек. Гликозилираниот хемоглобин (HbA1c) во крв покажа дека неговото повисоко ниво е значајно поврзано со почесто присуство на , но само кога PALS% е земена во дефиницијата и согласно дефиницијата од новиот Водич за ДД од 2025 година.

Во однос на испитаниците со пДМ, значајна поврзаност со повисокото ниво на HbA1c во крвта најдовме (табела 21): со поголемата релативна сидна дебелина; од ЛК систолна функција: со пониската ЛКЕФ%; и од дијастолната функција: со

редуцираните вредности на ткивната брзината во рана дијастола на ниво на меѓукоморна преграда (e's).

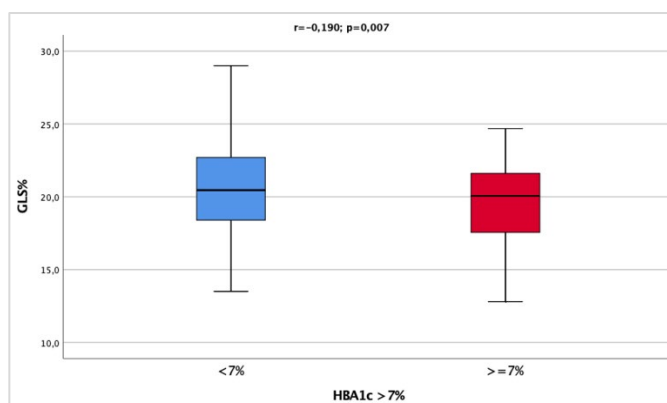
Направивме и анализа на корелациите на присуство на **вредност на гликозилиран хемоглобин (HbA1c) во крв од > 7%** како маркер на полоша гликемиска контрола со сите следени параметри. Резултатите од значајните и гранично значајни корелации дадени се на табела 22.

Табела 22. Значајни корелации на параметрите на систолна и дијастолна функција со нивото на **HbA1c >7%** за целата кохорта и кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
МКП (mm)	r=0,289; p=0,0001	r=0,239; p=0,005	-
3S (mm)	r=0,160 p=0,022	-	-
RWT	r=0,172; p=0,014	r=0,181 p=0,036	-
ЛКМ (g)	r=0,144; p=0,041	-	-
GLS (%)	r=-0,190; p=0,007	r=-0,177; p=0,041	-
LS<13%	r=0,172; p=0,014	r=0,168; p=0,052	-
САДи	-	r=0,172; p=0,046	-
TAPSE/ДКl	r=-0,130; p=0,064	-	-
PALS (%)	r=-0,138; p=0,049	-	-
PALS _{д.н.} (n/%)	r=0,151; p=0,032	r=0,173; p=0,045	-
e's (cm/s)	r=-0,208; p=0,003	r=-0,160; p=0,064	-
e's редуциран (%)	r=0,192; p=0,006	-	-
e'l (cm/s)	r=-0,245; p=0,0001	r=-0,221; p=0,010	-
e'av (cm/s)	r=-0,255; p=0,0001	r=-0,216; p=0,012	-
e'av редуциран (%)	r=0,215; p=0,002	-	-
E/e's	r=0,236; p=0,001	r=0,245; p=0,004	-
E/e'l	r=0,293; p=0,0001	r=0,286; p=0,001	-
E/e'просек	r=0,286; p=0,0001	r=0,284; p=0,001	-
LASIs	r=0,266; p=0,0001	r=0,233; p=0,007	-
LASIs >0,26 (%)	r=0,233; p=0,001	r=0,195; p=0,025	-
LASlavg	r=0,284; p=0,0001	r=0,246; p=0,004	-
LASlavg >0,26 (%)	r=0,216; p=0,002	r=0,197; p=0,023	-
ДД (PALS)	r=0,146; p=0,037	r=0,162; p=0,060	-
ДД2025	r=0,224; p=0,001	r=0,211; p=0,014	-

МКП=меѓукоморна преграда; 3S=задан сид; RWT=relative wall thickness; ЛКМ=левокоморна маса; =глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација; САДи=индекс на сидни абнормални движења; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен; ДКl=должина на ДК; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALS_{д.н.}= под долна нормална вредност; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид,av-како просек од двата сида; E/e'=мерка на притисок на ЛК полнење; LASIs=left atrial stiffness index, s=на ниво на септален сид, avg=земено како просек од двата сида; ДД (PALS)= дијастолна дисфункција дефинирана со модифицирани критериуми на ASE 2016 год, во кои на место на ЛПВи е вметнат PALS <23%; ДДASE2025= дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2025 год.

Значи, анализата покажа дека $HbA1c > 7\%$ е значајно поврзано со: поголемата дебелина на меѓукоморна преграда, задниот сид, релативната сидна дебелина и поголема мускулна маса; од ЛК систолна функција: со повеќе позитивните вредности (патолошки) на ЛК лонгитудинална деформација, како и поголемиот број на сегменти со лонгитудинална деформација помала од 13%; од ДК систолна функција: со пониска вредност на TAPSE индексирани за должина на ДК (гранична значајност); и од ЛК дијастолна функција: со пониски вредности на PALS% и почесто присуство на вредности на PALS под долна нормална вредност, со редуцирани вредности на ткивна брзина во рана дијастола на ниво на меѓукоморна преграда, латерален сид и земена како просек како и почесто присуство на нивни редуцирани вредности, со повисоки вредности на односот E/e' или притисок на полнење на ЛК на двата сида и земен како просек и повисоки вредности на ЛП индекс на крутост (LASI) на ниво на меѓукоморна преграда и земен како просек, но и со поголем процент на патолошки вредности на LASI проценет на ниво на меѓукоморна преграда и како просек. Гликозилираниот хемоглобин ($HbA1c$) од $> 7\%$ во крв покажа дека е значајно поврзан со почесто присуство на ДД, но само кога PALS% е земена во дефиницијата и согласно дефиницијата од новиот Водич за ДД од 2025 година.

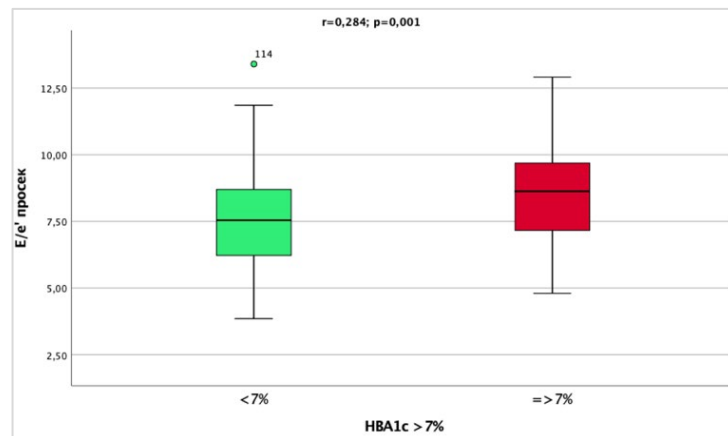


Графикон 28. Графички приказ на негативна корелација на $HbA1c > 7\%$ и повеќе позитивното ниво на GLS%

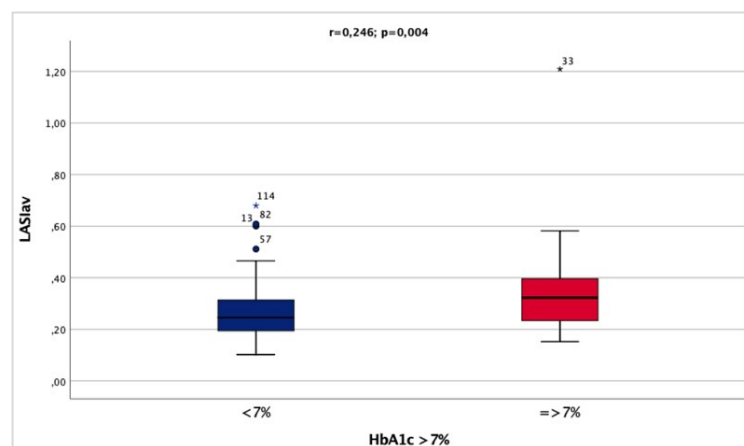
Кога направивме корелации посебно за испитаниците со ДМТ2 и пДМ, значајна поврзаност со $HbA1c > 7\%$ во крв најдовме кај испитаниците со ДМТ2 (табела 22): со поголемата дебелина на меѓукоморна преграда, и релативната сидна дебелина; од ЛК систолна функција: со повеќе позитивните вредности (патолошки)

на ЛК лонгитудинална деформација (графикон 28), поголемиот број на сегменти со лонгитудинална деформација помала од 13% и повисок индекс на сидни абнормални движења.

Од ЛК дијастолната функција значајна поврзаност со $HbA1c > 7\%$ во крв најдовме кај испитаниците со ДМТ2: со почесто присуство на вредности на PALS% под долна нормална вредност, со редуцирани вредности на ткивна брзина во рана дијастола на ниво на меѓукоморна преграда, латерален сид и земена како просек, со повисоки вредности на односот E/e' или притисок на полнење на ЛК на двата sida и земен како просек (графикон 29) и повисоки вредности на ЛП индекс на крутост (LASI) на ниво на меѓукоморна преграда и земен како просек (графикон 30), но и со поголем процент на патолошки вредности на LASI проценет на ниво на меѓукоморна преграда и како просек.



Графикон 29. Графички приказ на позитивна корелација на $HbA1c > 7\%$ и повисоката вредност на E/e' измерена како просек од двата sida.



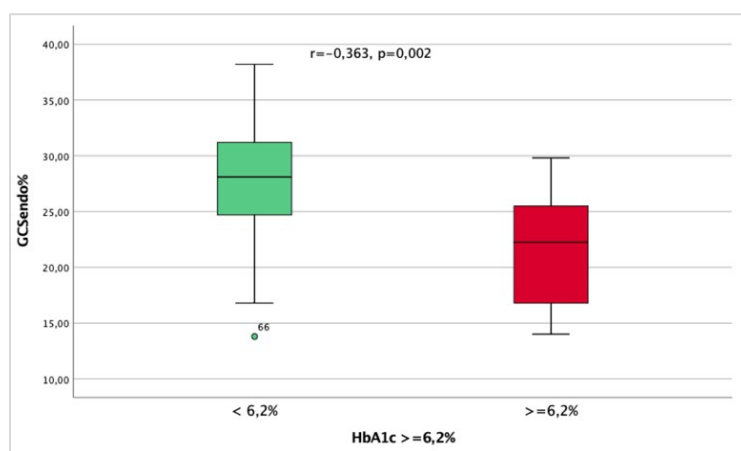
Графикон 30. Графички приказ на позитивна корелација на $HbA1c > 7\%$ и повисоката вредност на LASI измерена како просек од двата sida.

Гликозилираниот хемоглобин ($HbA1c$) во крв покажа дека неговото повисоко

ниво е значајно поврзано со почесто присуство на ДД, но само кога PALS% е земена во дефиницијата и согласно дефиницијата од новиот Водич за ДД од 2025 година.

Значајни корелации на $HbA1c > 7\%$ во крв со испитуваните ехокардиографски параметри кај испитаниците пДМ не најдовме.

За разлика од испитаниците со ДМТ2, кај оние со пДМ како маркер на полоша гликемиска контрола се зема нивото *на гликозилиран хемоглобин ($HbA1c$) во крв од $\geq 6,2\%$* . Притоа 10 испитаници (14,7%) од вкупно 68 со пДМ имаа вредности на $HbA1c$ од $\geq 6,2\%$, во рамка од 4,80 до 8,90 која вредност се најде само кај еден испитаник.



Графикон 31. Графички приказ на негативна корелација на $HbA1c \geq 6,2\%$ и повисоката вредност (патолошка) на GCS% измерена на ниво на ендокард.

Резултатите покажаа дека значајните корелации на присуство на $HbA1c \geq 6,2\%$ се појавија само во однос на повисоката вредност на PACS% ($r=0,261$, $p=0,032$), и со повеќе позитивните вредности (патолошки) на ЛК циркумферентна деформација измерена на ниво на ендокард ($r=-0,363$, $p=0,002$) (графикон 31), миокард ($r=-0,349$, $p=0,004$), епикард ($r=0,279$, $p=0,022$).

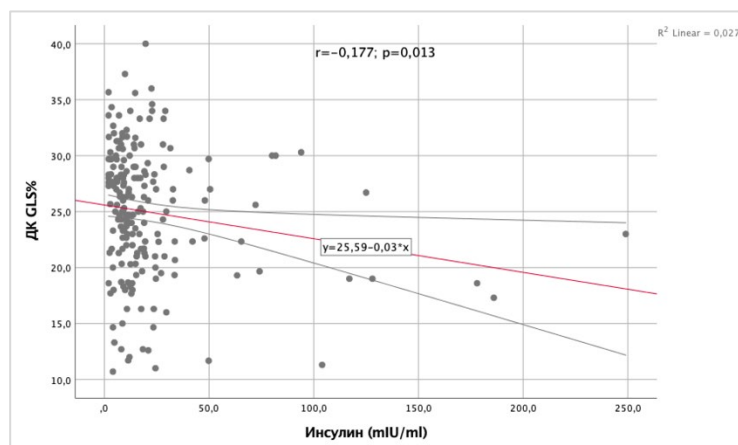
Направивме и корелации на ехокардиографските параметри со нивото на *инсулин во крв ($\mu IU/ml$)*. Притоа корелациите покажаа (табела 23) дека повисокото ниво на инсулин е поврзано со поголема должината на ДК, пониската ткивна брзина на ДК и нејзината индексирана вредност за должината на ДК, пониската (патолошка) вредност на ДК лонгитудинална деформација (графикон 32), а во однос на параметрите кои се однесуваат на ЛП- со поголема застапеност на PALS $< 18\%$ (изразена дисфункција). Натаму, повисокото ниво на инсулин беше значајно поврзано со пониските вредности на циркумферентната деформација на ЛК на сите

три нивоа (на ендокардно ниво со гранична значајност).

Табела 23. Значајни корелации на параметрите на систолна и дијастолна функција со нивото на инсулин ($\mu\text{IU/ml}$) за целата кохорта и кај испитаниците поделени според присуство на ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
ДКl	$r=0,146$; $p=0,038$	-	-
ДКsTDI (cm/s)	$r=-0,162$; $p=0,021$	$r=-0,158$; $p=0,067$	-
ДКsTDI/ДКlTDI	$r=-0,204$; $p=0,004$	$r=-0,231$; $p=0,007$	-
ДК GLS%	$r=-0,177$; $p=0,013$	$r=-0,160$; $p=0,066$	-
PALS <18%	$r=0,163$; $p=0,020$	$r=0,203$; $p=0,018$	-
GCSendo%	$r=-0,131$; $p=0,065$	-	-
GCSmid%	$r=-0,156$; $p=0,027$	-	-
GCSepi%	$r=-0,190$; $p=0,007$	$r=-0,190$; $p=0,028$	-

ДК=десна комора;l=должина на ДК;PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; GCS=циркуферентна ЛК деформација.



Графикон 32. Графички приказ на негативна корелација на нивото на инсулин во крв и повисоката вредност (патолошка) на ДК GLS%.

Корелациите отсутуваа кај испитаниците со пДМ, а кај оние со ДМТ2 постоеше значајна поврзаност со повисокото ниво на инсулин само со пониската индексирана за должината на ДК вредност на ткивна брзина на ДК, додека пониската ткивна брзина и пониската (патолошка) вредност на ДК лонгитудинална деформација беа со гранична значајност поврзани со повисокото ниво на инсулин. Натаму, повисокото ниво на инсулин беше значајно поврзано со поголема застапеност на PALS <18% (изразена дисфункција) и со пониските вредности на циркуферентната деформација на епикардно ниво.

6.7. Поврзаност на присуство на дијастолна дисфункција, односно на секој од мерените параметри значајни за определување на дијастолна дисфункција/дијастолна крутост со систолната субклиничка дисфункција.

Резултатите од испитувањето на поврзаноста (корелацијата) на параметрите кои ја одразуваат систолната субклиничка дисфункција со дијастолната дисфункција дефинирана по трите веќе споменати критериуми, и со секој од параметрите кои ја сочинуваат, дадени се на табелите од 24 до 29. Претставени се корелациите за цела кохорта и посебно за групата со ДМТ2 и пДМ.

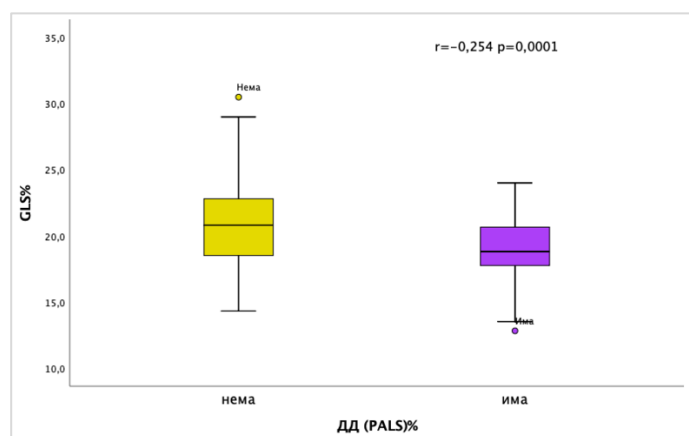
Така, *глобалната лонгитудинална деформација (GLS%)*, односно нејзината помалку негативна, односно повеќе позитивна (патолошка) вредност беше значајно поврзана со (табела 24):

Табела 24. Значајни корелации на GLS% со параметрите на ДД за целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
GLS%			
ДД (PALS) (%)	r=-0,254 p=0,0001	r=-0,276; p=0,001	-
ДДASE2025 (%)	r=-0,144; p=0,041	-	-
ЛПВи	-	r=0,175; p=0,045	-
ЛПВhдил	-	r=0,176; p=0,041	-
ЛПВh2дил	-	r=0,159; p=0,067	-
ЛПЕФ%	r=0,143 p=0,042	r=0,173 p=0,045	-
e'sTDI (cm/s)	r=0,169; p=0,016		
e'sTDI < 7 (cm/s)	r=-0,147; p=0,037		
e'sTDI < 6 (cm/s)	r=-0,147; p=0,037		
e'ITDI (cm/s)	r=0,144; p=0,042		
e'avTDI (cm/s)	r=0,163; p=0,020	-	-
PALS%	r=0,319; p=0,0001	r=0,280; p=0,001	r=0,346; p=0,004
PALS%д.н.	r=-0,269 p=0,0001	r=-0,252 p=0,003	r=-0,291 p=0,017
PALS%с.н.	r=-0,181 p=0,010	r=-0,187 p=0,031	-
PALS < 23%	r=-0,231; p=0,001	r=-0,195; p=0,024	r=-0,310; p=0,011
PALS ≤ 18%	r=-0,154; p=0,029	-	r=-0,227; p=0,065
PACS%	r=0,255; p=0,0001	r=0,263; p=0,002	r=0,237; p=0,053
PACS%д.н.	r=-0,168 p=0,017	r=-0,197 p=0,023	-
PACS%с.н.	r=-0,244 p=0,0001	r=-0,250 p=0,004	r=-0,244 p=0,047
LASIs	r=-0,254; p=0,0001	r=-0,265; p=0,002	-
LASIs ≥ 0,26	r=-0,126; p=0,077	-	-
LASI av	r=-0,239; p=0,001	r=-0,227; p=0,009	-
LASI av ≥ 0,26	r=-0,160; p=0,024	-	-
LACI	-	r=0,190; p=0,028	-
LACI ≥ 0,26	r=0,164 p=0,020	r=0,231 p=0,007	-

GLS%=глобална ЛК лонгитудинална деформација; ДД (PALS)= дијастолна дисфункција дефинирана со модифицирани критериуми на ASE 2016 год, во кои на место на ЛПВ и е вметнат PALS <23%; ДДASE2025= дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2025 год.; ЛПВ=левопреткоморен волумен, и=индексиран за површината на телото, h=индексиран за телесна висина, h2=индексиран за телесна висина на квадрат; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид, av-како просек од двата сида; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALS д.н.= под долна нормална вредност; PALS с.н.= под средна нормална вредност; PACS=врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на контракција; PACS д.н.= под долна нормална вредност; PACS с.н.= под средна нормална вредност; LASIs=left atrial stiffness index, s=на ниво на септален сид, av=земено како просек од двата сида; LACI=left atrioventricular coupling index.

– почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 год. (43) (графикон 33), како за целата кохорта, така и само кај испитаниците со ДМТ2, односно почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на ASE од 2025 год. (44) за целата кохорта, но без значајност при поделбата на ДМТ2 и пДМ;



Графикон 33. Графички приказ на негативна корелација на GLS% и присуство на ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 година за цела кохорта.

– парадоксално повисоката GLS% (нормална) беше поврзана со почесто присуство на поголем ЛПВ индексиран со површината на телото, односно со почесто присуство на ЛП дилатација врз основа на зголемени ЛП волумени индексирани со телесна висина или висина крената на квадрат, но само кај испитаниците со ДМТ2;

– пониски вредности на ЛПЕФ за цела кохорта, како и за групата со ДМТ2;

– пониски вредности на e' измерен на ниво на меѓукоморна преграда, на страничниот сид и земена како просек од двата сида, во цела кохорта;

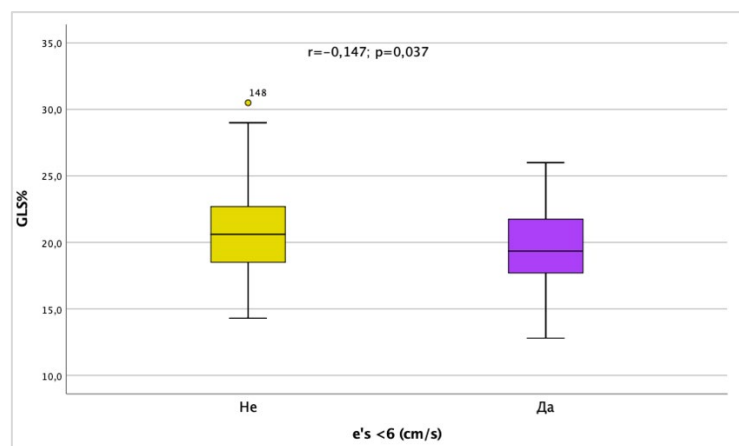
– почесто присуство на редуцирани вредности (<7 и <6) на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на ниво на меѓукоморна преграда

(септум) за цела кохорта (графикон 34), но без значајност при поделбата на ДМТ2 и пДМ;

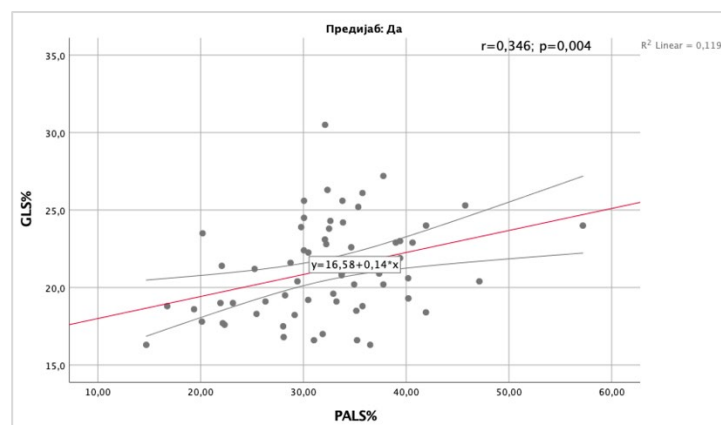
- пониски вредности на PALS% за цела кохорта, како и за групата со ДМТ2 и пДМ (графикон 35);

- почесто присуство на PALS% под долна нормална вредност за цела кохорта, како и за групата со ДМТ2 и пДМ;

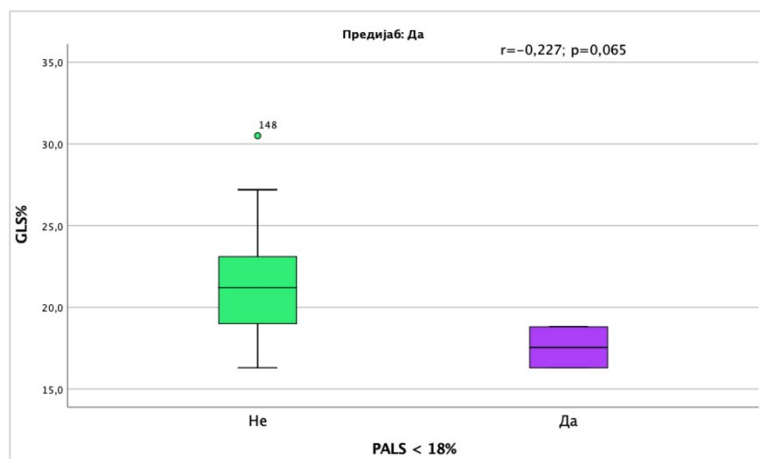
- почесто присуство на PALS% под средна нормална вредност за цела кохорта и за групата со ДМТ2;



Графикон 34. Графички приказ на негативна корелација на GLS% и присуство на редуцирани вредности од <6 на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на ниво на меѓукоморна преграда (септум) за цела кохорта.



Графикон 35. Графички приказ на позитивна корелација на GLS% и PALS% кај испитаници со пДМ.

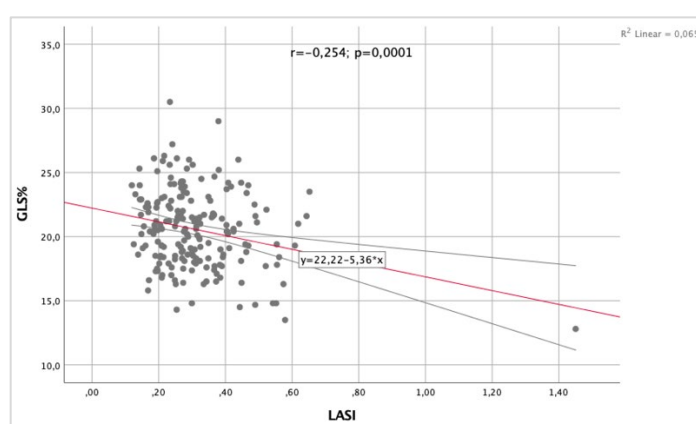


Графикон 36. Графички приказ на негативна корелација на GLS% и присуство на PALS% < 18% во групата на испитаници со пДМ.

– почесто присуство на вредности на PALS од < 23% за целата кохорта и за двете групи посебно, и PALS од < 18% за целата кохорта и само за испитаниците со пДМ со гранична значајност (графикон 36);

– повисоки вредности на LASI (графикон 37) и почесто присуство на вредности на LASI над 0,26 како на ниво на меѓукоморна преграда (септум), така и земено како просек од двата сида за цела кохорта, но без значајност при поделбата на ДМТ2 и пДМ;

– парадоксално повисоки вредности на LACI кај испитаниците со ДМТ2 и почесто присуство на вредности на LACI над 0,26 за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2.



Графикон 37. Графички приказ на негативна корелација на GLS% и LASI мерен на ниво на меѓукоморна преграда (септум) за цела кохорта.

Натаму, *поголемиот број на сегменти со лонгитудинална деформација од < 13% (LS < 13%),* беше значајно поврзан со (табела 25):

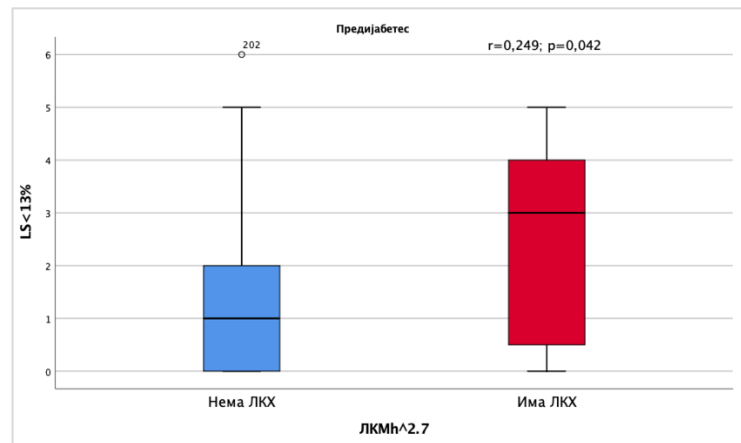
Табела 25. Значајни корелации на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <13% (LS<13%) со параметрите на ДД за целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
LS<13%			
ДД (PALS) (%)	r=0,343; p=0,0001	r=0,337; p=0,0001	r=0,344; p=0,004
ДДASE2025 (%)	r=0,268; p=0,0001	r=0,268; p=0,002	-
ЛКМ (g)	r=0,206; p=0,003	-	r=0,252; p=0,040
ЛКМи (g/m ²)	r=0,166; p=0,018	-	r=0,273; p=0,025
ЛКМиХип.%	r=0,176; p=0,012	-	r=0,282; p=0,021
ЛКМh ^{2,7} (g/m ^{2,7})	r=0,231; p=0,001	r=0,199; p=0,021	r=0,290; p=0,017
ЛКМh ^{2,7} Хип.%	r=0,288; p=0,001	r=0,277; p=0,001	r=0,283; p=0,020
ЛПЕФ%	r=-0,160; p=0,023	r=-0,184; p=0,033	-
E/A ≤0,8	r=0,154; p=0,029	-	r=0,449; p=0,0001
e'sTDI (cm/s)	r=-0,314 p=0,0001	r=-0,289 p=0,001	r=-0,318 p=0,009
e'sTDI < 7/≤ 6 (cm/s)	r=0,290; p=0,0001	r=0,322; p=0,0001	-
e'TDI (cm/s)	r=-0,265 p=0,0001	r=-0,169 p=0,052	r=-0,458 p=0,0001
e'TDI < 10 /≤ 7 (cm/s)	r=0,190; p=0,007	r=0,182; p=0,035	-
e'avTDI (cm/s)	r=-0,314 p=0,0001	r=-0,243 p=0,005	r=-0,441 p=0,0001
e'avTDI ≤ 6,5 (cm/s)	r=0,156; p=0,027	-	-
E/e's	r=0,121; p=0,086	r=0,207; p=0,016	-
PALS%	r=-0,370 p=0,0001	r=-0,316 p=0,0001	r=-0,478 p=0,0001
PALS%д.н.	r=0,332; p=0,0001	r=0,301; p=0,0001	r=0,416; p=0,0001
PALS%с.н.	r=0,154; p=0,030	-	-
PALS < 23%	r=0,297; p=0,0001	r=0,252; p=0,003	r=0,416; p=0,0001
PALS ≤ 18%	r=0,201; p=0,004	r=0,161; p=0,063	r=0,323; p=0,008
PACS%	r=-0,216; p=0,002	r=-0,232; p=0,007	-
PACS%д.н.	r=0,126; p=0,075	-	-
LASIs	r=0,392; p=0,0001	r=0,413; p=0,0001	r=0,253; p=0,039
LASIs ≥ 0,26	r=0,225; p=0,001	r=0,221; p=0,011	r=0,221; p=0,072
LASI av	r=0,372; p=0,0001	r=0,362; p=0,0001	r=0,328; p=0,007
LASI av ≥ 0,26	r=0,245; p=0,0001	r=0,233; p=0,007	r=0,235; p=0,055
LACI	r=0,161; p=0,022	-	-

ДД (PALS)= дијастолна дисфункција дефинирана со модифицирани критериуми на ASE 2016 год, во кои на место на ЛПВи е вметнат PALS <23%; ДДASE2025= дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2025 год.; ЛКМи=ЛК маса индексирана за површина на тело; ЛКМh^{2,7}=индексирана ЛК маса за телесна висина крената на 2.7; ЛПЕФ=левопреткоморна ејекциона фракција; E = брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A = брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; E/e'=мерка на притисок на ЛК полнење; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид,av-како просек од двата сида; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALSд.н.= под долна нормална вредност; PALS с.н.= под средна нормална вредност; PACS=врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на контракција; PACS д.н.= под долна нормална вредност; LASIs=left atrial stiffness index, s=на ниво на септален сид, av=земено како просек од двата сида; LACI=left atrioventricular coupling index.

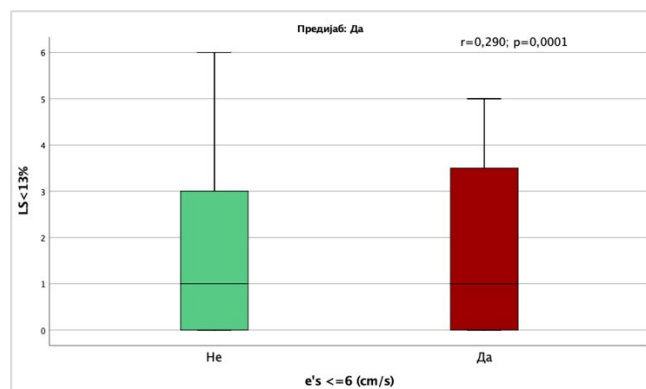
– почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 год., како за целата кохорта, така и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;

- почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на ASE од 2025 год. за целата кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;
- зголемена ЛК маса и нејзина индексирана вредност со телесна површина за цела кохорта и испитаниците со пДМ, односно индексирана за телесна висина крената на 2,7 за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2 и пДМ;
- почесто присуство на ЛК хипертрофија било да е дефинирана согласно индексираната за површина на телото ЛК маса (ЛКМи) или индексирана за телесна висина крената на 2,7 (ЛКМh2,7) за целата кохорта и испитаниците со ДМТ2 и пДМ (графикон 38);



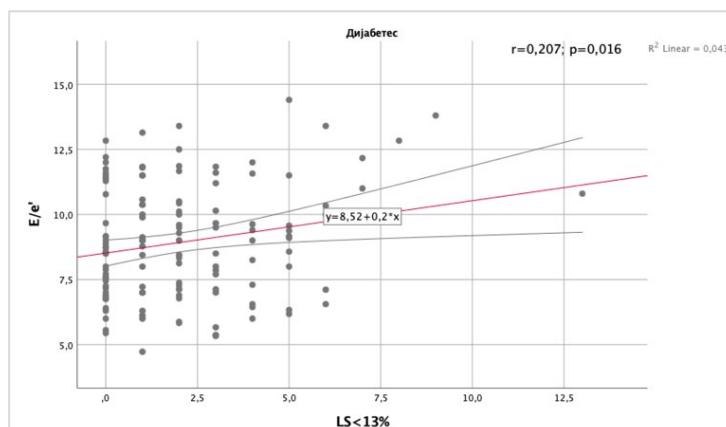
Графикон 38. Графички приказ на позитивна корелација на LS <13% и присуство на хипертрофија на ЛК врз основа на вредностите на ЛК маса индексирана за телесна висина крената на 2,7 кај испитаници со пДМ.

- пониски вредности на ЛПЕФ% за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2;
- почесто присуство на Е/А односот од $\leq 0,8$ за целата кохорта и само за испитаниците со пДМ;
- пониски вредности на e' измерен на ниво на меѓукоморна преграда, на страничниот сид и земена како просек од двата сида, за цела кохорта, како и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;
- почесто присуство на редуцирани вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на ниво на меѓукоморна преграда (септум) (<7 и ≤ 6) за цела кохорта (графикон 39) и за испитаниците со ДМТ2;

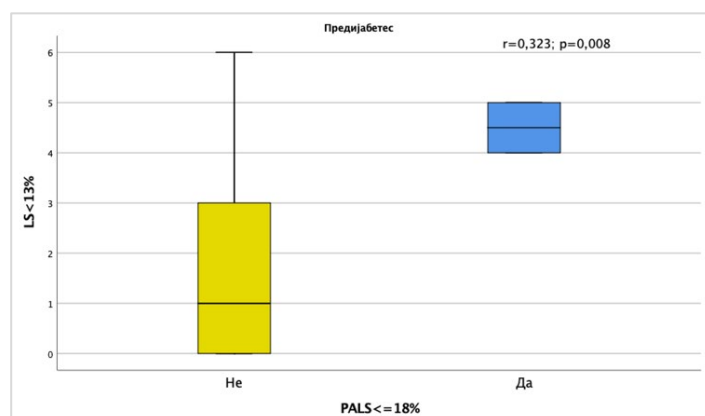


Графикон 39. Графички приказ на позитивна корелација на $LS < 13\%$ и e' мерен на ниво на меѓукоморна преграда (септум) за цела кохорта кај испитаници со пДМ.

- почесто присуство на редуцирани вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на страничен сид (< 10 и ≤ 7) за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2;
- почесто присуство на редуцирани вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') земени како просек од двата сида ($\leq 6,5$) за цела кохорта;
- повисоки вредности на E/e' на ниво на меѓукоморна преграда за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2 (графикон 40);
- пониски вредности на PALS% и PALS% под долна нормална вредност за цела кохорта, како и за групата со ДМТ2 и пДМ, додека PALS% под средна нормална вредност само за цела кохорта;
- почесто присуство на вредности на PALS од $< 23\%$ и од $< 18\%$ за целата кохорта и за двете групи посебно (графикон 41);
- пониски вредности на PACS% за цела кохорта, и PACS% под долна нормална вредност само за цела кохорта;
- повисоки вредности на LASI и почесто присуство на вредности на LASI над 0,26 како на ниво на меѓукоморна преграда (септум), така и земено како просек од двата сида за цела кохорта, како и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;
- парадоксално повисоки вредности на LACI за цела кохорта.



Графикон 40. Графички приказ на позитивна корелација на LS <13% и E/e's за испитаници со ДМТ2.



Графикон 41. Графички приказ на позитивна корелација на LS <13% и PALS ≤ 18% за испитаници со пДМ.

Поголемиот број на сегменти со лонгитудинална деформација од < 5% (LS < 5%), беше значајно поврзан со (табела 26):

Табела 26. Значајни корелации на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <5% (LS<5%) со параметрите на ДД за целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
LS<5%			
ДДASE2016 (%)	-	r=0,190; p=0,027	-
ДД (PALS) (%)	r=0,321; p=0,0001	r=0,308; p=0,0001	r=0,347; p=0,004
ЛКМиХип. %	r=0,153; p=0,031	-	r=0,317; p=0,009
ЛКМh ^{2,7} Хип. %	r=0,176; p=0,012	-	r=0,249; p=0,042
E/A ≤0,8	r=0,129; p=0,068	-	r=0,250; p=0,041
e'ITDI (cm/s)	r=-0,138; p=0,051	-	-
e'ITDI < 10 (cm/s)	-	r=0,186; p=0,032	-
e'ITDI ≤ 7 (cm/s)	-	r=0,186; p=0,032	-
TP (m/s)	r=0,148; p=0,037	r=0,170; p=0,050	-

PALS < 23%	r=0,288; p=0,0001	r=0,216; p=0,012	r=0,444; p=0,0001
PALS ≤ 18%	r=0,315; p=0,0001	r=0,283; p=0,001	r=0,294; p=0,016
LASIs	r=0,258; p=0,0001	r=0,278; p=0,001	-
LASI av	r=0,295; p=0,0001	r=0,317; p=0,0001	r=0,243; p=0,047
LASI av ≥ 0,26	r=0,153; p=0,031	-	-
LACI	-	r=0,160; p=0,065	-

ДД (PALS)= дијастолна дисфункција дефинирана со модифицирани критериуми на ASE 2016 год, во кои на место на ЛПБи е вметнат PALS <23%; ДДASE2025= дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2025 год.; E = брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A = брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- I-на ниво на латерален сид; TP=трикуспидна регургитација; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; LASIs=left atrial stiffness index, s=на ниво на септален сид, av=земено како просек од двата сида; LACI=left atrioventricular coupling index.

- почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на ASE од 2016 год. само за испитаниците со ДМТ2;
- почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 год., како за целата кохорта, така и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;
- почесто присуство на ЛК хипертрофија било да е дефинирана согласно индексираната за површина на телото ЛК маса (ЛКМи) или индексирана за телесна висина крената на 2,7 (ЛКМh2,7) за целата кохорта и за испитаниците со пДМ;
- почесто присуство на E/A односот од ≤0,8 за целата кохорта и само за испитаниците со пДМ;
- пониски вредности на e' измерен на ниво на страничниот сид, како и почесто присуство на вредности <10 или <7 само за испитаниците со ДМТ2;
- присутни поголеми брзини на трикуспидна регургитација за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;
- почесто присуство на вредности на PALS од < 23% и од < 18% за целата кохорта и за двете групи посебно;
- повисоки вредности на LASI на ниво на меѓукоморна преграда (септум) и земено како просек од двата сида за цела кохорта, како и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;
- почесто присуство на вредности на LASI над 0,26 земено како просек од двата сида за цела кохорта;
- повисоки вредности на LACI (гранична статистичка значајност) само кај испитаниците со ДМТ2.

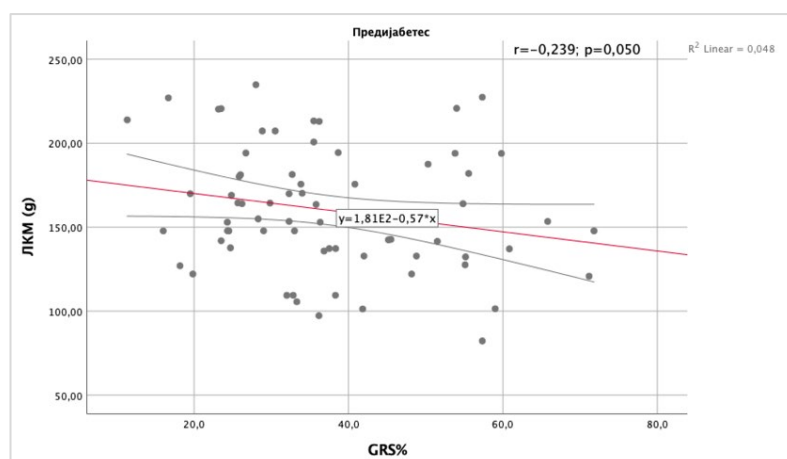
Помалата (патолошка) вредност на глобалната ЛК радијална деформација (GRS%), беше значајно поврзана со (табела 27):

Табела 27. Значајни корелации на глобалната ЛК радијална деформација (GRS%) со параметрите на ДД за целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
GRS%			
ДДASE2025 (%)	r=-0,147; p=0,036	r=-0,194; p=0,025	-
ЛКМ (g)	-	-	r=-0,239; p=0,050
e'sTD (cm/s)	r=0,182; p=0,010	-	-
e'sTDI < 7/ ≤ 6 (cm/s)	r=-0,130; p=0,064	r=-0,162; p=0,062	-
e'avTDI (cm/s)	r=0,164; p=0,020	r=0,195; p=0,024	-
PALS ≤ 18%	r=-0,148; p=0,036	-	-

GRS%=глобална ЛК радијална деформација; ДДASE2025= дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2025 год.; ЛКМ=левокоморна маса; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на меѓукоморна преграда, av=како просек од двата сиду; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; LACI=left atrioventricular coupling index.

- почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на ASE од 2025 год. (44) за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;
- поголема ЛК маса само за испитаниците со пДМ (графикон 42);
- пониски вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на меѓукоморната преграда за цела кохорта и земени како просек за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2;



Графикон 42. Графички приказ на негетивна корелација на GRS% и ЛК маса кај испитаници со пДМ.

– почесто присуство на вредности од <10 или <7 на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на меѓукоморната преграда за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;

– почесто присуство на вредности на PALS од < 18% за целата кохорта.

Глобалната ЛК циркуферентна деформација (GCS%), односно нејзината помалку негативна, односно повеќе позитивна (патолошка) вредност измерена на ниво на ендокард, беше значајно поврзана со (табела 28):

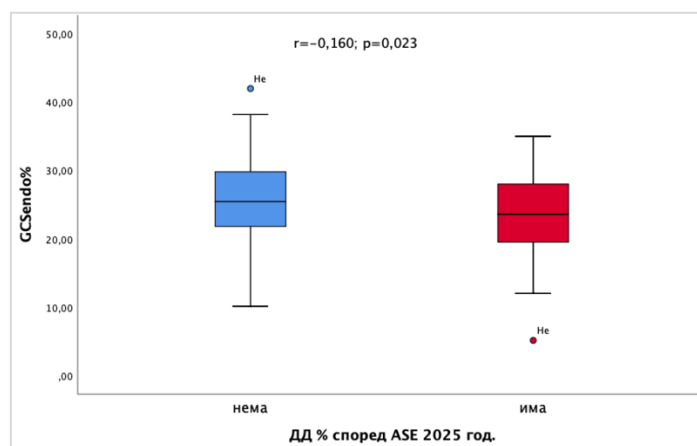
Табела 28. Значајни корелации на глобалната циркуферентна деформација (GCS%) на трите нивоа со параметрите на ДД за целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
GCS%ендо			
ДДASE2016 (%)	r=-0,142; p=0,045	r=-0,217; p=0,012	-
ДД (PALS) (%)	r=-0,147; p=0,038	r=-0,189; p=0,028	-
ДДASE2025 (%)	r=-0,160; p=0,023	r=-0,200; p=0,020	-
ЛКМh ^{2,7} (g/m ^{2,7})	-	-	r=0,277; p=0,023
E/A ≤0,8	r=-0,200; p=0,004	r=-0,227; p=0,008	-
e'sTDI (cm/s)	r=0,204 p=0,004	r=0,183; p=0,034	-
e'sTDI < 7/≤ 6 (cm/s)	r=-0,174; p=0,013	-	-
e'ITDI (cm/s)	r=0,239 p=0,001	r=0,259 p=0,003	-
e'ITDI < 10 /≤ 7 (cm/s)	r=-0,183; p=0,009	r=-0,199; p=0,021	-
e'avTDI (cm/s)	r=0,247 p=0,0001	r=0,252 p=0,003	-
E/e'l	-	-	r=0,260; p=0,034
E/e'av	-	-	r=0,265; p=0,030
PALS ≤ 18%	r=-0,151; p=0,032	r=-0,161; p=0,063	-
LASI av ≥ 0,26	r=-0,122; p=0,087	r=-0,185; p=0,034	-
GCS%мид			
ДДASE2016(%)	r=-0,153; p=0,030	r=-0,236; p=0,006	-
ДД (PALS) (%)	r=-0,169; p=0,016	r=-0,189; p=0,029	-
ДДASE2025 (%)	r=-0,137; p=0,053	-	-
ЛКМh ^{2,7} (g/m ^{2,7})	r=-0,169; p=0,016	-	r=-0,288; p=0,018
ЛКМh ^{2,7} хипер (g/m ^{2,7})	r=-0,143; p=0,044	-	-
E/A ≤0,8	r=-0,169; p=0,016	r=-0,176; p=0,042	-
e'sTDI (cm/s)	r=0,140; p=0,047	-	-
e'sTDI < 7/≤ 6 (cm/s)	r=-0,150; p=0,033	-	-
e'ITDI (cm/s)	r=0,190; p=0,007	r=0,205; p=0,017	-
e'ITDI < 10/≤ 7 (cm/s)	r=-0,166; p=0,019	r=-0,177; p=0,040	-
e'avTDI (cm/s)	r=-0,130; p=0,067	r=-0,181; p=0,038	-
e'avTDI /≤ 6,5 (cm/s)	-	r=-0,176; p=0,043	-
E/e'l	-	-	r=0,263; p=0,031
E/e'av	-	-	r=0,264; p=0,031
PALS%	r=0,143; p=0,042	r=0,171; p=0,049	-
PALS%д.н.	r=-0,171; p=0,011	r=-0,180; p=0,038	-
PALS < 23%	r=-0,133; p=0,060	-	-

PACS%	-	$r=0,167$; $p=0,053$	-
PACS%с.н.		$r=-0,204$; $p=0,018$	-
LASlav	$r=-0,130$; $p=0,067$	$r=-0,181$; $p=0,038$	-
LASlav >0,26	-	$r=-0,176$; $p=0,043$	-
GCS%епи			
ДДASE2016 (%)	$r=-0,145$; $p=0,039$	$r=-0,200$; $p=0,020$	

GCS%=глобална циркуферентна деформација на ниво на ендокард, миокард и епикард; ДДASE 2016= дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми на ASE од 2016 год; ДД (PALS)= дијастолна дисфункција дефинирана со модифицирани критериуми на ASE 2016 год, во кои на место на ЛПВи е вметнат PALS <23%; ДДASE2025= дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2025 год.; ЛКМh2,7=индексирана ЛК маса за телесна висина крената на 2.7; E = брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A = брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; E/e'=мерка на притисок на ЛК полнење; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид,av-како просек од двата сида; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALSд.н.= под долна нормална вредност; PACS=врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на контракција; PACS с.н.= под средна нормална вредност; LASlav=left atrial stiffness index земено како просек од двата сида.

– почесто присуство на ДД дефинирана по сите три критериуми (ASE 2016 год, Tolvaj и сор. од 2025 год. и ASE од 2025 год.) (графикон 43) како за целата кохорта, така и само кај испитаниците со ДМТ2;

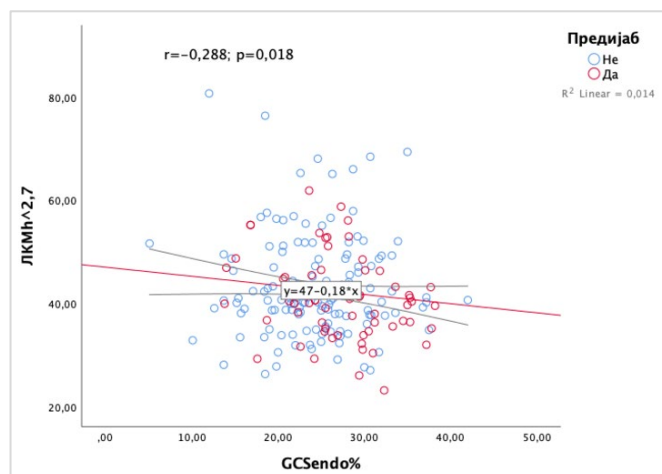


Графикон 43. Графички приказ на негативна корелација на GCS% мерена на ниво на ендокард и присуство на ДД дефинирана согласно Водичот на ASE од 2025 година за цела кохорта.

– поголеми вредности на ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2.7 за цела кохорта и само кај испитаниците со пДМ (графикон 44);

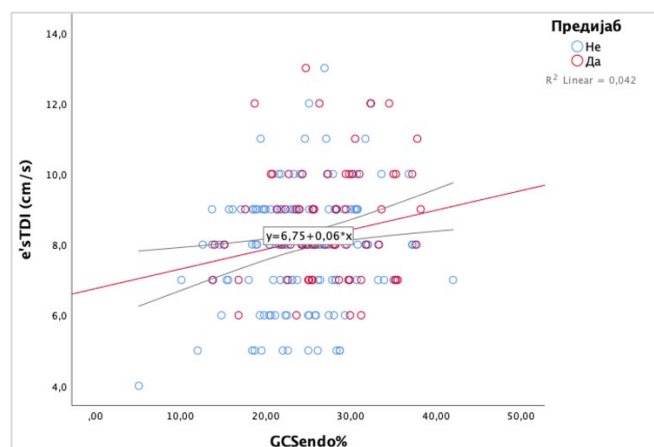
– почесто присуство на ЛК хипертрофија дефинирана со големина на ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2.7 за цела кохорта;

– почесто присуство на вредности на E/A од $\leq 0,8$ за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2;



Графикон 44. Графички приказ на негативна корелација на GCS% мерена на ниво на ендокард и ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2,7 кај испитаниците поделени според присуство/отсуство на пДМ.

— пониски вредности на e' измерен на ниво на меѓукоморна преграда за цела кохорта (графикон 45), а на страничниот сид и земена како просек од двата сида, во цела кохорта и кај испитаниците со ДМТ2;

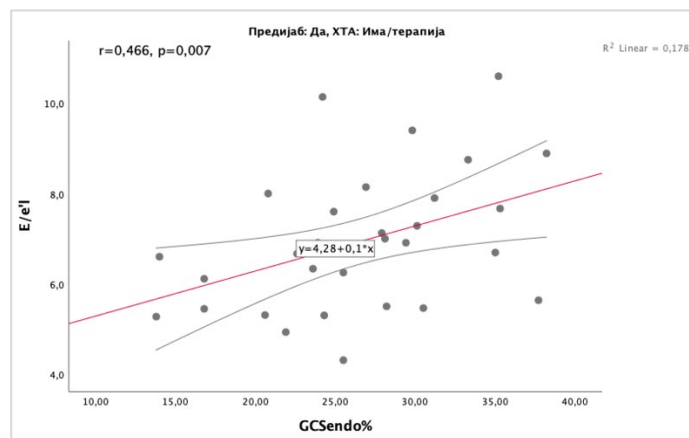


Графикон 45. Графички приказ на позитивна корелација на GCS% мерена на ниво на ендокард и $e'sTDI$ мерен на ниво на меѓукоморната преграда кај испитаниците поделени според присуство/отсуство на пДМ.

— почесто присуство на редуцирани вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на ниво на меѓукоморна преграда (септум) (<7 и ≤ 6) за цела кохорта, на страничниот сид (<10 , ≤ 7) за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2 и земена како просек од двата сида ($\leq 6,5$) само кај испитаниците со ДМТ2;

— парадоксално повисок ЛК притисок на полнење (E/e') измерен на страничниот сид и земен како просек од двата сида кај испитаниците со пДМ и тоа

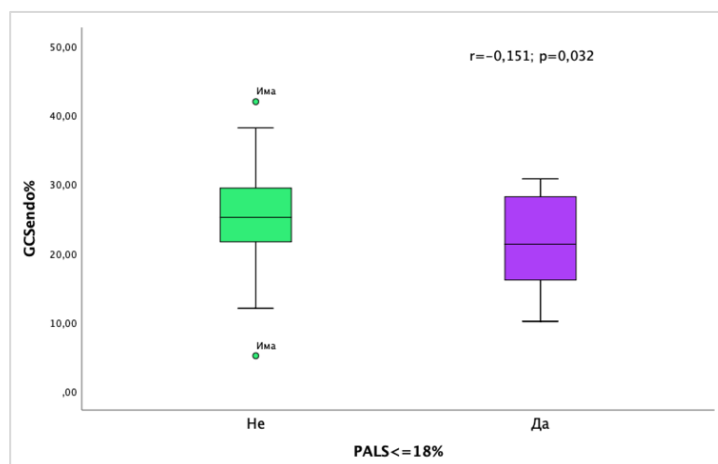
само оние кои имаа ХТА ($r=0,466$, $p=0,007$; $r=0,376$, $p=0,034$; последователно) (графикон 46). Корелацијата се губеше кај испитаниците со дебелина;



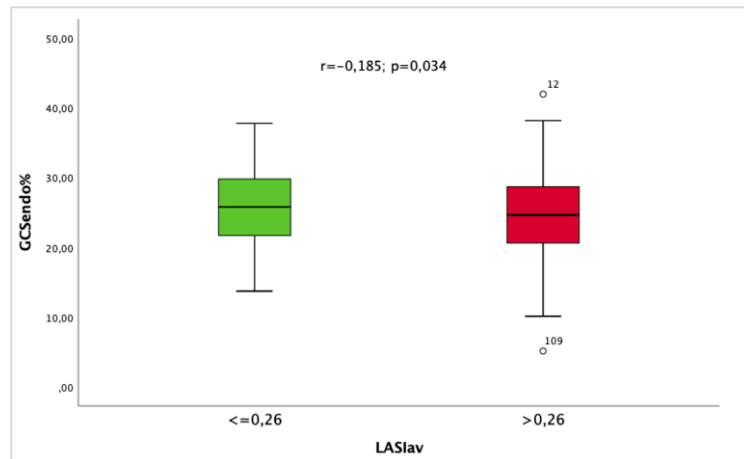
Графикон 46. Графички приказ на позитивна корелација на GCS% мерена на ниво на ендокард и E/e' мерен на ниво на страничен сид кај испитаниците со пДМ и присутна артериска хипертензија.

– почесто присуство на вредности на PALS од $<18\%$ за целата кохорта и само за испитаниците со ДМТ2 (графикон 47);

– почесто присуство на вредности на LASI над 0,26 земено како просек од двата суда за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2 (графикон 48);



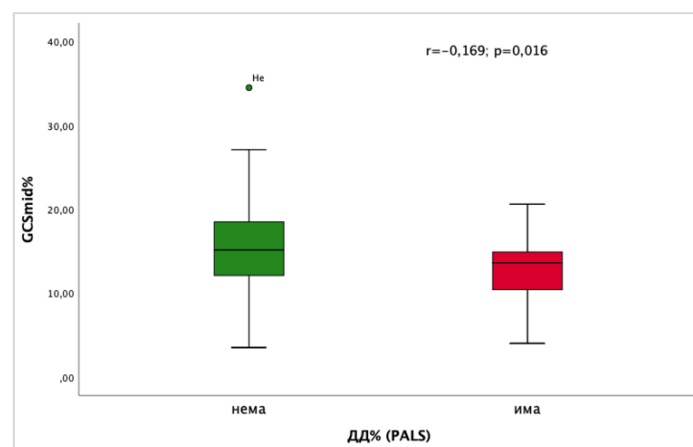
Графикон 47. Графички приказ на негативна корелација на GCS% мерена на ниво на ендокард и присуство на PALS од $\leq 18\%$ за цела кохорта.



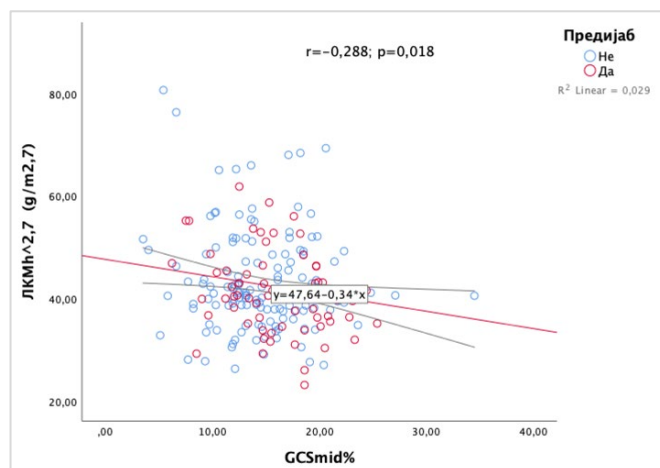
Графикон 48. Графички приказ на негативна корелација на GCS% мерена на ниво на ендокард и присуство на LASI од $> 0,26$ за испитаниците со ДМТ2.

Глобалната ЛК циркумферентна деформација (GCS%), односно нејзината помалку негативна, односно повеќе позитивна (патолошка) вредност измерена на ниво на миокард, беше значајно поврзана со (табела 28):

- почесто присуство на ДД дефинирана по критериуми на ASE 2016 год и Tolvaj и сор. од 2025 год. за цела кохорта (графикон 49) и испитаниците со ДМТ2, додека дефинирана според ASE од 2025 год. почесто беше присутна само во целата кохорта;
- поголеми вредности на ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2.7, но само кај испитаниците со пДМ (графикон 50);
- почесто присуство на вредности на E/A од $\leq 0,8$ за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2;

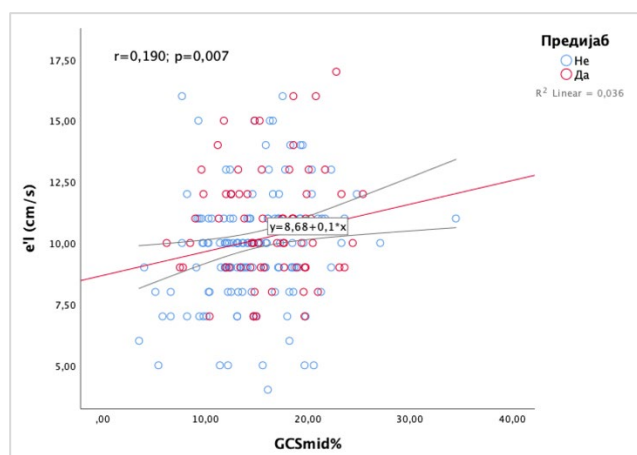


Графикон 49. Графички приказ на негативна корелација на GCS% мерена на ниво на миокард и присуство на ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 година за цела кохорта.



Графикон 48. Графички приказ на негативна корелација на GCS% мерена на ниво на миокард и ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2,7 кај испитаниците за цела кохорта поделена според присуство/отсуство на пДМ.

– пониски вредности на e' измерен на ниво на меѓукоморна преграда, на страничниот сид и земена како просек од двата сида (графикон 51), во цела кохорта и кај испитаниците со ДМТ2;



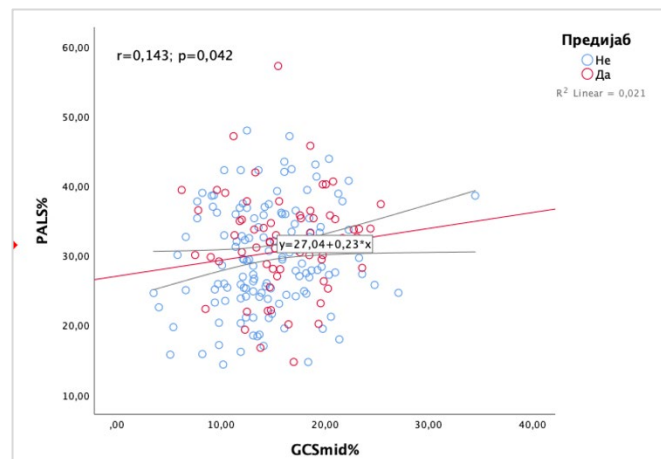
Графикон 51. Графички приказ на позитивна корелација на GCS% мерена на ниво на миокард и e' ITDI мерен на ниво на страничен сид за цела кохорта поделена според присуство/отсуство на пДМ.

– почесто присуство на редуцирани вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на ниво на меѓукоморна преграда (септум) (<7 и ≤ 6) и на страничниот сид (<10 , ≤ 7), за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2;

– парадоксално повисок ЛК притисок на полнење (E/e') измерен на страничниот сид кај испитаниците со пДМ кои имаа ХТА ($r=0,399$, $p=0,024$), и земен како просек од двата сида само кај испитаниците со пДМ- корелацијата се

губеше кај испитаниците со ХТА ($r=0,269$, $p=0,136$). Корелацијата се губеше кај испитаниците со дебелина.

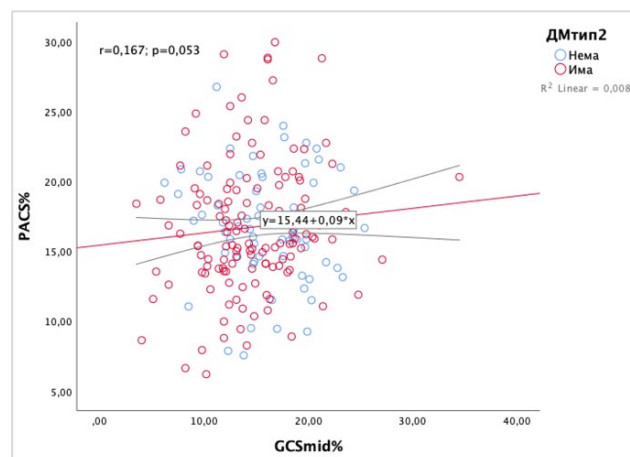
– пониски вредности на PALS% за цела кохорта (графикон 52) и испитаниците со ДМТ2, како и почесто присуство на вредности на PALS% под долната нормална вредност за целата кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;



Графикон 52. Графички приказ на позитивна корелација на GCS% мерена на ниво на миокард и PALS% за цела кохорта поделена според присуство/отсуство на пДМ.

– почесто присуство на вредности на PALS% од $<23\%$ за целата кохорта;

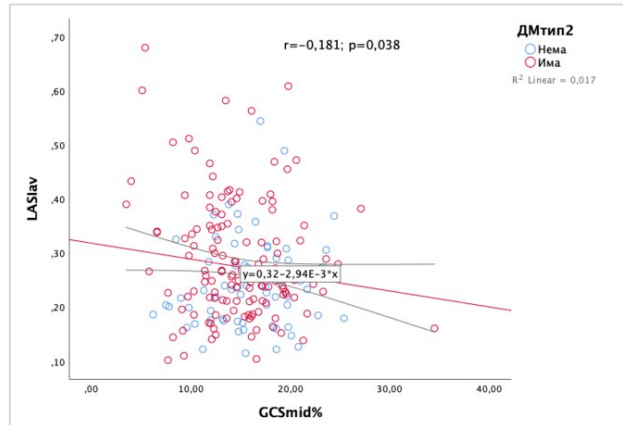
– пониски вредности на PACS% (графикон 53) и почесто присуство на вредности на PACS% под средната нормална вредност, но само за испитаниците со ДМТ2;



Графикон 53. Графички приказ на позитивна корелација на GCS% мерена на ниво на миокард и PACS% за цела кохорта поделена според присуство/отсуство на ДМТ2.

– повисоки вредности на LASIav земен како просек од двата сида за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2 (графикон 54);

– почесто присуство на вредности на LASIav над 0,26 земено како просек од двата сида само за испитаниците со ДМТ2.



Графикон 54. Графички приказ на негативна корелација на GCS% мерена на ниво на миокард и LASIav како просек од двата сида за цела кохорта поделена според присуство/отсуство на ДМТ2.

Помалата *ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер (ЛКs'TDI)*, земена како просек од двата сида, беше значајно поврзана со (табела 29):

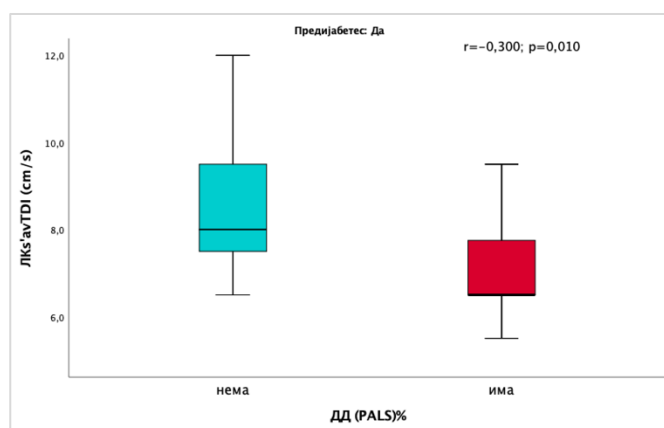
– почесто присуство на ДД дефинирана според критериуми на ASE 2016 год (ДД ASE2016) за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2, според критериумот на Tolvaj и сор. од 2025 год. (ДД PALS) за цела кохорта и испитаниците со пДМ (графикон 55), како и според ASE од 2025 год. (ДД ASE2025) за целата кохорта и испитаниците со ДМТ2 (графикон 56);

Табела 29. Значајни корелации на ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер (ЛКs'TDI) со параметрите на ДД за целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
ЛКs' (cm/s)			
ДДASE2016 (%)	r=-0,147; p=0,037	r=-0,183; p=0,033	-
ДД (PALS) (%)	r=-0,188; p=0,007	-	r=-0,300; p=0,010
ДДASE2025 (%)	r=-0,158; p=0,024	r=-0,202; p=0,019	-
ЛКМh ^{2,7} (g/m ^{2,7})	r=-0,142; p=0,044	r=-0,178; p=0,039	-
ЛКМh ^{2,7} хипер%	r=-0,139; p=0,048	r=-0,190; p=0,028	-
ЛПВ (ml)	-	-	r=-0,242; p=0,046
ЛПВн (ml/m ²)	-	-	r=-0,269; p=0,027
ЛПВh (ml/m)	-	-	r=-0,267; p=0,027
ЛПВh ² (ml/m ²)	r=-0,137; p=0,052	-	r=-0,283; p=0,019

ЛПЕФ%	-	-	r=0,276; p=0,023
TP (m/s)	r=-0,139; p=0,049	r=-0,205; p=0,018	-
TP > 2.8 (m/s)	-	-	r=-0,230; p=0,019
e'sTDI (cm/s)	-	r=0,382; p=0,0001	r=0,243; p=0,046
e'sTDI < 7/≤ 6 (cm/s)	r=-0,153; p=0,029	r=-0,193; p=0,025	-
e'lTDI (cm/s)	-	r=0,369; p=0,0001	r=0,264; p=0,031
e'lTDI < 10/≤ 7 (cm/s)	r=-0,165; p=0,018	r=-0,203; p=0,018	-
e'avTDI (cm/s)	r=-0,314; p=0,0001	r=-0,243; p=0,005	r=-0,441; p=0,0001
e'avTDI ≤ 6,5 (cm/s)	r=-0,131; p=0,062	-	-
E/e's	r=-0,357; p=0,0001	r=-0,379; p=0,0001	r=-0,269; p=0,027
E/e'l	r=-0,380; p=0,0001	r=-0,378; p=0,0001	r=-0,340; p=0,005
E/e'av	r=-0,408; p=0,0001	r=-0,414; p=0,0001	r=-0,333; p=0,006
PALS%	r=0,279; p=0,0001	r=0,181; p=0,033	-
PALS%д.н.	r=-0,149; p=0,034	-	-
PALS%с.н.	r=-0,239; p=0,001	r=-0,296; p=0,0001	r=-0,224; p=0,066
PALS < 23%	r=-0,175; p=0,012	-	r=-0,298; p=0,014
PACS%	r=0,227; p=0,001	r=0,246; p=0,004	r=0,240; p=0,049
LASIs	r=-0,427; p=0,0001	r=-0,385; p=0,0001	r=-0,303; p=0,012
LASIs>0,26	r=-0,384; p=0,0001	r=-0,373; p=0,0001	r=-0,363; p=0,002
LASIav	r=-0,435; p=0,0001	r=-0,375; p=0,0001	r=-0,494; p=0,0001
LASIav >0,26	r=-0,335; p=0,0001	r=-0,314; p=0,0001	r=-0,336; p=0,005
LACI	r=-0,146; p=0,038	-	r=-0,300; p=0,013

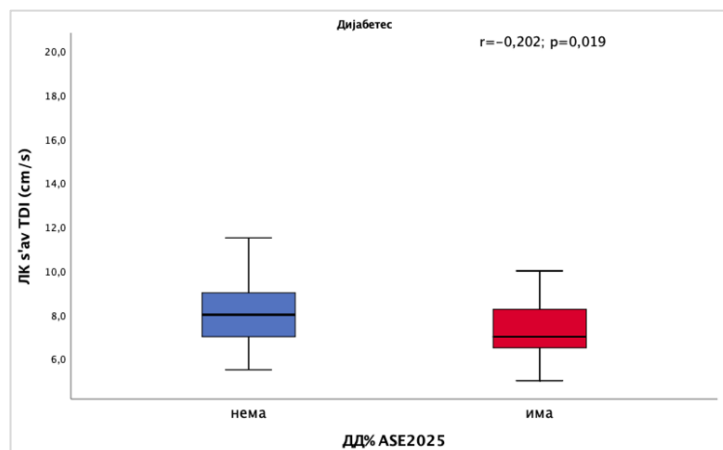
LKs'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер; ДД=дијастолна дисфункција; ЛКМh=левокоморна маса индексирана за телесна висина крената на 2,7; ЛПВ=левопреткоморен волумен, и=индексиран за површина на тело, h=индексиран за телесна висина,, h2=индексиран со квадратот на телесната висина;ЛПЕФ=левопреткоморна ејекциона фракција; TP=трикуспидна регургитација; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид,av-како просек од двата сида; E/e'=мерка на притисок на ЛК полнење; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALSд.н.= под долна нормална вредност; PALS с.н.= под средна нормална вредност; PACS=врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на контракција; LASI=left atrial stiffness index, s=на ниво на меѓукоморна преграда, av= земено како просек од двата сида; LACI= left atrioventricular coupling index.



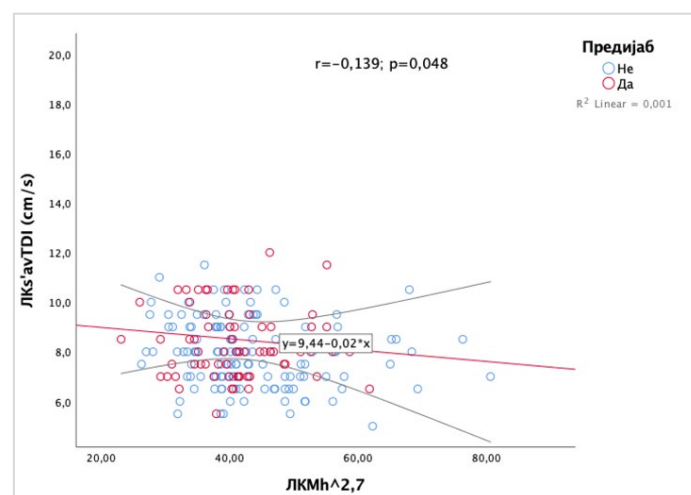
Графикон 55. Графички приказ на негативна корелација на ткивната брзина во систола со Ткивен Доплер, земена како просек од двата сида (ЛКs'avTDI) и присуство на ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 година за испитаници со пДМ.

– поголеми вредности на ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2,7 и почесто присуство на ЛК хипертрофија согласно овој критериум за цела кохорта (графикон 57) и испитаниците со ДМТ2;

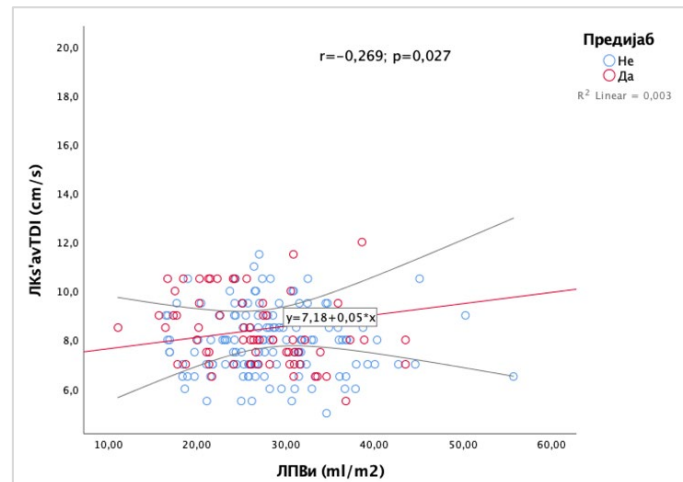
– зголемени вредности на ЛП волумен (ЛПВ), неговата индексирана вредност за површината на телото (ЛПВи) (графикон 58) и индексираната вредност за телесната висина (ЛПВh) само кај испитаниците со пДМ, како и висината крената на квадрат (ЛПВh2) за целата кохорта и испитаниците со пДМ;



Графикон 56. Графички приказ на негативна корелација на ткивната брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола, земена како просек од двата зида (ЛКs'avTDI) и присуство на ДД дефинирана согласно ASE од 2025 година испитаници со ДМТ2.

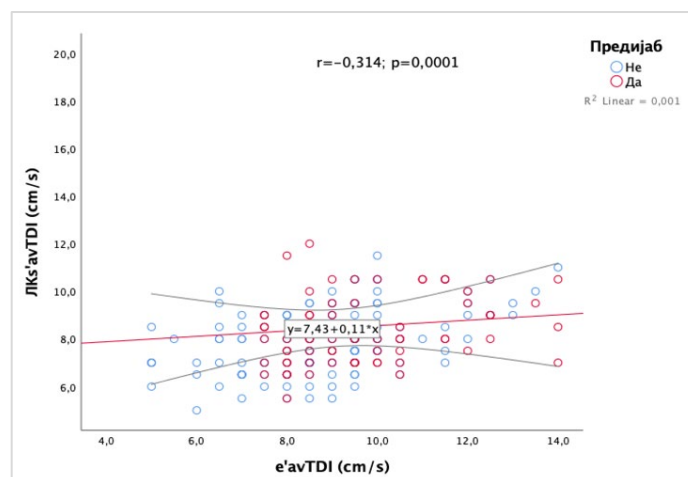


Графикон 57. Графички приказ на негативна корелација на ткивната брзина во систола земена како просек од двата зида (ЛКs'avTDI) и ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2,7 за целата кохорта претставена како присуство/отсуство на пДМ.



Графикон 58. Графички приказ на позитивна корелација на ткивната брзина земена како просек од двата зида (ЛКs'аvTDI) и ЛП волумен индексиран за површината на телото за целата кохорта претставена како присуство/отсуство на пДМ.

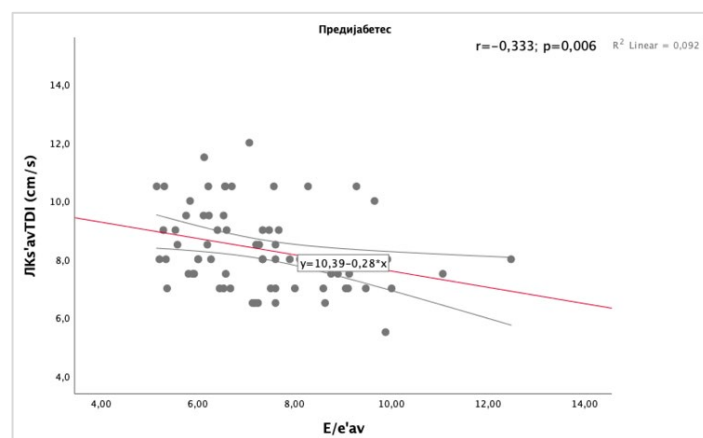
- пониска ЛПЕФ% само кај испитаниците со пДМ;
- зголемена брзина на ниво на трикуспидна валвула за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2, а почесто присуство на $TP > 2,8$ беше забележано само кај испитаниците со пДМ;
- пониски вредности на e' измерен на ниво на меѓукоморна преграда, на страничниот сид и земена како просек од двата зида, за цела кохорта (графикон 59) и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ;



Графикон 59. Графички приказ на негативна корелација на ткивната брзина во систола земена како просек од двата зида (ЛКs'аvTDI) и e' TDI даден како просек од двата зида за целата кохорта претставена како присуство/отсуство на пДМ.

- почесто присуство на редуцирани вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на ниво на меѓукоморна преграда (септум) (<7 и ≤ 6) и на страничниот сид (<10 , ≤ 7), за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2, односно почесто присуство на редуцирани вредности на ткивната брзина земена како просек од двата сида ($\leq 6,5$) за цела кохорта;

- повисок ЛК притисок на полнење (E/e') измерен на ниво на меѓукоморна преграда, страничниот сид и земен како просек од двата сида за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ (графикон 60).

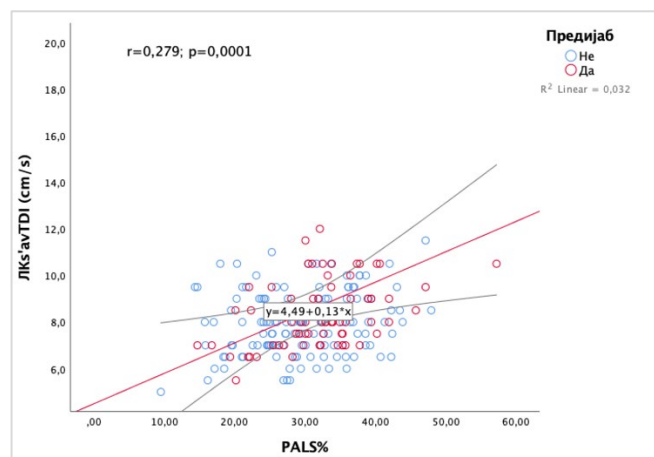


Графикон 60. Графички приказ на негативна корелација на ткивната брзина во систола земена како просек од двата сида (LKs'avTDI) и E/e' av како просек од двата сида за испитаниците со пДМ.

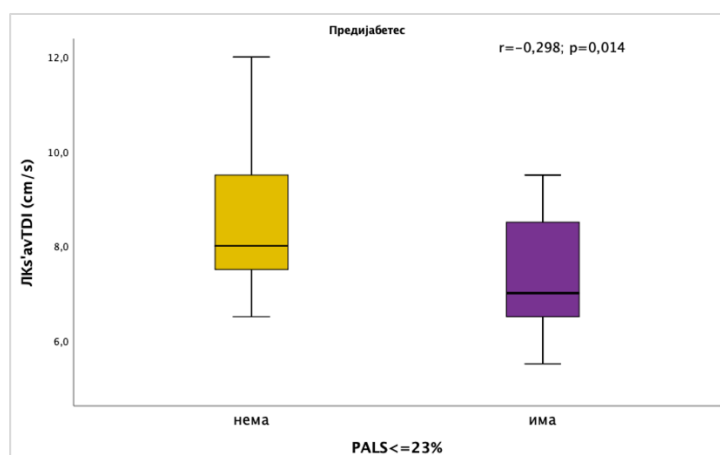
- пониски вредности на PALS% за цела кохорта (графикон 61) и испитаниците со ДМТ2, почесто присуство на вредности на PALS% под долната нормална вредност за целата кохорта и под средната нормална вредност за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2 и пДМ;

- почесто присуство на вредности на PALS% од $<23\%$ за целата кохорта и испитаниците со пДМ (графикон 62);

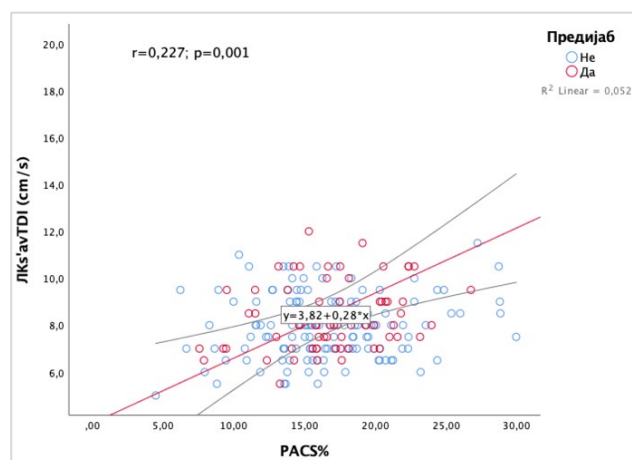
- пониски вредности на PACS% (графикон 63) за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;



Графикон 61. Графички приказ на позитивна корелација на ткивната брзина во систола со земена како просек од двата зида (JKs'avTDI) и PALS% за цела кохорта претставена како присуство/отсуство на пДМ.

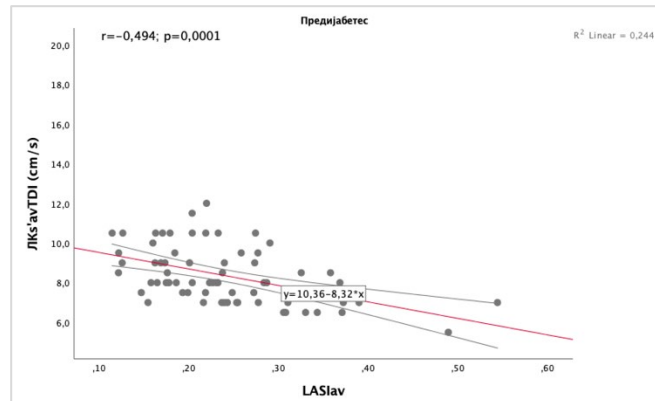


Графикон 62. Графички приказ на негативна корелација на ткивната брзина во систола земена како просек од двата зида (JKs'avTDI) и присуство на PALS < 23% за испитаниците со пДМ.



Графикон 63. Графички приказ на позитивна корелација на ткивната брзина во систола земена како просек од двата зида (JKs'avTDI) и PACS% за цела кохорта претставена како присуство/отсуство на пДМ.

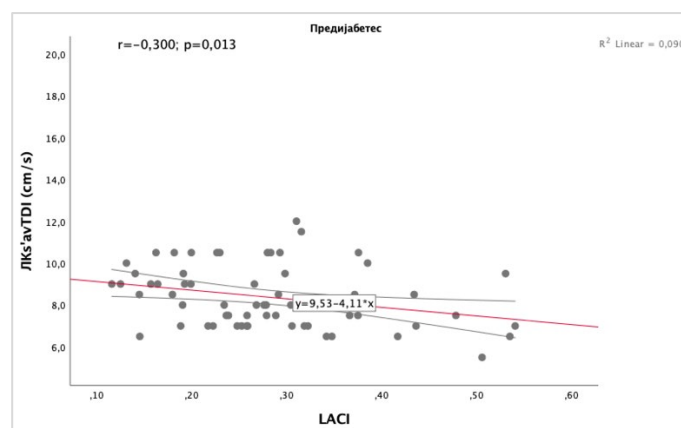
- повисоки вредности на LASIs на ниво на меѓукоморна преграда и LASIav земен како просек од двата зида за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ (графикон 64);
- почесто присуство на вредности на LASIs и LASIav над 0,26 за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;



Графикон 64. Графички приказ на негативна корелација на ткивната брзина во систола земена како просек од двата зида (LKs'avTDI) и LASIav како просек од двата зида за испитаниците со пДМ.

- повисоки вредности на LACI за цела кохорта и за испитаниците со пДМ (графикон 65).

Иако редукција на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) не спаѓа во субклиничка систолна дисфункција, сепак, направивме корелација на со сите параметри на ДД и утврдивме отсуство на каква било поврзаност со елементите кои ја дефинираат дијастолната дисфункција.



Графикон 65. Графички приказ на негативна корелација на ткивната брзина во систола земена како просек од двата зида (LKs'avTDI) и LACI за испитаниците со пДМ.

6.8. Поврзаност на десносрцево нарушување (функција и/или деформација) со присуство на дијастолна дисфункција и/или систолна субклиничка дисфункција

Резултатите од корелацијата на параметрите на десносрцевата функција и деформација со параметрите на дијастолната и систолна субклиничка дисфункција дадени се последователно на табелите 30, 31 и 32.

Така, пониската измерена вредност на **TAPSE** како одраз на редуцирана регионална функција, беше значајно поврзана со (табела 30):

Табела 30. Значајни корелации на TAPSE и индексиран за должина на десната комора-TAPSEI, како и ткивната брзина на мерена на ниво на трикуспидниот прстен во систола со Ткивен Доплер (ДК s'TDI) и неговата индексирана вредност за должина на десната комора-ДК s'TDI со параметрите на ДД и систолна субклиничка дисфункција за целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
TAPSE (mm)			
ДДASE2016 (%)	r=-0,124; p=0,077	-	-
e'sTDI (cm/s)	r=0,235; p=0,001	r=0,203; p=0,018	r=0,378; p=0,001
e'ITDI (cm/s)	r=0,143; p=0,042	-	r=0,245; p=0,044
e'avTDI (cm/s)	r=0,198; p=0,005	-	r=0,325; p=0,007
GLS%	r=0,192; p=0,060	-	r=0,339; p=0,005
GCSendo%	-	r=0,193; p=0,025	-
TAPSEI			
ЛКЕДВ (ml)	r=-0,174; p=0,013	-	r=-0,322; p=0,001
ЛКЕСВ (ml)	r=-0,145; p=0,039	-	r=-0,347; p=0,004
МКП (mm)	r=-0,251; p=0,0001	-	r=-0,466; p=0,0001
3S (mm)	r=-0,183; p=0,009	-	r=-0,393; p=0,001
RWT	-	-	r=-0,281; p=0,020
ЛКМ (g)	r=-0,233; p=0,001	-	r=-0,353; p=0,003
e'sTDI (cm/s)	r=0,156; p=0,027	-	r=0,456; p=0,0001
e'avTDI (cm/s)	-	-	r=0,289; p=0,017
GLS%	r=0,229; p=0,0001	-	r=0,329; p=0,007
LS<13%	r=-0,168; p=0,017	-	-
GCSendo%	r=0,161; p=0,023	-	-
ДК s'TDI (cm/s)			
ЛПЕФ%	r=0,140; p=0,046	r=0,164; p=0,058	-
PALS%д.н.	-	-	r=-0,264; p=0,032
PALS < 23%	-	-	r=-0,264; p=0,032
PACS%	r=0,143; p=0,042	-	r=0,251; p=0,039
PACSh.cp%	r=-0,177; p=0,012	r=-0,196; p=0,023	-
LASIav >0,26	-	-	r=-0,309; p=0,010
ЛКЕФ%	r=0,149; p=0,034	-	r=0,259; p=0,033

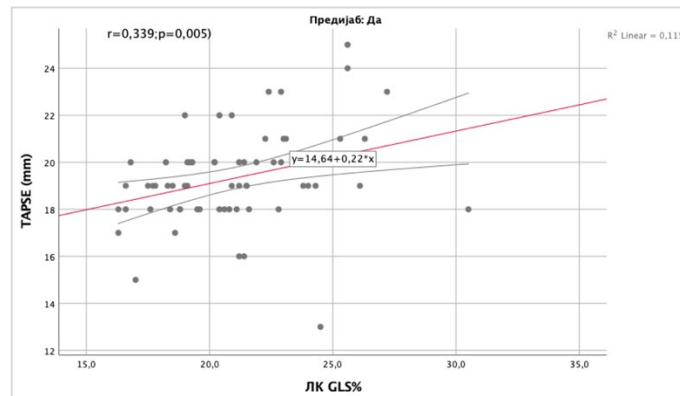
ЛК s'TDI (cm/s)	-	-	r=0,359; p=0,003
САД скор	-	-	r=-0,263; p=0,030
GLS%	r=0,327; p=0,0001	r=0,249; p=0,004	r=0,488; p=0,0001
LS<13%	-	-	r=-0,248; p=0,043
GCSend%	r=0,139; p=0,049	r=0,171; p=0,049	-
ДК s'TDI			
ЛКЕДВ (ml)	r=-0,163; p=0,020	-	r=-0,315; p=0,009
ЛКЕСВ (ml)	r=-0,163; p=0,020	-	r=-0,393; p=0,001
ЛКЕСВи (ml/m2)	-	-	r=-0,281; p=0,020
3S (mm)	-	-	r=-0,271; p=0,025
ЛКМ (g)	r=-0,194; p=0,026	-	r=-0,330; p=0,006
ЛПЕФ%	r=0,174; p=0,013	r=0,169; p=0,051	-
e'sTDI (cm/s)	-	-	r=0,240; p=0,048
E/e'l	r=0,181; p=0,010	r=0,225; p=0,009	-
E/e'av	-	r=0,193; p=0,025	-
PACSn.cp%	r=-0,175; p=0,012	r=-0,177; p=0,040	-
ЛКЕФ%	-	-	r=0,264; p=0,030
ЛК s'TDI (cm/s)	-	-	r=0,300; p=0,013
САД скор	-	-	r=-0,257; p=0,034
GLS%	r=0,346; p=0,0001	r=0,257; p=0,003	r=0,459; p=0,0001
LS<13%	r=-0,173; p=0,014	-	r=-0,273; p=0,053
GRS%	-	-	r=0,293; p=0,015
GCSend%	r=0,163; p=0,021	-	-

TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен; l=должина на ДК; ДКs'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; ЛКЕДВ=левокоморен крајно-дијастолен волумен; ЛКЕСВ=левокоморен крајно-систолен волумен; ЛКЕСВи= левокоморен крајно-систолен волумен индексирани за површината на телото; МКП=дебелина на меѓукоморна преграда во дијастола; 3S=дебелина на заден сид во дијастола; RWT=релативна сидна дебелина; ДД=дијастолна дисфункција; ЛПЕФ=левопреткоморна ејекциона фракција; E/A= однос на трансмитрален проток; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид,av-како просек од двата сида; E/e'=мерка на притисок на ЛК полнење; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALS с.н.= под средна нормална вредност; PACS=врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на контракција; PACS с.н.= под средна нормална вредност; ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција, ЛКs'TDI=врвна ткивна брзина на ниво на митрален прстен во систола со Ткивен Доплер земена како просек од двата сида; GLS%=глобална ЛК лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална ЛК сегментна деформација;GRS%=глобална ЛК радијална деформација; GCS%=глобална ЛК циркуферентна ЛК деформација.

– почесто присуство на ДД дефинирана според ASE од 2016 год, гранична значајност;

– редуцирани вредности на ткивната брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на ниво на меѓукоморна преграда (e'TDI) (за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ), на ниво на страничниот сид (e'lTDI) и претставена како просек од двата сида (e'avTDI) за цела кохорта и испитаниците со пДМ;

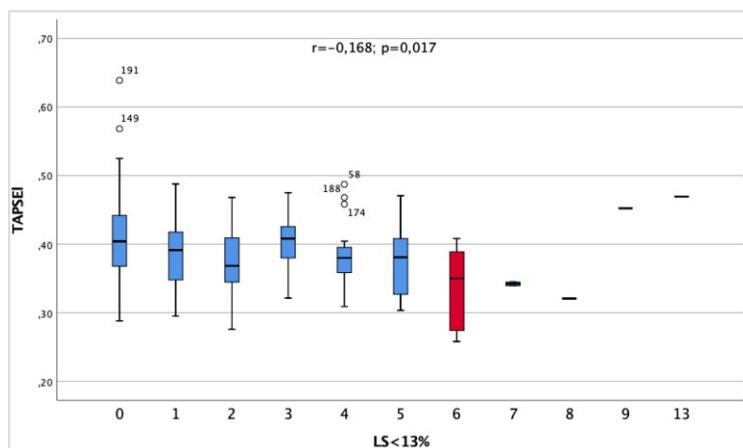
– пониски (патолошки) вредности на GLS% за цела кохорта и за испитаниците со пДМ (графикон 66), како и пониски вредности на GCS% на ендокардно ниво кај испитаниците со ДМТ2.



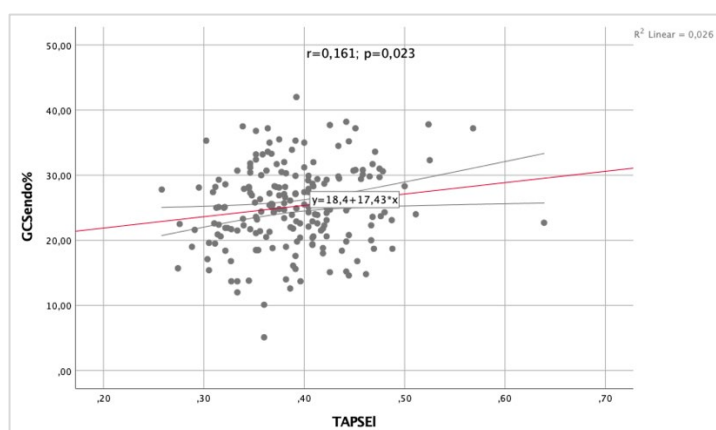
Графикон 66. Графички приказ на позитивната корелација на TAPSE со GLS% кај испитаниците со пДМ.

Натаму, индексацијата или нормализацијата на TAPSE за должината на десната комора (**TAPSEI**) со цел да се добие подобра корелација со ДК деформација на слободниот сид (во нашата кохорта ваква корелација не добивме), но добивме многу подобри корелации со следените параметри на ЛК систолна и дијастолна функција во споредба само со TAPSE. Така, пониските вредности на нормализираниот TAPSE беа значајно поврзани со:

- повисоки вредности на крајно-дијастолен и крајно-систолен волумен за цела кохорта и само за испитаниците со пДМ;
- повисоки вредности на дебелината на меѓукоморната преграда и задниот сид на левата комора за цела кохорта и само за испитаниците со пДМ;
- поголема релативна ткивна дебелина кај испитаниците со пДМ;
- поголемата ЛК маса за цела кохорта и само за испитаниците со пДМ;
- редуцирани вредности на ткивната брзина на ниво на меѓукоморна преграда ($e'TDI$) за цела кохорта и за со пДМ, и претставена како просек од двата сида ($e'avTDI$) само за испитаниците со пДМ;
- пониски (патолошки) вредности на GLS% за цела кохорта и за испитаниците со пДМ, поголем број на сегменти со лонгитудинална деформација $<13\%$ за цела кохорта (графикон 67), како и пониски вредности на GCS% на ендокардно ниво за цела кохорта (графикон 68).



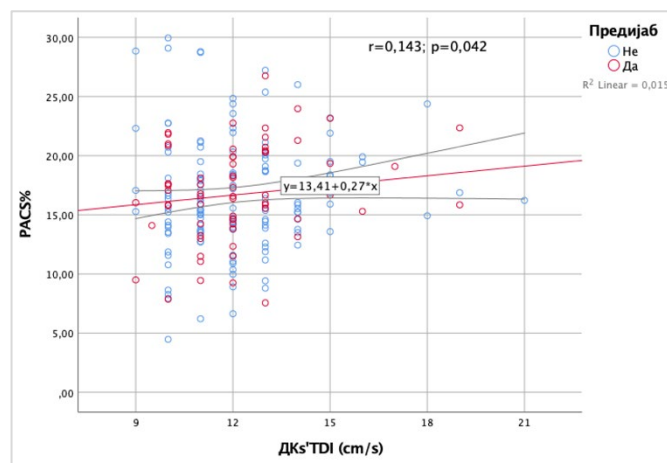
Графикон 67. Графички приказ на негативна корелација на TAPSE нормализиран за должината на десната комора со бројот на сегменти со лонгитудинална деформација <13% за цела кохорта.



Графикон 68. Графички приказ на позитивна корелација на TAPSE нормализиран за должината на десната комора со GCS% измерен на ендокардно ниво за цела кохорта.

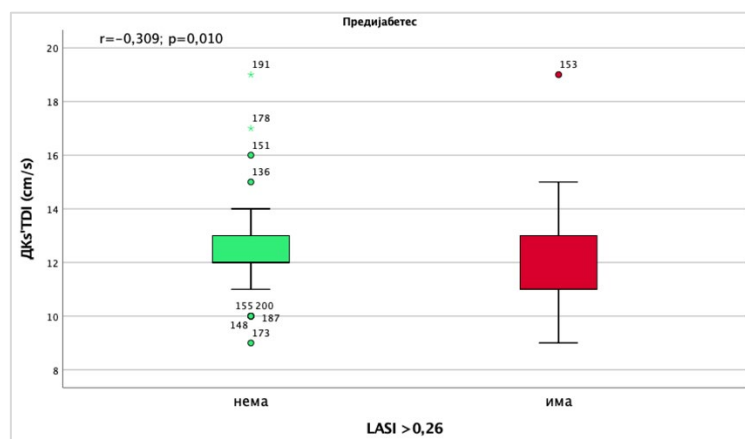
Редуцираната *врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер (DKs'TDI)* земена како просек од двата сида, беше значајно поврзана со (табела 30):

- пониска ЛП ејекциона фракција (ЛПЕФ%) за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2;
- почесто присуство на PALS% под долната нормална вредност, односно почесто присуство на PALS<23% кај испитаниците со пДМ;
- пониски вредности на PACS% за цела кохорта (графикон 69) и испитаниците со ДМТ2, како и почесто присуство на PALS% под долната средна вредност за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2;



Графикон 69. Графички приказ на позитивна корелација на ДК s'TDI со PACS% за цела кохорта поделена на испитаници со ДМТ2 и пДМ.

— почесто присуство на LASI >0,26 претставен како средна вредност од двата сида кај испитаниците со пДМ (графикон 70);



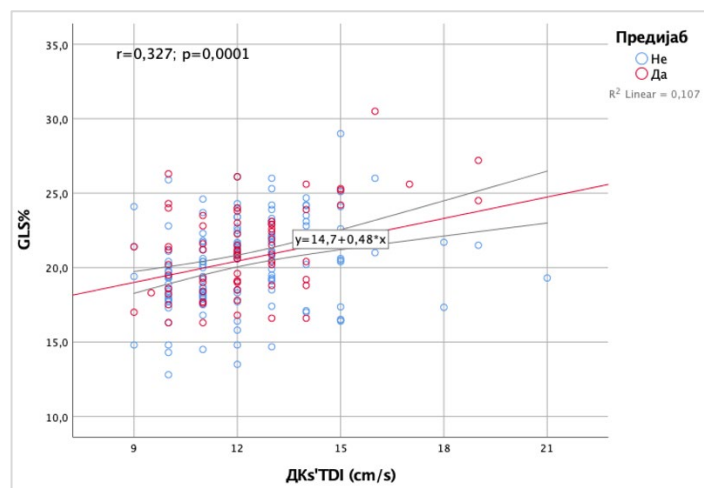
Графикон 70. Графички приказ на негативна корелација на ДК s'TDI со присуство на LASI >0,26 кај испитаниците со пДМ.

— пониска вредност на ЛК ејекциона фракција за цела кохорта и испитаниците со пДМ;

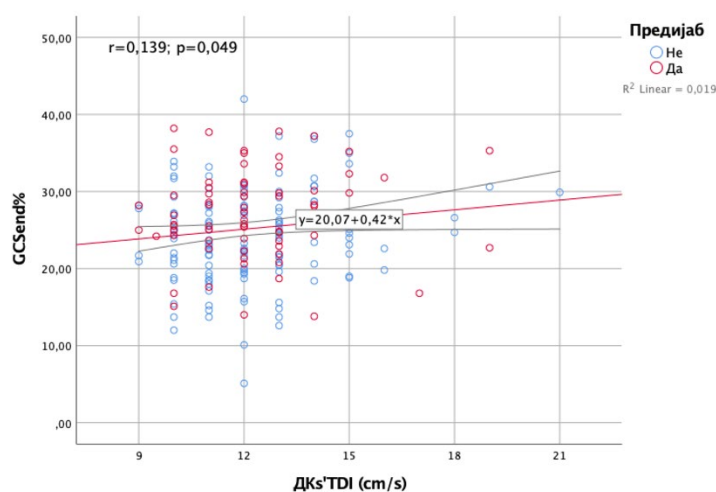
— пониска вредност на врвна ткивна брзина мерена на ниво на митрален прстен во систола со Ткивен Доплер (ЛКs'TDI) кај испитаници со пДМ;

— повисок САД скор индекс кај испитаници со пДМ;

— пониски вредности на левокоморна GLS% за цела кохорта и посебно за испитаниците со ДМТ2 и пДМ (графикон 71), поголем број на сегменти со лонгитудинална деформација <13% за испитаниците со пДМ, како и пониски вредности на GCS% на ендокардно ниво за цела кохорта (графикон 72).



Графикон 71. Графички приказ на позитивна корелација на ДК s'TDI со GLS% за цела кохорта поделена на испитаници со ДМТ2 и пДМ.

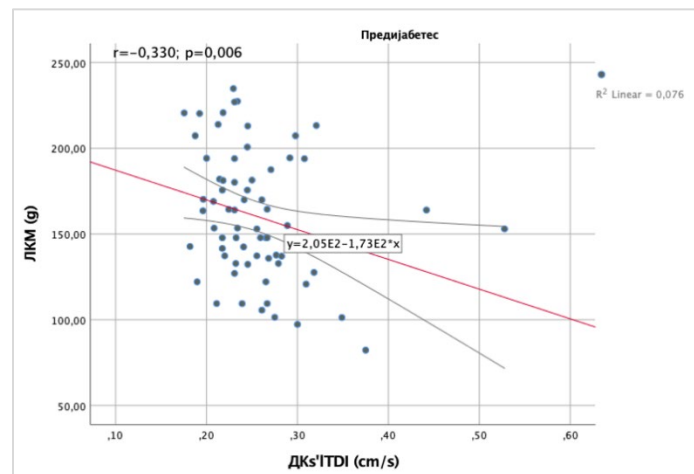


Графикон 72. Графички приказ на позитивна корелација на ДК s'TDI со GCS% на ниво на ендокард за цела кохорта поделена на испитаници со ДМТ2 и пДМ.

Редуцираната **врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер земена како просек од двата сиду и нормализирана за должината на десната комора (DKs'ITDI)**, беше значајно поврзана со (табела 30):

- повисоки вредности на крајно-дијастолен и крајно-систолен волумен за цела кохорта и само за испитаниците со пДМ, односно повисоки вредности на индексирани крајно-систолен волумен само кај испитаниците со пДМ;
- повисоки вредности на дебелината на задниот сид на левата комора само за испитаниците со пДМ;

– поголемата ЛК маса за цела кохорта и само за испитаниците со пДМ (графикон 73);



Графикон 73. Графички приказ на негативна корелација на ДК s'TDI нормализиран за должината на десната комора со ЛК маса за испитаниците со пДМ.

– пониска ЛП ејекциона фракција (ЛПЕФ%) за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2;

– редуцирани вредности на ткивната брзина на меѓукоморна преграда (e'sTDI) само за испитаниците со пДМ;

– парадоксално пониски вредности на ЛК притисок на полнење на ниво на страничен сид за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2, односно претставен како просек од двата сида само за испитаниците со ДМТ2;

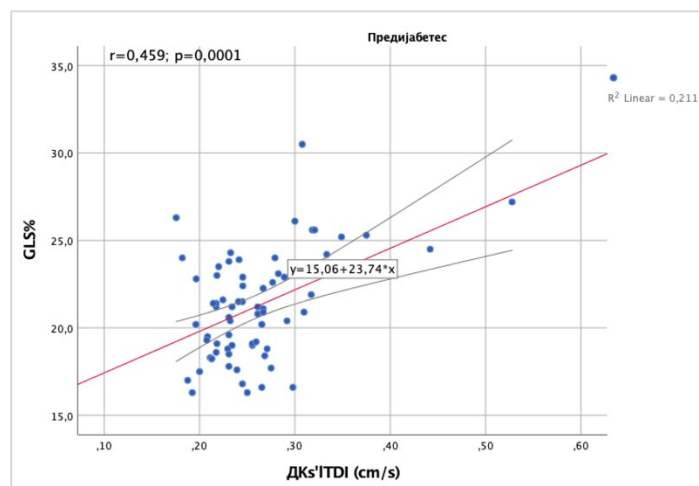
– почесто присуство на PACS% под долната средна вредност;

– пониска ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) само за испитаниците со пДМ;

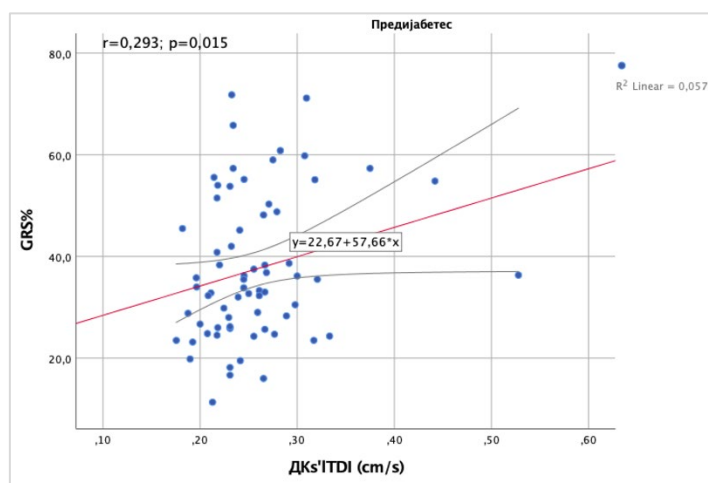
– повисок САД скор индекс само кај испитаниците со пДМ;

– пониски вредности на левокоморна GLS% за цела кохорта и посебно за испитаниците со ДМТ2 и пДМ (графикон 74);

– поголем број на сегменти со лонгитудинална деформација <13% за цела кохорта и само за испитаниците со пДМ, пониски вредности на GRS% само кај испитаниците со пДМ (графикон 75), и пониски вредности на GCS% на ендокардно ниво за цела кохорта.



Графикон 74. Графички приказ на позитивна корелација на ДК s'TDI нормализиран за должината на десната комора со GLS% за испитаниците со пДМ.



Графикон 75. Графички приказ на позитивна корелација на ДК s'TDI нормализиран за должината на десната комора со GRS% за испитаниците со пДМ.

Редуцирана *промена на фракционата ареа (FAC%)*, беше значајно поврзана со (табела 31):

Табела 31. Значајни корелации на FAC% и ДК GLS% со параметрите на ДД и систолна субклиничка дисфункција за целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Предиабетес n=68
FAC%			
ЛКЕДВ (ml)	r=-0,191; p=0,006	r=-0,194; p=0,024	-
ЛКЕСВ (ml)	r=-0,192; p=0,006	r=-0,188; p=0,029	-
МКП (mm)	r=-0,142; p=0,043	-	r=-0,316; p=0,009
3S (mm)	-	-	r=-0,295; p=0,015
ЛКМ (g)	r=-0,171; p=0,015	-	r=-0,324; p=0,007
LACI	r=0,250; p=0,0001	r=0,282; p=0,001	r=0,309; p=0,010

САД скор	r=-0,223; p=0,001		r=-0,403; p=0,001
GLS%	r=0,168; p=0,017	-	r=0,197; p=0,022
GRS%	-	r=0,159; p=0,066	-
GCSepi%	r=-0,230; p=0,001	r=-0,247; p=0,004	r=-0,212; p=0,014
ДК GLS%			
МКП (mm)	r=-0,146; p=0,041	-	-
3S (mm)	r=-0,139; p=0,052	-	-
RWT	r=-0,192; p=0,007	-	r=-0,172; p=0,049
ДД (PALS) (%)	r=-0,185; p=0,009	-	r=-0,274; p=0,027
ДДASE2025 (%)	r=-0,196; p=0,006	r=-0,301; p=0,0001	-
e'sTDI (cm/s)	r=0,277; p=0,0001	r=0,280; p=0,001	r=0,339; p=0,005
e'sTDI <7/≤ 6 (cm/s)	r=-0,272; p=0,0001	r=-0,313; p=0,0001	-
e'ITDI (cm/s)	r=0,195; p=0,006	r=0,271; p=0,002	-
e'ITDI <10/≤ 7 (cm/s)	r=-0,177; p=0,012	r=-0,280; p=0,001	-
e'avTDI (cm/s)	r=0,253; p=0,0001	r=0,304; p=0,0001	-
e'avTDI ≤ 6,5 (cm/s)	r=-0,253; p=0,0001	r=-0,298; p=0,001	-
E/e's	r=-0,150; p=0,035	-	r=-0,273; p=0,026
PALS%	r=0,257; p=0,0001	r=0,269; p=0,002	r=0,263 p=0,033
PALS%д.н.	r=-0,170; p=0,016	-	-
PALS < 23%	r=-0,176; p=0,013	-	r=-0,238; p=0,055
LASIs	r=-0,256; p=0,0001	r=-0,237; p=0,007	r=-0,325; p=0,008
LASIs >0,26	r=-0,203; p=0,004	-	r=-0,357; p=0,003
LASIav	r=-0,237; p=0,001	r=-0,233; p=0,008	r=-0,261; p=0,034
LASIav >0,26	r=-0,260; p=0,0001	r=-0,209; p=0,017	r=-0,375; p=0,002
LACI	-	-	r=-0,350; p=0,004
ЛК s'TDI (cm/s)	-	-	r=0,202; p=0,020
LS<13%	r=-0,148; p=0,039	-	r=-0,182; p=0,037

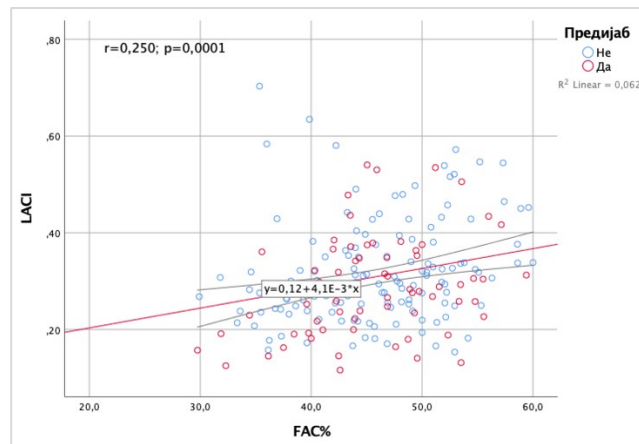
FAC= промена на фракциона ареа на ДК; ДК GLS%=глобална лонгитудинална деформација на слободниот сид на ДК; ЛКЕДВ=левокоморен крајно-дијастолен волумен; ЛКЕСВ=левокоморен крајно-систолен волумен; МКП=дебелина на меѓукоморна преграда во дијастола; 3S=дебелина на заден сид во дијастола; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКМ=левокоморна маса; ДД=дијастола дисфункција; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид, av-како просек од двата сида; E/e'=мерка на притисок на ЛК полнење; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PALS д.н.= под долна нормална вредност; LASI=left atrial stiffness index -однос на E/e' на ниво на меѓукоморна преграда и PALS како одраз на индекс на крутост, s=на ниво на септален сид, avg=земено како просек од двата сида; LACI= left atrioventricular coupling index; САД=сидни абнормални движења; ЛКs'TDI=врвна ткивна брзина на ниво на митрален прстен во систола со Ткивен Доплер земена како просек од двата сида; GLS%=глобална ЛК лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална ЛК сегментна деформација;GRS%=глобална ЛК радијална деформација; GCS%=глобална ЛК циркуферентна ЛК деформација.

– повисоки вредности на крајно-дијастолен и крајно-систолен волумен за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;

– поголема дебелина на меѓукоморната преграда за цела кохорта и испитаниците со пДМ, односно на задниот сид на левата комора само за испитаниците со пДМ;

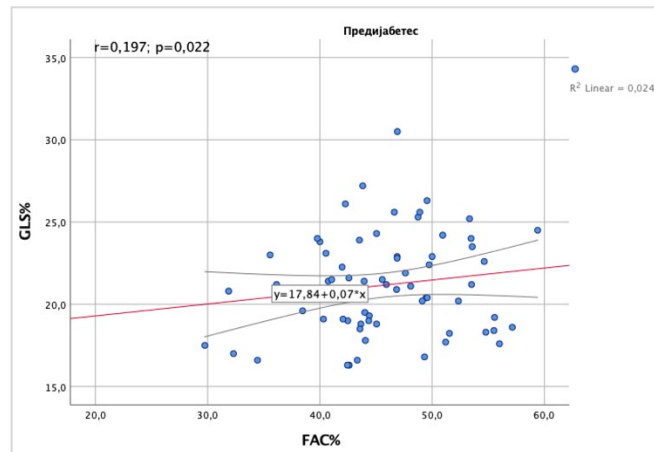
– поголемата ЛК маса за цела кохорта и само за испитаниците со пДМ;

- парадоксално пониски вредности на LACI за цела кохорта (графикон 76) и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;



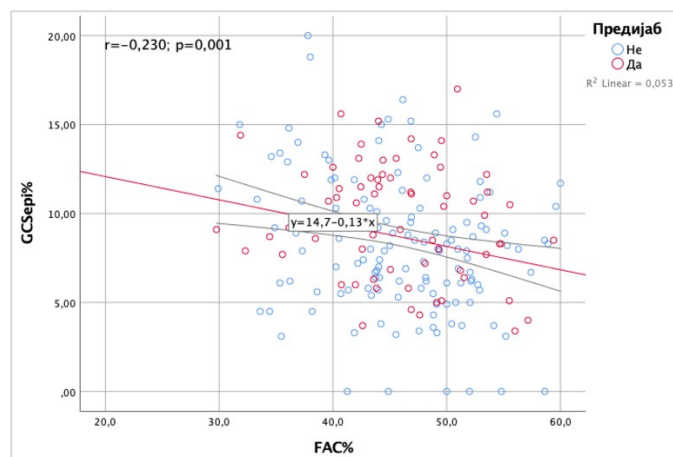
Графикон 76. Графички приказ на позитивна корелација на FAC% со LACI за цела кохорта за цела кохорта поделена на испитаници со ДМТ2 и пДМ.

- поголем САД скор индекс за цела кохорта и испитаниците со пДМ;
- пониски вредности на GLS% за цела кохорта и за испитаниците со пДМ (графикон 77);



Графикон 77. Графички приказ на позитивна корелација на FAC% со GLS% само за испитаниците со пДМ.

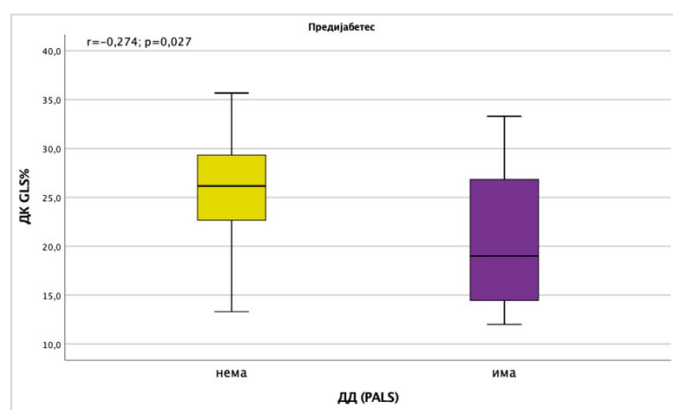
- пониски вредности на GRS% само за испитаниците со ДМТ2;
- парадоксално повисоки вредности на GCSePi% за цела кохорта (графикон 78) и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ.



Графикон 78. Графички приказ на парадоксална негативна корелација на FAC% со GCS% мерена на епикардно ниво за цела кохорта за цела кохорта поделена на испитаници со ДМТ2 и пДМ.

Редуцирана *глобална лонгитудинална деформација на слободниот сид на десната комора (ДК GLS%)*, беше значајно поврзана со (табела 31):

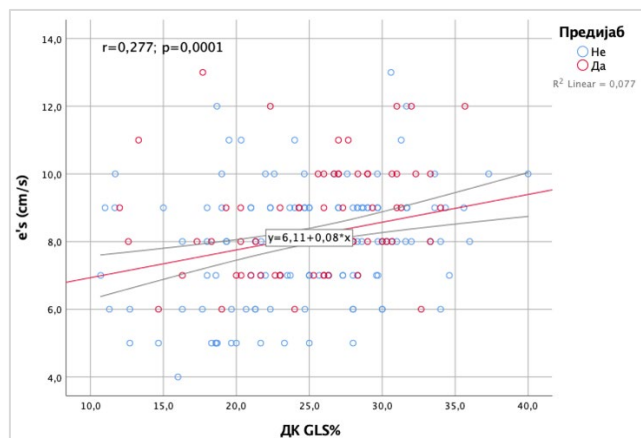
- поголема дебелина на меѓукоморната преграда и задниот сид на левата комора за цела кохорта;
- поголема релативната сидна дебелина за цела кохорта и испитаниците со пДМ;
- почесто присуство на ДД дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 год. за цела кохорта и испитаниците со пДМ (графикон 79);



Графикон 79. Графички приказ на негативна корелација на ДК GLS% со присуство на ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 год. за испитаниците со пДМ.

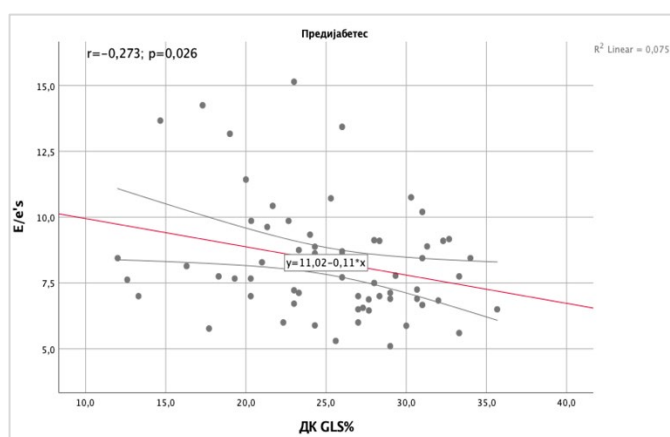
- почесто присуство на ДД дефинирана според критериумите на ASE од 2025 год за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2;
- редуцирани вредности на ткивната брзина на меѓукоморна преграда (e'sTDI) за цела кохорта (графикон 80) и испитаниците со ДМТ2, односно почесто

присуство на нејзини пониски вредности ($<7/\leq 6$) за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;



Графикон 80. Графички приказ на позитивна корелација на ДК GLS% со врвна ткивна брзина во рана дијастола (e'sTDI) за цела кохорта поделена на присуство/отсуство пДМ.

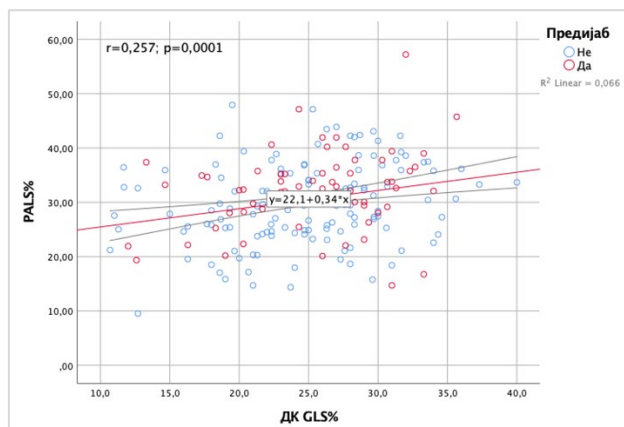
- редуцирани вредности на ткивната брзина на страничниот сид (e'lTDI) за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2, односно почесто присуство на нејзини пониски вредности ($<10/\leq 7$) за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;
- редуцирани вредности на ткивната брзина земена како просек од двата сида (e'avTDI) за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2, односно почесто присуство на нејзини пониски вредности ($\leq 6,5$) за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;



Графикон 81. Графички приказ на негативна корелација на ДК GLS% со E/e's за испитаниците со пДМ.

- повисоки вредности на ЛК притисок на полнење на ниво на меѓукоморна преграда (E/e's) за цела кохорта и испитаниците со пДМ (графикон 81);

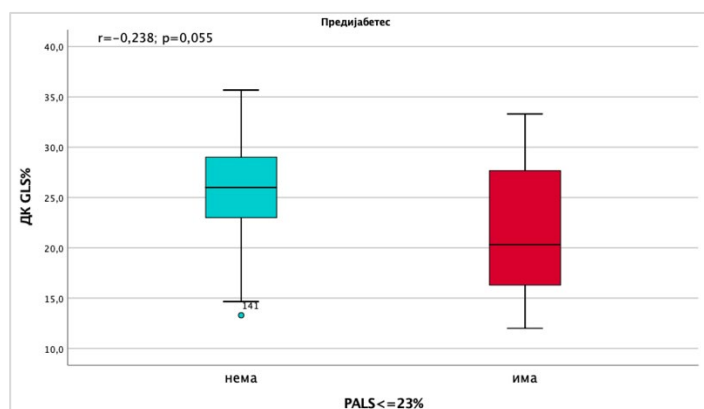
— пониски вредности на PALS% за цела кохорта (графикон 82) и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;



Графикон 82. Графички приказ на позитивна корелација на ДК GLS% со PALS за цела кохорта за цела кохорта поделена на испитаници со ДМТ2 и пДМ.

— почесто присуство на PALS% под долната нормална вредност за цела кохорта, односно почесто присуство на PALS < 23% за цела кохорта и за испитаниците со пДМ (графикон 83);

—

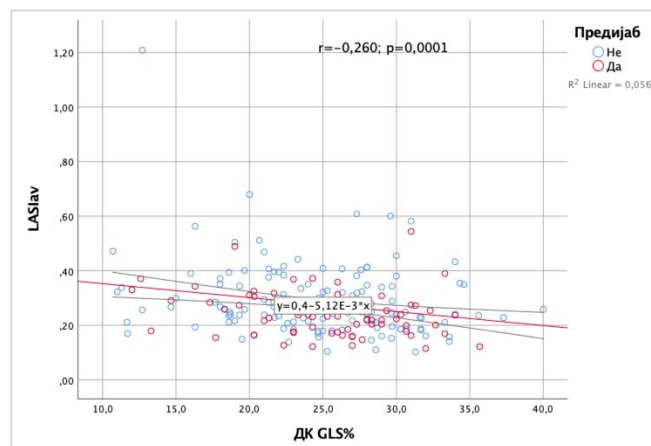


Графикон 83. Графички приказ на негативна корелација на ДК GLS% со честота на присуство на PALS < 23% кај испитаниците со пДМ.

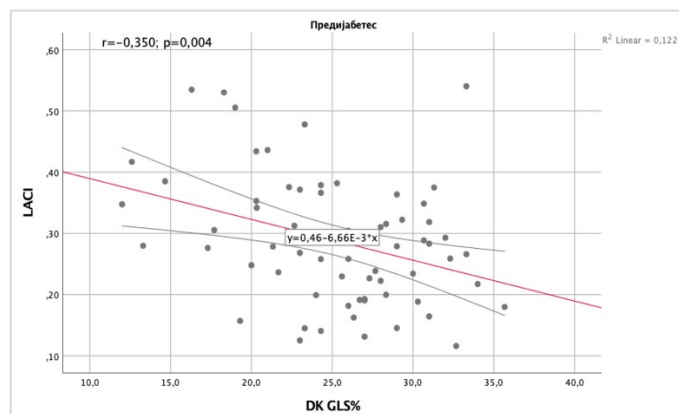
— повисоки вредности на LASIs% мерен на ниво на меѓукоморна преграда и земен како просек за обата сида за цела кохорта (графикон 84) и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;

— почесто присуство на LASIs% > 0.26 за цела кохорта и за испитаниците со пДМ и почесто присуство на LASIav% > 0.26 за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;

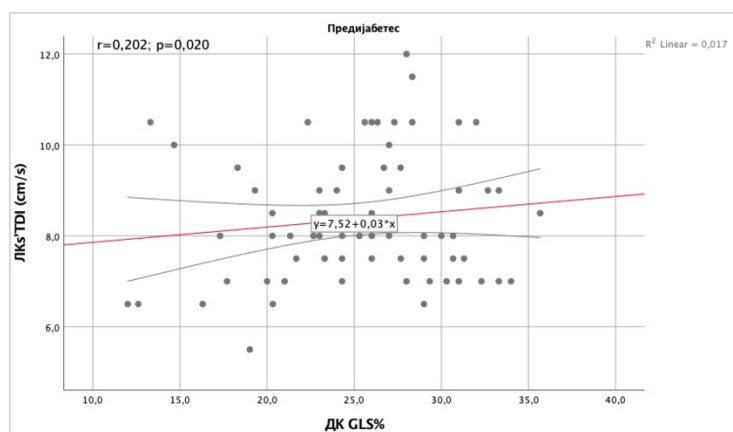
– повисоки вредности на LACI кај испитаниците со пДМ (графикон 85);



Графикон 84. Графички приказ на негативна корелација на ДК GLS% со вредноста на LASIav кај испитаниците со пДМ.



Графикон 85. Графички приказ на негативна корелација на ДК GLS% со вредноста на LACI кај испитаниците со пДМ.



Графикон 86. Графички приказ на позитивна корелација на ДК GLS% со вредноста на ДКs'TDI кај испитаниците со пДМ.

– пониски вредности на ЛКs'TDI земен како просек кај испитаниците со пДМ (графикон 86);

– поголем број на сегменти со лонгитудинална деформација од <13% за цела кохорта и за испитаниците со пДМ.

Зголемена брзина на *трикуспидна регургитација (ТР)*, беше значајно поврзана со (табела 32):

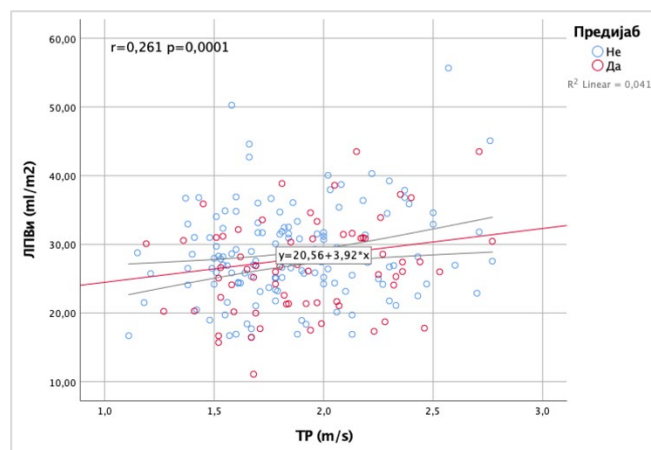
Табела 32. Значајни корелации на ТР и ПАПс со параметрите на ДД и систолна субклиничка дисфункција за целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Параметар	Вкупна кохорта n=203	Дијабетес n=135	Преддијабетес n=68
ТР (m/s)			
ЛКЕСВ (ml)	r=-0,192; p=0,006	r=-0,188; p=0,029	-
ЛКМиХип. %	r=0,199; p=0,005	r=0,202; p=0,019	
ЛКМh ^{2,7} (g/m ^{2,7})	r=0,200; p=0,004	r=0,235; p=0,006	-
ЛКМh ^{2,7} Хип. %	r=0,232; p=0,001	r=0,249; p=0,004	-
ДДАSE2016	r=0,246; p=0,001	r=0,284; p=0,001	-
ЛПВи (ml/m ²)	r=0,202 p=0,004	r=0,196; p=0,023	r=0,259; p=0,033
ЛПВидил%	r=0,161; p=0,022	-	-
ЛПВh (ml/m)	r=0,213 p=0,002	r=0,227; p=0,008	-
ЛПВh ² (ml/m ²)	r=0,277; p=0,0001	r=0,286; p=0,001	r=0,291; p=0,016
e'sTDI (cm/s)	r=-0,163; p=0,021	r=-0,223; p=0,010	-
e'avTDI (cm/s)	-	r=-0,182; p=0,036	-
e'avTDI ≤ 6,5 (cm/s)	r=0,139; p=0,048	r=0,195; p=0,024	-
E/e's	r=0,201; p=0,004	r=0,201; p=0,004	-
E/e'l	r=0,133; p=0,058	r=0,207; p=0,016	-
E/e'av	r=0,183; p=0,009	r=0,228; p=0,001	-
LASIs	r=0,165; p=0,020	r=0,251; p=0,004	-
LASIs>0,26	r=0,164; p=0,021	r=0,247; p=0,004	-
LASlav	r=0,141; p=0,047	r=0,235; p=0,007	-
LACI	r=0,187; p=0,008	r=0,258; p=0,003	-
LACI>0,26	r=0,172; p=0,014	r=0,189; p=0,028	-
ЛК s'TDI (cm/s)	r=-0,205 p=0,003	r=-0,205; p=0,018	-
LS<5%	r=0,143; p=0,043	r=0,143; p=0,043	-
GCSmid%	-	r=-0,175; p=0,044	-
ПАПс (mmHg)			
ЛКМиХип. %	r=0,185; p=0,009	-	r=0,244; p=0,045
ЛКМh ^{2,7} (g/m ^{2,7})	r=0,178; p=0,011	r=0,201; p=0,020	-
ЛКМh ^{2,7} Хип. %	r=0,212; p=0,003	r=0,222; p=0,010	r=0,257; p=0,034
ДДАSE2016	r=0,306; p=0,0001	r=0,322; p=0,0001	r=0,297; p=0,014
ЛПВи (ml/m ²)	r=0,261 p=0,0001	r=0,251; p=0,003	r=0,324; p=0,007
ЛПВидил%	r=0,175; p=0,012	-	r=0,257; p=0,035
ЛПВh (ml/m)	r=0,267 p=0,0001	r=0,274; p=0,001	r=0,301; p=0,013
ЛПВhдил%	r=0,146 p=0,038	-	r=0,254; p=0,036
ЛПВh ² (ml/m ²)	r=0,326; p=0,0001	r=0,333; p=0,0001	r=0,346; p=0,004

ЛПВh2дил%	r=0,143; p=0,043	-	-
PACS%	r=-0,165; p=0,019	r=-0,196; p=0,023	-
PACS%д.н.	r=0,134; p=0,058	r=0,173; p=0,046	-
e'sTDI (cm/s)	r=-0,158; p=0,025	r=-0,201; p=0,020	-
e'avTDI (cm/s)	-	r=0,173; p=0,045	-
e'avTDI ≤ 6,5 (cm/s)	r=0,186; p=0,008	r=0,226; p=0,009	-
E/e's	r=0,192; p=0,006	r=0,286; p=0,001	-
E/e'l	-	r=0,239; p=0,005	-
E/e'av	r=0,176; p=0,012	r=0,308; p=0,0001	-
LASIs	r=0,165; p=0,020	r=0,274; p=0,002	-
LASIs >0,26	r=0,148; p=0,036	r=0,222; p=0,011	-
LASlav	r=0,139; p=0,050	r=0,272; p=0,002	-
LACI	r=0,180; p=0,010	r=0,260; p=0,002	-
LACI>0,26	r=0,182; p=0,010	r=0,201; p=0,020	-

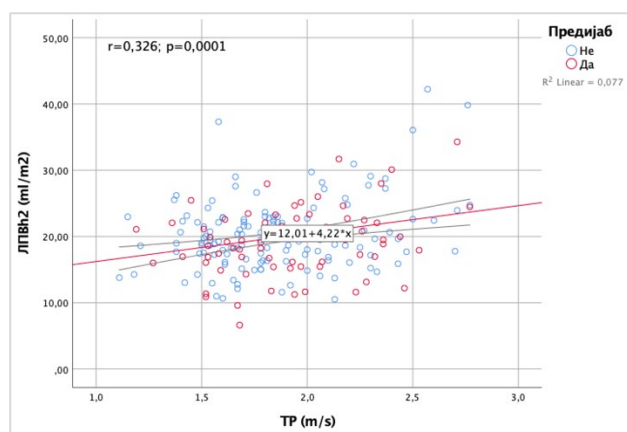
ТР=трикуспидна регургитација; ПАПс=пулмонален притисок во систола; ЛКЕСВ=левокоморен крајно-систолен волумен; ЛКМ=левокоморна маса, и=индексиран за површина на телото, h=телесна висина, h2,7=телесна висина крената на 2,7; ЛПВ=левопреткоморен волумен, и=индексиран за површина на телото, h=телесна висина, h2=телесна висина крената на квадрат; ДД=дијастолна дисфункција; e'TDI= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер- s-на ниво на септален сид, av-како просек од двата сида; E/e'=мерка на притисок на ЛК полнење, s-на ниво на септален сид, l-на ниво на латерален сид, av-како просек од двата сида; PALS= врвна преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар; PACS=лонгитудинална деформација на ЛП во фаза на контракција; LASI=left atrial stiffness index, s=на ниво на септален сид, av=земено како просек од двата сида; LACI= left atrioventricular coupling index; LKs'TDI=врвна ткивна брзина на ниво на митрален прстен во систола со Ткивен Доплер земена како просек од двата сида; LS=лонгитудинална ЛК сегментна деформација; GRS%=глобална ЛК радијална деформација; GCSmid%=глобална ЛК циркумферентна ЛК деформација на ниво на миокард..

- повисоки вредности на крајно-систолен волумен за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;
- присутна хипертрофија на ЛК маса врз основа на индексирана за површината на телото за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;
- поголема ЛК маса индексирана со телесната висина крената на 2,7, како и присутна хипертрофија на ЛК врз основа на индексирана за телесна висина крената на 2,7 за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;
- почесто присутна ДД дефинирана согласно ASE од 2016 год. за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2;
- повисок ЛП волумен индексиран со површината на телото (ЛПВи) за цела кохорта (графикон 87) и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ, односно почесто присутна дилатација врз основа на ЛПВи само за цела кохорта;



Графикон 87. Графички приказ на позитивна корелација на ТР со вредноста на ЛПВи за цела кохорта поделена на присуство/отсуство пДМ.

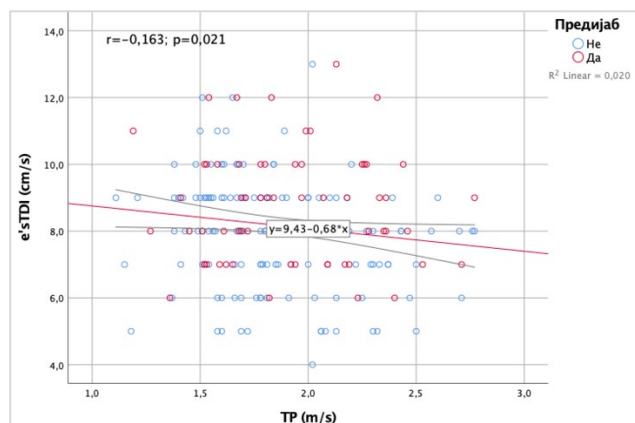
— повисок ЛП волумен индексирани со телесна висина (ЛПВh) за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2, односно ЛП волумен индексирани со телесна висина крената на квадрат (ЛПВh2) за цела кохорта (графикон 88) и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;



Графикон 88. Графички приказ на позитивна корелација на ТР со вредноста на ЛПВh2 за цела кохорта поделена на присуство/отсуство пДМ.

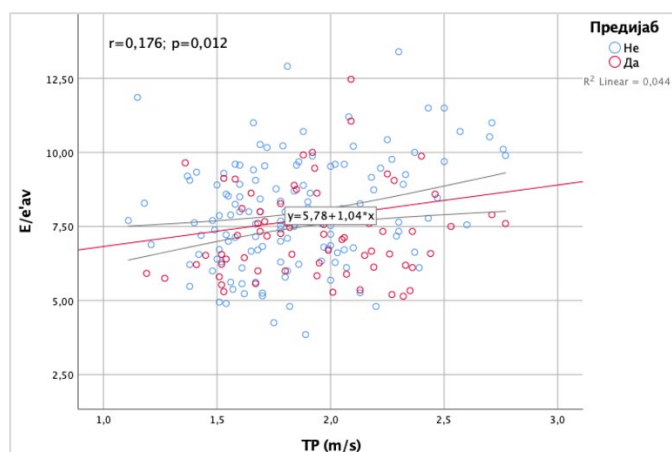
— редуцирани вредности на ткивната брзина на ниво на меѓукоморна преграда (e'sTDI) за цела кохорта (графикон 89) и само за испитаниците со ДМТ2;

— редуцирани вредности на ткивната брзина земена како просек од двата сида (e'avTDI) само за испитаниците со ДМТ2, односно почесто присуство на нејзини пониски вредности ($\leq 6,5$) за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;



Графикон 89. Графички приказ на негативна корелација на TP со вредноста на e'sTDI за цела кохорта поделена на присуство/отсуство пДМ.

— повисоки вредности на ЛК притисок на полнење на ниво на меѓукоморната преграда (E/e's), на страничниот сид (E/e'l) и даден како просек од обата сида (E/e'av) за цела кохорта (графикон 90) и за испитаниците со ДМТ2;



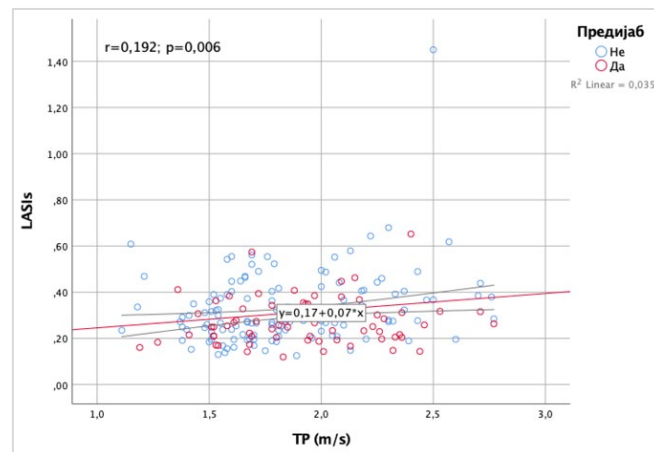
Графикон 90. Графички приказ на позитивна корелација на TP со вредноста на E/e'av дадена како просек од двата сида за цела кохорта поделена на присуство/отсуство пДМ.

— повисоки вредности на LASI на ниво на меѓукоморна преграда (графикон 91) и даден како просек од обата сида, како и почесто присуство на LASI >0,26 на ниво на меѓукоморна преграда за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;

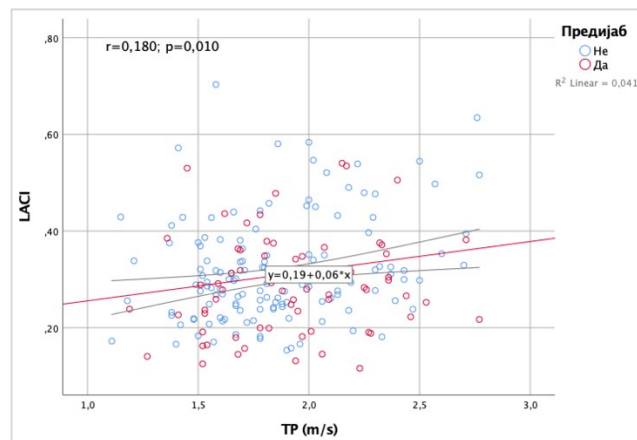
— повисоки вредности на LACI (графикон 92), како и почесто присуство на LACI >0,26 за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;

— пониска врвна ткивна брзина на митралниот прстен определена со ТДИ во систола и дадена како просек од двата сида (s'TDI) за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;

- поголем број на сегменти со лонгитудинална деформација од < 5% за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;
- пониски вредности на GCS% измерен на миокардно ниво само за испитаниците со ДМТ2.



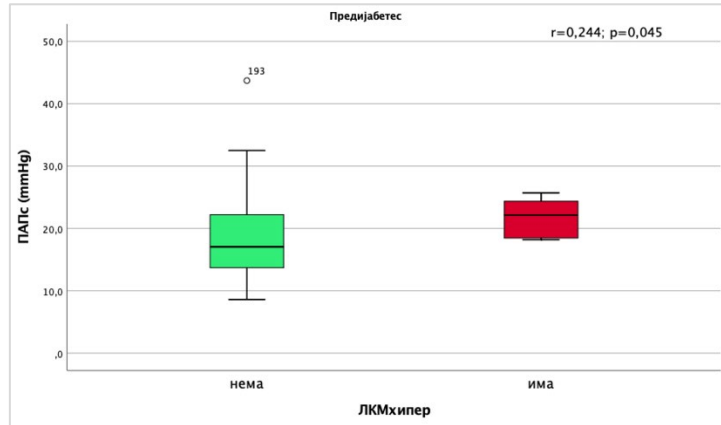
Графикон 91. Графички приказ на позитивна корелација на TP со вредноста на LASIs мерена на меѓукоморна преграда за цела кохорта поделена на присуство/отсуство пДМ.



Графикон 92. Графички приказ на позитивна корелација на TP со вредноста на LACI за цела кохорта поделена на присуство/отсуство пДМ.

Повисоката вредност на **пулмоналниот притисок во систола** (ПАПс) беше значајно поврзана со (табела 32):

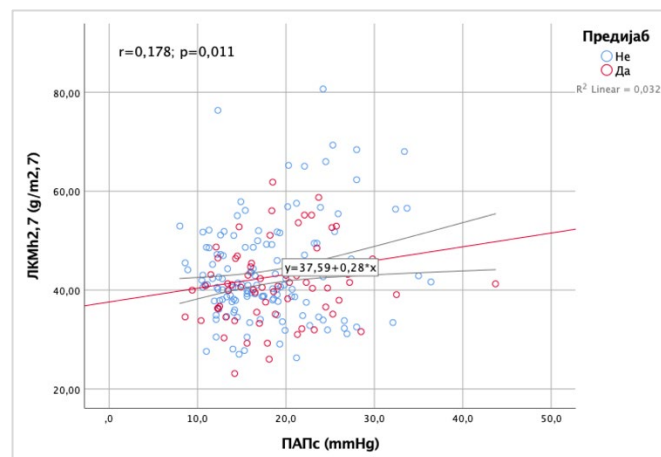
- присутна хипертрофија на ЛК маса врз основа на индексирана за површината на телото за цела кохорта и само за испитаниците со пДМ (графикон 93);



Графикон 93. Графички приказ на позитивна корелација на ПАП со честотата на присуство на ЛК хипертрофија дефинирана со зголемена ЛК маса индексирана за површината на телото кај испитаниците со пДМ.

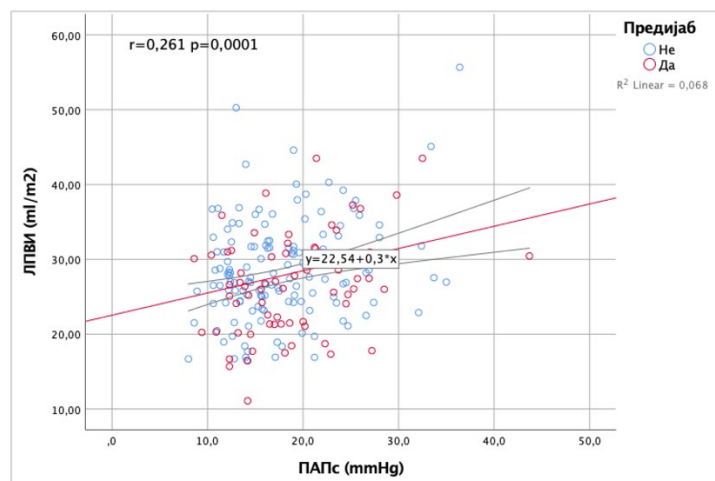
– поголема ЛК маса индексирана со телесната висина крената на 2,7 за цела кохорта (графикон 94) и само за испитаниците со ДМТ2, како и присутна хипертрофија на ЛК врз основа на индексирана за телесна висина крената на 2,7 за целата кохорта и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;

– почесто присутна ДД дефинирана согласно ASE од 2016 год. за цела кохорта и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;



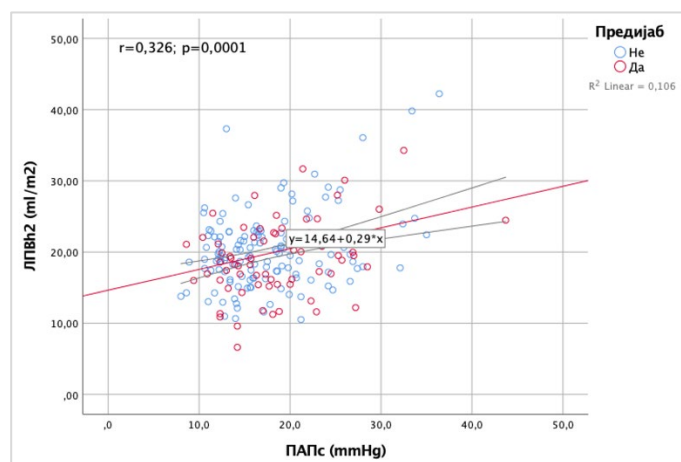
Графикон 94. Графички приказ на позитивна корелација на ПАПс со ЛК маса индексирана со телесната висина крената на 2,7 за цела кохорта поделена на присуство/отсуство пДМ.

– повисок ЛП волумен индексиран со површината на телото (ЛПВи) за цела кохорта (графикон 95) и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ, односно почесто присутна дилатација врз основа на ЛПВи за цела кохорта и испитаниците со пДМ;



Графикон 95. Графички приказ на позитивна корелација на ПАПс со ЛПВ индексан за површината на телото за цела кохорта поделена на присуство/отсуство на пДМ.

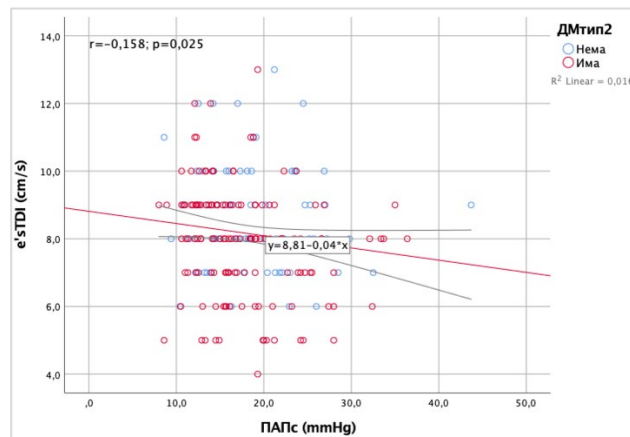
- повисок ЛП волумен индексан со телесна висина (ЛПВh) и телесна висина крената на квадрат (ЛПВh2) за цела кохорта (графикон 96) и за испитаниците со ДМТ2 и пДМ;
- дилатација ЛПВh за цела кохорта и за испитаниците со пДМ, односно дилатација на ЛПВh2 за цела кохорта;
- пониски вредности на PACS и почесто присуство на PACS под долната нормална вредност за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2;



Графикон 96. Графички приказ на позитивна корелација на ПАПс со ЛПВ индексан за висина на телото крената на квадрат за цела кохорта поделена на присуство/отсуство на пДМ.

- редуцирани вредности на ткивната брзина на ниво на меѓукоморна преграда (e'sTDI) за цела кохорта (графикон 97) и само за испитаниците со ДМТ2, редуцирани вредности на ткивната брзина дадена како просек од двата зида

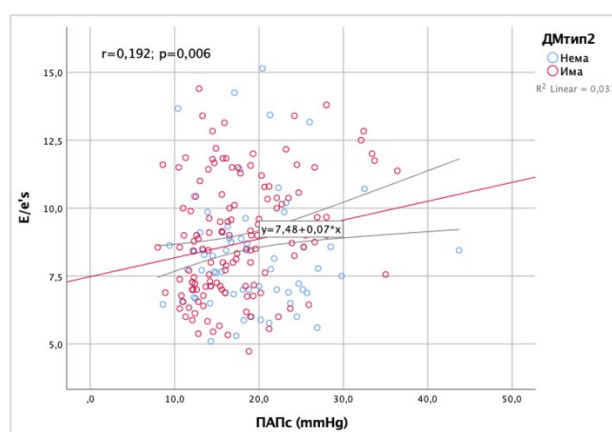
($e'_{av}TDI$) само за испитаниците со ДМТ2 и почесто присуство на негови редуцирани вредности за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;



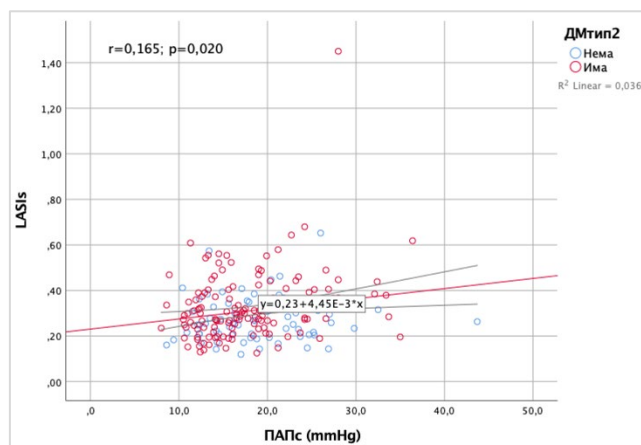
Графикон 97. Графички приказ на негативна корелација на ПАПс со врвната ткивна брзина мерена на ниво на меѓукоморна преграда ($e'sTDI$) за цела кохорта поделена на присуство/отсуство на ДМТ2.

– повисоки вредности на ЛК притисок на полнење на ниво на меѓукоморната преграда ($E/e's$) за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2 (графикон 98), на страничниот сид ($E/e'l$) само за испитаниците со ДМТ2 и даден како просек од обата сида (E/e'_{av}) за цела кохорта и испитаниците со ДМТ2;

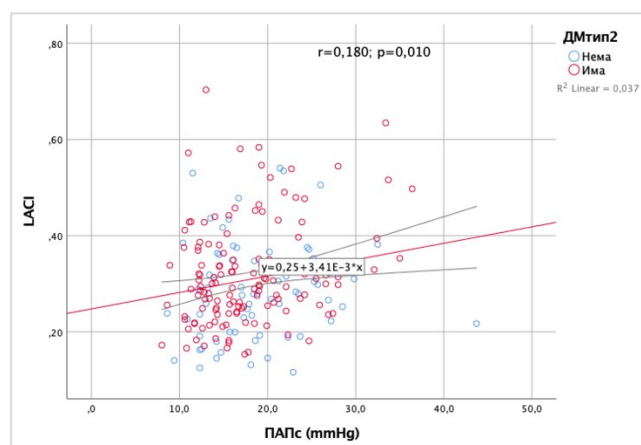
– повисоки вредности на LASI мерен на ниво на меѓукоморна преграда (графикон 99), почесто присуство на вредности $>0,26$ и повисоки вредности на LASI даден како просек за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2;



Графикон 98. Графички приказ на позитивна корелација на ПАПс со $E/e's$ мерен на ниво на меѓукоморна преграда за цела кохорта поделена на присуство/отсуство на ДМТ2.



Графикон 99. Графички приказ на позитивна корелација на ПАПс со LASI мерен на ниво на меѓукоморна преграда за цела кохорта поделена на присуство/отсуство на ДМТ2.



Графикон 100. Графички приказ на позитивна корелација на ПАПс со LACI мерен на ниво на меѓукоморна преграда за цела кохорта поделена на присуство/отсуство на ДМТ2.

– повисоки вредности на LACI (графикон 100) и почесто присуство на вредности $>0,26$ за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2.

6.9. Значајни предиктивни фактори на појава на дијастолна дисфункција и сензитивноста и специфичноста на факторите утврдени ехокардиографски

Кога сакавме да ја определиме улогата на клиничките, лабораториските и ехокардиографските параметри за постоење на ДД за цела кохорта и посебно за испитаниците со ДМТ2 и пДМ, направивме бинарна логистичка регресиона анализа во која како зависна варијабла ја внесовме ДД дефинирана согласно трите употребени во оваа студија дефиниции, а како независни ги внесовме параметрите кои покажаа значајна или гранично значајна корелација со неа.

6.9.1. Дијастолна дисфункција дефинирана согласно ASE од 2016 година

Согласно дефиницијата на ASE од 2016 година, ДД покажа статистички значајни корелации за цела кохорта и/или за испитаниците со ДМТ2, односно пДМ со некои или сите наведени параметри: возраст, ИТМ, обем на колк, дебелина на МКП и 3S, ЛК маса и нејзина индексирана вредност за BSA, за телесната висина крената на 2,7 и присуството на хипертрофија согласно овие параметри, ЛПЕФ%, големина на PALS% и присутна вредност под долната нормална како и присуство на PALS < 18% и <23%, PACS% и присутна вредност под долната нормална, LASIs, LASIav, LACI и LACI >0,26, САД скор индекс, LS<5%, GCSend, GCSmid, GCSepti, LKs'TDI, TP и ПАПс.

Напомена!

Во логистичката анализа било за цела кохорта или посебно за испитаниците со ДМТ2 и/или пДМ не беа внесувани параметрите кои ја сочинуваат дефиницијата со цел да се идентификуваат ДОПОЛНИТЕЛНИ параметри за определување на дисфункцијата!!!

Резултатите го покажаа следново (табела 33):

Табела 33. Резултат од бинарна постепена логистичка регресиона анализа на ДД дефинирана според ASE 2016 како зависна варијабла и следените параметри за цела кохорта.

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	95%CI for Exp (B)		
						Exp (B)	Lower	Upper
Возраст (год)	0,167	0,069	5,848	1	0,016	1,182	1,032	1,354
LASIav	6,840	2,818	5,890	1	0,015	9,35X10 ²	3,73X10	2,34X10 ⁵
LACI	5,472	2,855	3,673	1	0,055	2,38X10 ²	8,83X10 ⁻¹	6,41X10 ⁴
ПАПс (mmHg)	0,145	0,050	8,419	1	0,004	1,156	1,048	1,275

LASIav=однос на Е/е'земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост; LACI=left atrioventricular coupling index; ПАПс =систолен пулмонален артериски притисок

– со секоја година на зголемување на возраста ризикот се зголемува за 1,2 пати (или за околу 20%) (OR=1,182; 95%CI 1.032-1,354, p=0,016),

– зголемување за една единица на LASI претставен како просек од обата сида значајно го зголемува ризикот за 9,35X10² пати* (OR=9,35X10²; 95%CI 3,730X10-2,34X10⁵, p=0,015).

– зголемување за една единица на LACI претставен како просек од обата сида го зголемува ризикот дури за 2,38X10² пати* (OR=2,38X10²; 95%CI 8,83X10⁻¹-6,41X10⁴, p=0,055). Постои гранична статистичка значајност за овој параметар, што

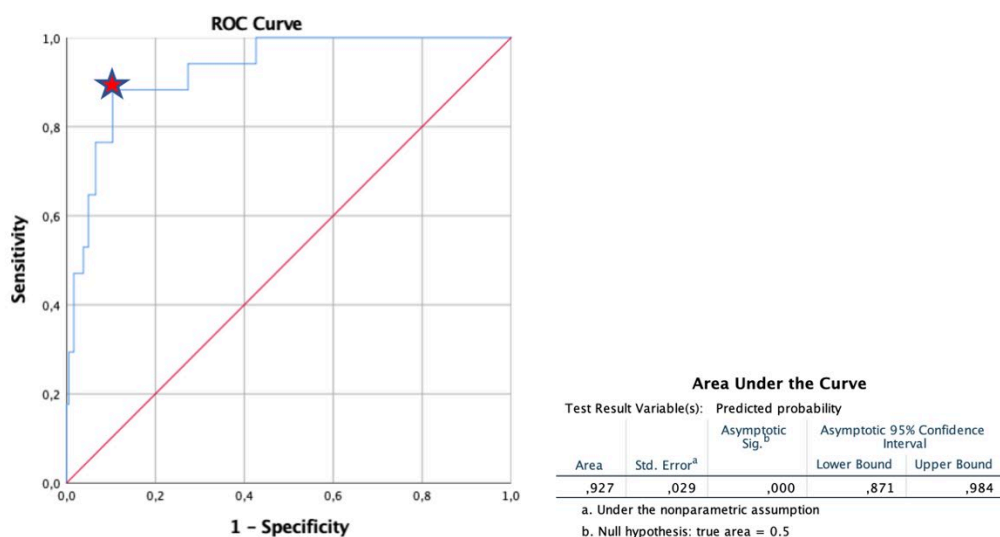
значи дека постои тренд кон независна вредност и евентуално отсуство на линеарна поврзаност;

– за секоја единица mmHg пораст на ПАПс ризикот се зголемува за 1,15 пати (или за околу 15%)(OR=1,156; 95%CI 1,048-1,275, p=0,004).

**Високите вредности на експоненцијалните коефициенти на LASI и LACI со екстремно високи коефициенти на веројатност и многу широки интервали на доверба, укажуваат на статистичка нестабилност, односно нелинеарна поврзаност со ДД, веројатно поради ограничена големина на примерокот или колинеарност меѓу ехокардиографски индекси (силна поврзаност на LASI и/или LACI со други предиктори). Натаму, од статистичка гледна точка, вредностите за LASI и LACI се типично мали децимали (почесто <1) така што кога ќе се внесат во логистичкиот модел дури и мали промени доведуваат до големи експоненцијални коефициенти. Дополнително, кога примерокот на испитаници не е многу голем, ова може да ја зголеми стандардната грешка и да го прошири интервалот на доверливост и покрај статистичката сигнификантност на резултатот. Како и да е, постоењето на сигнификантност на резултатот потврдува дека LASI и/или LACI остануваат моќни независни предиктори за ДД.*

Од практична гледна точка, ризикот не мора да се интерпретира буквално како квантитативна мерка на ризик, туку да се потенцира дека е тоа силна квалитативна поврзаност и дека порастот на LASI и/или LACI значајно ја зголемува веројатноста за ДД кај испитаниците.

Со цел да ја утврдиме сензитивноста и специфичноста на моделот, конструиравме ROC крива (графикон 101), при што ареата (површината) под кривата беше 0,927 (95%CI 0,871-0,984) со статистичка значајност од $p=0,0001$, што значи дека моделот има способност во 92% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година. Оптималната сензитивност и специфичност на моделот да идентификува ДД беше висока од 92% и 90%, последователно.



Графикон 101. ROC крива на предиктивната моќ на моделот за појава на ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година за цела кохорта.

Заклучок:

Значајни предиктори за ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година се издвоија: возраста, *LASlav* (најсилен) и ПАПс, додека *LACI* имаше гранично значајна предиктивна способност. Моделот покажа извонредна дискриминаторна способност ($AUC\ 0,927$). Клинички гледано, ДД кај испитаниците со ДМТ2/пДМ е значајно поврзана со нарушена ЛП деформација (*LASI*), повисок ПАПс и повисоката возраст имплицирајќи дека кон ДД придонесуваат механички и хемодинамски нарушувања.

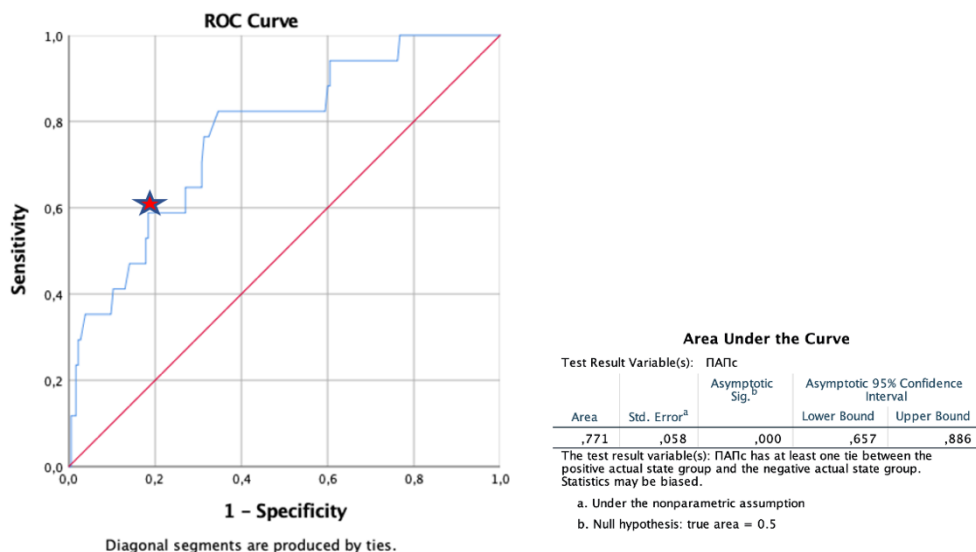
Сакавме да провериме кои би биле независни предиктори за ДД согласно истата дефиниција, но само кај испитаниците со пДМ (табела 34). Резултатите покажаа дека ризикот од појава на ДД само за испитаниците со пДМ се зголемува за 1,2 пати доколку дојде до зголемување на ПАПс (околу 20% за секоја единица mmHg)($OR=1,204$; 95%CI 1,018-1,424, $p=0,030$).

Конструиравме ROC крива (графикон 102), при што ареата под кривата беше 0,771 (95%CI 0,657-0,886) со статистичка значајност од $p=0,0001$, што значи дека ПАПс има способност во 77% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година кај испитаниците со пДМ. Оптималната сензитивност и специфичност на ПАПс да идентификува ДД беше 60% и 82%, последователно.

Табела 34. Резултат од бинарна постепена логистичка регресиона анализа на ДД дефинирана според ASE 2016 како зависна варијабла и следените параметри само за испитаниците со пДМ.

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	95%CI for Exp (B)		
						Exp (B)	Lower	Upper
ПАПс (mmHg)	0,185	0,086	4,682	1	0,030	1,204	1,018	1,424

ПАПс=пулмонален артериски систолен притисок.



Графикон 102. ROC крива на предиктивната моќ на моделот за појава на ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година само за испитаниците со пДМ.

Врз основа на конструираната крива утврдивме дека кај испитаниците со пДМ, ПАПс од $\geq 18,5$ mmHg (cut-off) е најдобра гранична вредност да ги идентификува оние со рана ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година.

Заклучок:

Во клинички контекст ова укажува дека раните пулмонални хемодинамски промени може да бидат детектирани при постоење на преДМТ2, дури и пред да се појави манифестен ДМТ2.

Анализата само кај испитаниците со ДМТ2 го покажа следново (табела 35):

- со секоја година зголемување на возраста ризикот се зголемува за 1,3 пати (или за околу 30%) (OR=1,348; 95%CI 1.058-1,719, p=0,016),
- со секоја единица процент намалување на ЛПЕФ% ризикот се зголемува за 0,8 пати (OR=0,791; 95%CI 0,668-0,937, p=0,007),

– со секоја единица процент намалување на GCS% (влошување) мерен на ниво на епикард ризикот се зголемува за 0,6 пати (OR=0,641; 95%CI 0,453-0,908, p=0,012),

– со зголемување за една единица на LASI претставен како просек од обата сида значајно се зголемува ризикот за $1,98 \times 10^6$ пати (OR= $1,98 \times 10^6$; 95%CI $1,58 \times 10^2$ - $2,48 \times 10^{10}$, p=0,003). За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот.

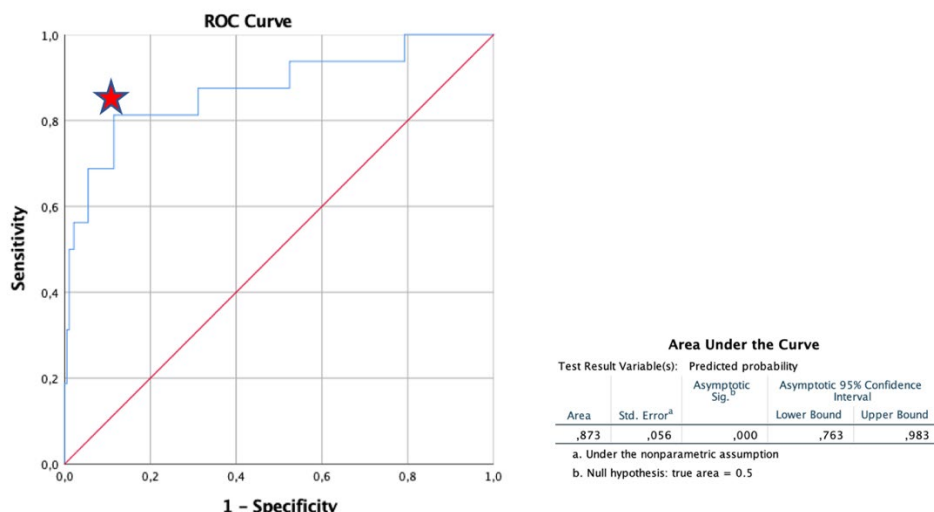
Табела 35. Резултат од бинарна постепена логистичка регресиона анализа на ДД дефинирана според ASE 2016 како зависна варијабла и следените параметри само за испитаниците со ДМТ2.

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95%CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
Возраст (год)	0,299	0,124	5,832	1	0,016	1,348	1,058	1,719
ЛПЕФ%	-0,234	0,086	7,341	1	0,007	0,791	0,668	0,937
GCSepi%	-0,445	0,178	6,263	1	0,012	0,641	0,453	0,908
LASlav	14,500	7,412	9,073	1	0,003	$1,98 \times 10^6$	$1,58 \times 10^2$	$2,48 \times 10^{10}$

ЛПЕФ=левопреткоморна ејекциона фракција; GCSepi=глобална циркуферентна деформација на ниво на епикард;

LASlav=однос на E/e'земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост претставен како просек од двата сида.

Конструиравме ROC крива (графикон 103), при што ареата под кривата беше 0,873 (95%CI 0,763-0,983) со статистичка значајност од p=0,0001, што значи дека моделот има способност во 87% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година кај испитаниците со ДМТ2. Оптималната сензитивност и специфичност на моделот да идентификува ДД беше 85% и 90%, последователно.



Графикон 103. ROC крива на предиктивната моќ на моделот за појава на ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година само за испитаниците со ДМТ2.

Заклучок:

Кај испитаниците со ДМТ2 постарата возраст, пониската ЛПЕФ, положата GCR% на епикардно ниво и повисоката преткоморна крутост (LASI) дадена како просек од обата суда претставуваат независни предиктори за ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година. Притоа, LASIav покажа најсилна поврзаност со ризик кој надминува вредност од 10^6 , индицирајќи експоненцијално зголемен ризик со влошување на преткоморната крутост. Од клинички аспект, ова укажува дека проценката на преткоморните перформанси, особено деформацијата, кај испитаниците со ДМТ2 игра круцијална улога во ризик стратификација.

6.9.2. Дијастолна дисфункција дефинирана согласно Tolvaj M и сор. од 2025 година

Согласно дефиницијата на Tolvaj и сор. од 2025 година, ДД покажа статистички значајни корелации за цела кохорта и/или за испитаниците со ДМТ2, односно пДМ со некои или сите наведени параметри: возраст, обем на струк и колк, зголемено ниво на HbA1c и Nt-proBNP, дебелина на 3S и релативна ткивна дебелина (RWT), ЛК маса и нејзина индексирана вредност за телесната висина крената на 2,7 и присуството на хипертрофија согласно овој параметар, ЛПЕФ%, LASIs и присуство на $>0,26$ вредност, LASIav и присуство на $>0,26$ вредност, LACI и присуство на LACI $>0,26$, САД скор индекс, LS $<13\%$, LS $<5\%$, GLS%, GCSend%, GCSmid, ЛКs'TDI и ДК-GLS%.

Напомена!

Во логистичката анализа било за цела кохорта или посебно за испитаниците со ДМТ2 и/или пДМ не беа внесувани параметрите кои ја сочинуваат дефиницијата со цел да се идентификуваат ДОПОЛНИТЕЛНИ параметри за определување на дисфункцијата!!!

Резултатите го покажаа следново (табела 36):

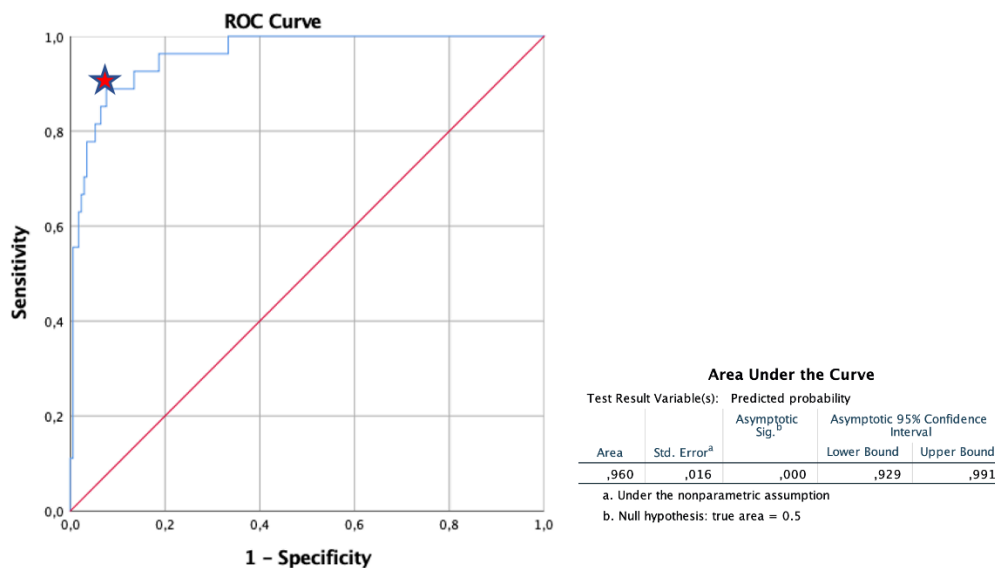
Табела 36. Резултат од бинарна постепена логистичка регресиона анализа на ДД дефинирана според Tolvaj и сор. од 2025 година како зависна варијабла и следените параметри за цела кохорта.

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95%CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
ЛКGLS%	-0,257	0,116	4,874	1	0,027	0,773	0,616	0,972
LASIav	23,436	4,641	25,496	1	0,0001	1,506X10 ¹⁰	1,68X10 ⁶	1,345x10 ¹⁴

ЛКGLS%=левокоморна глобална лонгитудинална деформација; LASIav=однос на Е/е'земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост.

— со секоја единица процент намалување (влошување) на GLS% ризикот се зголемува за 0,8 пати (OR=0,773; 95%CI 0,616-0,972, p=0,027),

— со зголемување за една единица на LASI претставен како просек од обата сида значајно се зголемува ризикот за 1,5 X10¹⁰ пати (OR=1,506 X10¹⁰; 95%CI 1,68 X10⁶-1,345 X10¹⁴, p=0,0001. За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот.



Графикон 104. ROC крива на предиктивната моќ на моделот за појава на ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 година само за цела кохорта.

Конструиравме ROC крива (графикон 104), при што ареата под кривата беше 0,960 (95%CI 0,929-0,991) со статистичка значајност од $p=0,0001$, што значи дека моделот има исклучителна способност во 96% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 година кај испитаниците со ДМТ2. Оптималната сензитивност и специфичност на моделот да идентификува ДД беше 95% и 95%, последователно.

Заклучок:

Според новата дефиниција за ДД на Tolvaj и сор. од 2025 год., нарушената глобална лонгитудинална деформација на левата комора и зголемениот индекс на крутост на левата преткомора се идентификувани како дополнителни независни предиктори за идентификација на постоење на ДД. Од клинички аспект овие наоди ја истакнуваат важноста на интегрирањето на левокоморните индекси на деформација и левопреткоморните механички перформанси во современата проценка на дијастолната функција, што укажува на промена на парадигмата од чисто Доплер-базирана евалуација кон посеопфатна механичка карактеризација на дијастолните перформанси.

Сакавме да провериме кои би биле независни предиктори за ДД согласно истата дефиниција, но само кај испитаниците со пДМ (табела 37).

Резултатите го покажаа следново:

– со зголемување за една единица на LASI мерен на ниво на меѓукоморна преграда ризикот значајно се зголемува за $5,7 \times 10^4$ пати ($OR=5,7 \times 10^4$; 95%CI 0,283 $1,16 \times 10^{10}$, $p=0,079$), иако со статистички гранична значајност. За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот;

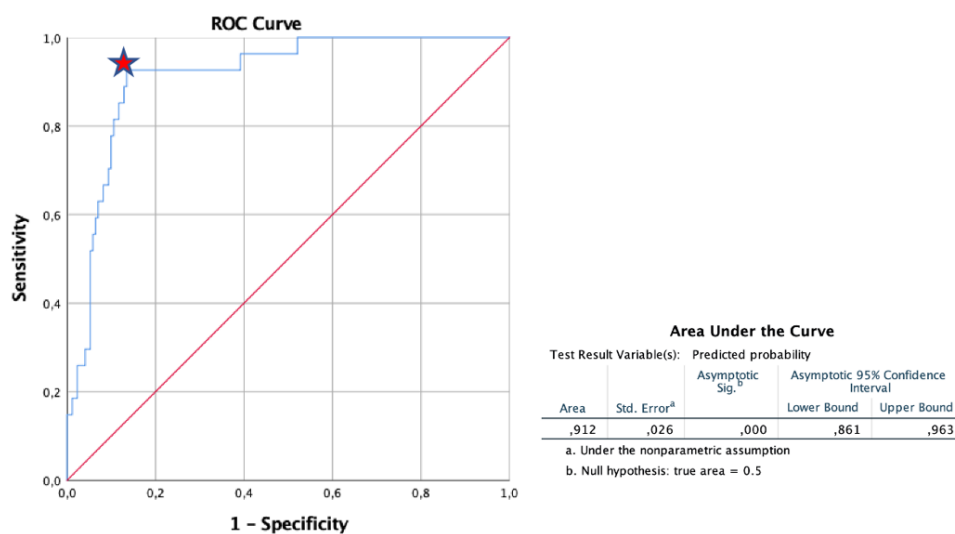
– со зголемување за една единица на LACI ризикот значајно се зголемува за $2,0 \times 10^6$ пати ($OR=2,0 \times 10^6$; 95%CI 0,644- $6,46 \times 10^{12}$, $p=0,057$, иако со статистички гранична значајност. За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот;

– ризикот се зголемува за 3 пати доколку дојде до зголемување на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од $<13\%$ ($OR=2,974$; 95%CI 1,081-8,180, $p=0,035$).

Табела 37. Резултат од бинарна логистичка регресиона анализа на ДД дефинирана според Tolvaj и сор. од 2025 година како зависна варијабла и следените параметри само за испитаниците со пДМ.

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	95%CI for Exp (B)		
						Exp (B)	Lower	Upper
LASIs	10,957	6,235	3,088	1	0,079	5.7×10^4	0,283	1.16×10^{10}
LACI	14,528	7,637	3,619	1	0,057	2.0×10^6	0,644	6.46×10^{12}
LS<-13%	1,090	0,516	4,459	1	0,035	2,974	1,081	8,180

LASIs=однос на E/e'земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост на ниво на меѓукоморна преграда; LACI=left atrioventricular coupling index; LS=лонгитудинална деформација.



Графикон 105. ROC крива на предиктивната моќ на моделот за појава на ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 година само за испитаниците со пДМ.

Конструиравме ROC крива (графикон 105), при што ареата под кривата беше 0,960 (95%CI 0,929-0,991) со статистичка значајност од $p=0,0001$, што значи дека моделот има исклучителна способност во 96% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 година кај испитаниците со пДМ. Оптималната сензитивност и специфичност на моделот да идентификува ДД беше 95% и 95%, последователно.

Заклучок:

Кај испитаниците со пДМ согласно новата дефиниција за ДД на Tolvaj и сор. од 2025 год., како значајни предиктори се издвоија: LASIs мерен на ниво на меѓукоморна преграда, LACI и бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <13%. Моделот покажа извонредна дискриминаторна способност (AUC 0,960). Како и да е, мора да нагласиме дека LASI и LACI покажаа отсуство на конвенционална статистичка значајност иако со силна позитивна

асоцијација со ДД. За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот.

Клинички гледано, кај испитаници со нДМ, раната субклиничка систолна дисфункција придонесува за дијастолна абнормалност во метаболичката фаза. Иако LASI и LACI не постигнаа статистичка значајност, двата индекси покажаа јасен позитивен тренд, што укажува дека индексите што ја одразуваат интеракцијата помеѓу левата преткомора и комората може да играат важна улога во патофизиологијата на ДД кај лицата со нДМ.

Сакавме да провериме кои би биле независни предиктори за ДД согласно истата дефиниција, но само кај испитаниците со ДМТ2 (табела 38).

Резултатите го покажаа следново:

- со зголемување за една единица на LASI даден како просек од двата сида значајно ризикот се зголемува за $1,1 \times 10^{17}$ пати ($OR=1,08 \times 10^{17}$; $95\%CI\ 2,17 \times 10^7 - 5,42 \times 10^{26}$, $p=0,001$), иако со статистички гранична значајност. За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот;

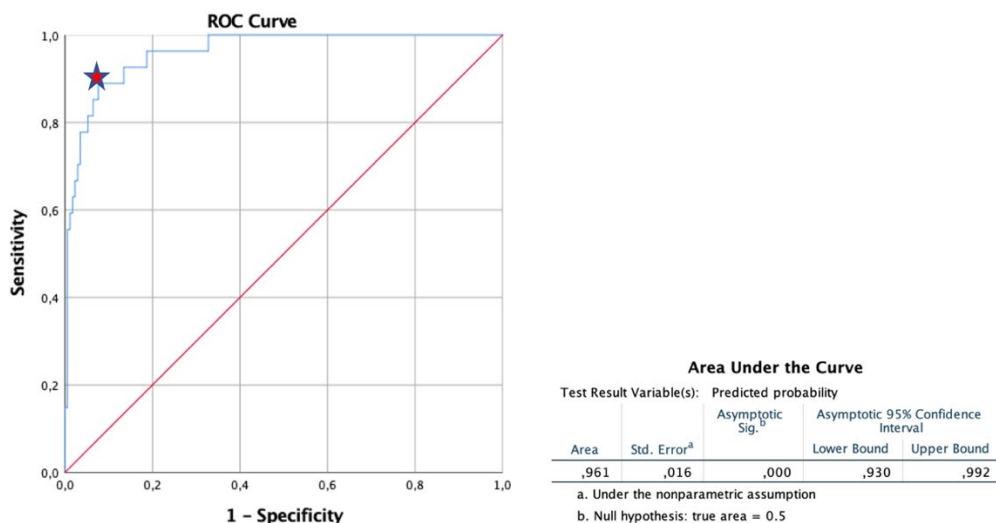
- со секоја единица процент намалување (влошување) на GLS% ризикот се зголемува за 0,7 пати ($OR=0,665$; $95\%CI\ 0,472-0,937$, $p=0,020$).

Табела 38. Резултат од бинарна логистичка регресиона анализа на ДД дефинирана според Tolvaj и сор. од 2025 година како зависна варијабла и следените параметри само за испитаниците со ДМТ2.

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95%CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
LASlav	39224	11,395	11,848	1	0,001	$1,08 \times 10^{17}$	$2,17 \times 10^7$	$5,42 \times 10^{26}$
GLS%	-0,408	0,175	5,445	1	0,020	0,665	0,472	0,937

LASlav=однос на E/e'земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост претставен како просек од двата сида; LKGLS%=левокоморна глобална лонгитудинална деформација.

Конструиравме ROC крива (графикон 106), при што ареата под кривата беше 0,961 ($95\%CI\ 0,930-0,992$) со статистичка значајност од $p=0,0001$, што значи дека моделот има исклучителна способност во 96% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 година кај испитаниците со ДМТ2. Оптималната сензитивност и специфичност на моделот да идентификува ДД беше 96% и 97%, последователно.



Графикон 106. ROC крива на предиктивната моќ на моделот за појава на ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 година само за испитаниците со ДМТ2.

Заклучок:

Кај испитаниците со ДМТ2 согласно новата дефиниција за ДД на Tolvaj и сор. од 2025 год., како значајни предиктори се издвоија: LASIav даден како просек од обата сида и ЛК глобална лонгитудинална деформација (GLS%). Моделот покажа извонредна дискриминаторна способност (AUC 0,961).

За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот.

Клинички гледано, кај испитаници со ДМТ2, комбинацијата на LASIav (ја одразува преткоморната крутост) и GLS% (ја одразува субклиничката ЛК дисфункција) претставуваат реален и точен модел за идентификација на ДД кај испитаници со ДМТ2. Високата вредност на AUC од 0,961 потврдува дека овие два ехокардиографски индекси заедно може да служат како точна, неинвазивна дијагностичка алатка за рана детекција на ДД кај испитаниците со ДМТ2 кои се изложени на прогресија на дијабетично срцево заболување.

6.9.3. Дијастолна дисфункција дефинирана согласно ASE од 2025 година

Согласно дефиницијата на ASE од 2025 година, ДД покажа статистички значајни корелации за цела кохорта и/или за испитаниците со ДМТ2, односно пДМ со некои или сите наведени параметри: возраст, обем на струк и однос струк/колк, ниво на HbA1c и присутна нејзина вредност над 7,0, CRP, eGFR, дебелина на МКП, 3S и релативна ткивна дебелина (RWT), ЛК маса како апсолутна бројка, нејзина индексирана вредност за површината на телото и за телесната висина крената на 2,7 и присуството на хипертрофија согласно овие параметри, ЛПЕФ%, LASIs и

присуство на >0,26 вредност, LASlav и присуство на >0,26 вредност, GLS%, LS<13%, GRS%, GCSend%, GCSmid, DKsl'TDI и ДК-GLS%.

Напомена!

Во логистичката анализа било за цела кохорта или посебно за испитаниците со ДМТ2 и/или нДМ не беа внесувани параметрите кои ја сочинуваат дефиницијата со цел да се идентификуваат ДОПОЛНИТЕЛНИ параметри за определување на дисфункцијата!!!

Резултатите го покажаа следново (табела 39):

Табела 39. Резултат од бинарна логистичка регресиона анализа на ДД дефинирана според ASE од 2025 година како зависна варијабла и следените параметри само за цела кохорта.

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	95%CI for Exp (B)		
						Exp (B)	Lower	Upper
Возраст (год)	0,146	0,040	13,605	1	0,0001	1,157	1,071	1,251
ЛКМи (g/m ²)	0,039	0,014	7,926	1	0,005	1,040	1,012	1,068
LASlav	6,788	2,145	10,009	1	0,002	8,86X10 ²	1,32X10	5,94X10 ⁴
GRS%	-0,061	0,020	9,300	1	0,002	0,941	0,905	0,979

ЛКМи=индексирана за површината на телото ЛК маса;LASlav=однос на Е/е'земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост претставен како просек од двата сида; GRS=глобална радијална деформација.

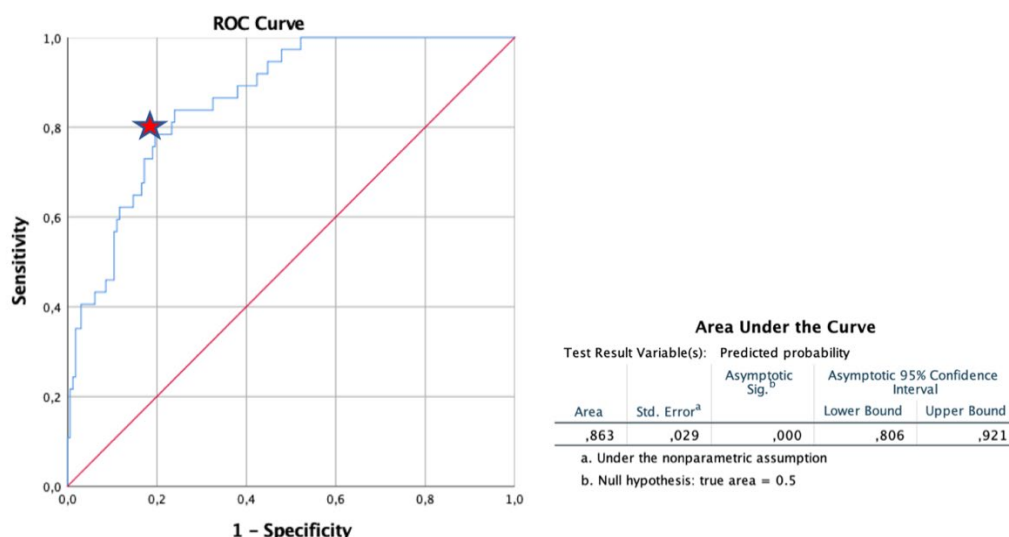
– со секоја година зголемување на возраста ризикот се зголемува за 1,2 пати (за секоја година возраст ризикот расте за околу 16%) (OR=1,157; 95%CI 1.071-1,251, p=0,0001),

– со секоја единица зголемување на ЛК маса индексирана за површината на телото ризикот се зголемува за 1,1 пати (за секој 1g/m2 пораст ризикот се зголемува за околу 4%) (OR=1,040; 95%CI 1,012-1,068, p=0,005),

– со зголемување за една единица на LASlav претставен како просек од обата сида значајно се зголемува ризикот за 8,86 X10⁶ пати (за секоја 0,01 единица ризикот се зголемува за околу 7%) (OR=8,86 X10²; 95%CI 1,32X10² -5,94X10⁴, p=0,002). За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот.

– со секоја единица процент намалување на GRS% (влошување) ризикот се зголемува за 0,9 пати (за секој процент намалување ризикот расте за околу 5,9%) (OR=0,941; 95%CI 0,905-0,979 p=0,002).

Конструиравме ROC крива (графикон 103), при што ареата под кривата беше 0,863 (95%CI 0,806-0,921) со статистичка значајност од $p=0,0001$, што значи дека моделот има способност во 86% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ДД дефинирана согласно ASE од 2016 година кај испитаниците со ДМТ2. Оптималната сензитивност и специфичност на моделот да идентификува ДД беше 86% и 85%, последователно.



Графикон 107. ROC крива на предиктивната моќ на моделот за појава на ДД дефинирана согласно ASE од 2025 година само за цела кохорта.

Заклучок:

Во нашата кохорта повисоката возраст, поголемата ЛК индексирана маса (ЛКМи), поголемиот LAS_{lav} и помалата (патолошка) глобална радијална деформација ($GRS\%$) се јавија како значајни независни предиктори на постоењето на ДД согласно дефиницијата на ASE од 2025 година. Моделот покажа одлична дискриминаторна способност ($AUC\ 0,863$).

За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот.

Од патофизиолошки аспект, повисоката возраст и поголемата ЛКМи доведуваат до хронично структурно ремоделирање (зголемување на крутоста и нарушување на релаксацијата) на левата преткомора (ЛП) кое ги зголемува притисоците на полнење на ЛК. Зголемениот LAS_{lav} , пак, го рефлектира хроничното зголемување на ЛК притисок на полнење и преткоморното ремоделирање, што вообичаено претходи пред зголемување на димензијата на ЛП. Истовремено овој параметар има способност да го идентификува раното функционално нарушување на ЛП пред структурното зголемување на ЛП (како што е ЛП волумен) да стане евидентно. И секако редуцираниот $GRS\%$ го одразува нарушеното радијално задебелување на миокардот што претставува суптилна систолно-дијастолна

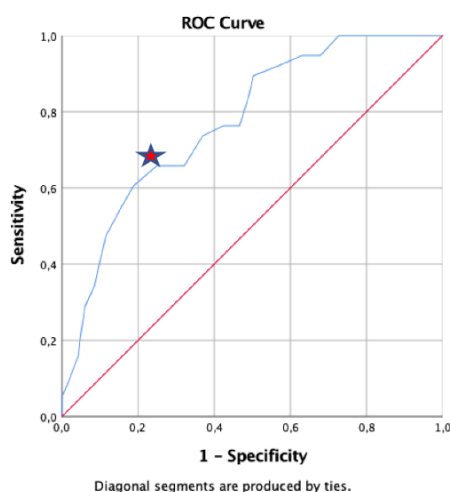
абнормалност каде редуцираната радијална механика придонесува кон несоодветна рана дијастолна релаксација. Така, иако глобалната систолна функција може да изгледа сочувана, редуцираната GRS% открива рана миокардна дисфункција која претходи или коегзистира со ДД.

Од клинички аспект, возраста, ЛКМИи, LASI и GRS% претставуваат сензитивни функционални параметри во раната детекција на ДД и со тоа помагаат во идентификација на испитаниците со ризик дури и кога конвенционалните параметри (E/e' , ЛПВи) се гранични. LASI може да користи како алат за скрининг или прогноза во популација со ризик (возрасни, ЛК хипертрофија, хипертензија, пДМ) со цел нивно поинтензивно следење со оптимизација на крвниот притисок, волуменскиот статус и миокардното оптоварување.

Сакавме да провериме кои би биле независни предиктори за ДД согласно истата дефиниција, но само кај испитаниците со пДМ (табела 40). Резултатите покажаа дека со секоја година зголемување на возраста ризикот се зголемува за 1,2 пати (за секоја година возраст ризикот расте за околу 17%) (OR=1,169; 95%CI 1,020-1,340, $p=0,025$)

Табела 40. Резултат од бинарна постепена логистичка регресиона анализа на ДД дефинирана според ASE 2025 како зависна варијабла и следените параметри само за испитаниците со пДМ.

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95%CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
Возраст (год)	0,156	0,070	5,012	1	0,025	1,169	1,020	1,340



Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Возраст				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,774	,039	,000	,697	,851

The test result variable(s): Возраст has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Графикон 108. ROC крива на предиктивната моќ на моделот за појава на ДД дефинирана согласно ASE од 2025 година само за испитаниците со пДМ.

Конструираме ROC крива (графикон 108), при што ареата под кривата беше 0,774 (95%CI 0,697-0,851) со статистичка значајност од $p=0,0001$, што значи дека возраста има способност во 77% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ДД дефинирана согласно ASE од 2025 година кај испитаниците со пДМ. Оптималната сензитивност и специфичност на ПАПс да идентификува ДД беше 69% и 77%, последователно.

Пресметката на cut-off вредноста (Jouden index), идентификуваше оптимална возраст од **>52,5 години** како праг над кој се зголемува ризикот од постоење на ДД кај испитаниците со пДМ со висока сензитивност од околу 89,5% и умерена специфичност од околу 49,7%.

Заклучок:

Идентификацијата на возраста како единствен независен предиктор за постоење на ДД согласно дефиницијата на ASE од 2025 година кај испитаниците со пДМ, го нагласува доминантното влијание на стареењето врз дијастолната функција на ЛК (крутост/релаксација) дури и во раните фази на метаболно заболување, пред да се развие фактички ДМТ2. Структурните и функционалните промени на миокардот поврзани со возраста - вклучувајќи зголемена интерстицијална фиброза, намалена миокардна комплијанса и нарушена релаксација - се чини дека се јавуваат дури и пред другите метаболни или субклинички функционални параметри да станат евидентни. Од клинички аспект, важно е да се има предвид возраста при одредување на присуството на ДД кај испитаниците со пДМ.

Сакавме да провериме кои би биле независни предиктори за ДД согласно истата дефиниција, но само кај испитаниците со ДМТ2 (табела 41).

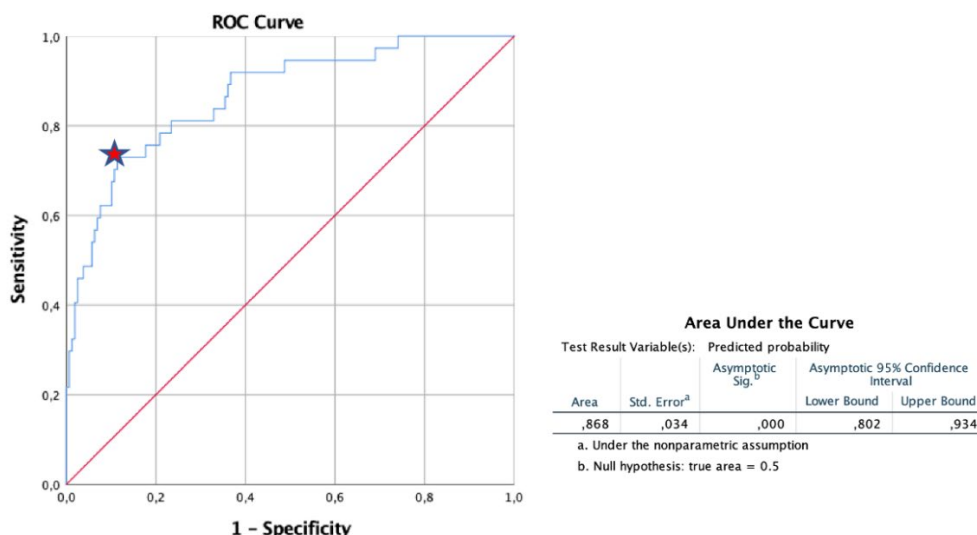
Табела 41. Резултат од бинарна логистичка регресиона анализа на ДД дефинирана според ASE од 2025 година како зависна варијабла и следените параметри само за испитаниците со ДМТ2.

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95%CI for Exp (B)	
							Lower	Upper
Возраст (год)	0,168	0,052	10,640	1	0,001	1,184	1,070	1,310
ЛКМи (g/m ²)	2,110	0,761	7,691	1	0,006	8,244	1,856	36,612
ДКGLS%	-0,185	0,059	9,696	1	0,002	0,831	0,739	0,934
LASIav	9,114	2,870	10,081	1	0,001	9,1X10 ³	3,27X10 ²	2,5X10 ⁶
GRS%	-0,085	0,028	9,138	1	0,003	0,919	0,869	0,971

ЛКМи=индексирана за површината на телото ЛК маса; ДКGLS%=деснокоморна лонгитудинална деформација на слободниот сид; LASIav=однос на E/e' земен како просек и PALS како одраз на индекс на крутост претставен како просек од двата sida; GRS=глобална радијална деформација.

Резултатите го покажаа следново:

- со секоја година зголемување на возраста ризикот се зголемува за 1,2 пати (за секоја година возраст ризикот расте за околу 18%) (OR=1,184; 95%CI 1.070-1,310, p=0,001),
- со секоја единица зголемување на ЛК маса индексирана за површината на телото ризикот се зголемува за 8,2 пати (за секој 1g/m2 пораст ризикот се зголемува за околу 4%) (OR=1,040; 95%CI 1,012-1,068, p=0,005),
- со секоја единица процент намалување на GLS% (влошување) мерен на слободниот сид на десната комора (ДК) ризикот се зголемува за околу 0,9 пати, односно за секој процент намалување ризикот расте за околу 17% ($1 - 0.831 = 0.169 \approx 16.9\%$) (OR=0,831; 95%CI 0,739-0,934, p=0,002).
- со зголемување за една единица на LASIav претставен како просек од обата сида значајно се зголемува ризикот за $9,1 \times 10^3$ пати (за секоја 0,1 единица ризикот се зголемува за околу 2,5 пати) (OR= $9,1 \times 10^3$; 95%CI $3,2 \times 10^2$ - $2,5 \times 10^6$, p=0,001). За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот.
- со секоја единица процент намалување на GRS% (влошување) ризикот се зголемува за 0,9 пати (за секој процент намалување ризикот расте за околу 5,9%) (OR=0,919; 95%CI 0,869-0,971 p=0,003).



Графикон 109. ROC крива на предиктивната моќ на моделот за појава на ДД дефинирана согласно ASE од 2025 година само за испитаниците со ДМТ2.

Конструираме ROC крива (графикон 109), при што ареата под кривата беше 0,868 (95%CI 0,802-0,934) со статистичка значајност од $p=0,0001$, што значи дека моделот има способност во 87% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ДД дефинирана согласно ASE од 2025 година кај испитаниците со ДМТ2. Оптималната сензитивност и специфичност на моделот да идентификува ДД беше 75% и 80%, последователно.

Заклучок:

Во подгрупата на испитаници со ДМТ2, возраста, ЛК маса индексирана за површина на телото, деснокоморната глобална лонгитудинална деформација на слободниот сид (ДК-GLS%), левопреткоморниот индекс на крутост даден како просек од двата суда (LASIav) и ЛК глобална радијална деформација (GRS%) се појавија како независни предиктори за ДД дефинирана согласно ASE од 2025 година.

За високиот експоненцијален коефициент и широкиот интервал на доверливост од статистичка гледна точка види за објаснување погоре во текстот.

Од патофизиолошки аспект овие наоди ги истакнуваат комбинираните структурни (хипертрофија, ЛП ремоделирање, миокардна крутост и нарушена релаксација) и функционални (нарушена радијална деформација) механизми кои лежат во основата на ДД кај дијабетесот. Возраста останува универзална детерминантна на ДД, а кај испитаниците со ДМТ2 го засилува ефектот на метаболниот стрес и микроваскуларната дисфункција забрзувајќи ја појавата на миокардна крутост и одложена релаксација. ЛКХ го одразува притисочното оптоварување, зголеменото преоптоварување на ЛК и дијабетично миокардно ремоделирање кое предиспонира зголемен притисок на полнење. Поврзаноста на понизок и ЛКGRS% со ДД го поддржува присуството на субклиничка систолна дисфункција што може да претходи на СС-СЕФ. Од друга страна, пак, редуцираната вредност на ДК-GLS% на слободниот сид може да го одразува глобалното миокардно засегање на обете комори во ДМТ2 (дифузна фиброза, микроваскуларна болест), како и да претставува сензор за хронично зголемен ЛК притисок на полнење (ретроградна конгестија на пулмоналните вени, зголемен артериски пулмонален притисок и со тоа зголемено послеоптоварување-afterload на ДК со последица редуцирана деформација). Натаму, поврзаноста на ДК лонгитудинална механика со ЛК дијастолна перформанса може да оди и преку коморната интерзависност (преку септумот и перикардното затегање). Ова сугерира дека ДД во дијабетот не е само строго „дијастолен“ феномен, туку е дел од глобалното миокардно механичко нарушување (радијално и лонгитудинално).

Од клинички аспект резултатите го реafirмираат фактот што постарите испитаници со ДМТ2 треба да бидат изложени на скрининг за субклиничка ДД

почесто дури и кога се асимптоматски со нормална ЛКЕФ%. Со оглед што ЛКМ е модифицирачки ризик фактор нејзината идентификација мора да доведе до поагресивни мерки за контрола на крвниот притисок, редуција на телесната тежина и метаболната контрола со цел да се забави прогресијата на ДД. Постоењето на редуцирани ДК-GLS% и ЛК GRS% ги идентификуваат испитаниците со субклинички хемодинамски нарушувања или нарушувања на обете комори кои водат до ДД. Зголемената LASIav се јавува како маркер на кумулативното ЛК дијастолно притисочно оптоварување и кај испитаниците со ДМТ2 може да ги идентификува оние со зголемен ризик од појава на преткоморна фибрилација или СС-СЕФ.

Овие резултати ја подржуваат инклузијата на параметрите кои претставуваат дел од напредната ехокардиографска проценка (GLS, GRS, LASI), а се со цел порана детекција на срцево засегање пред да се појави симптоматска СС-СЕФ.

6.10. Значајни предиктивни фактори на појава на субклиничка систолна дисфункција и сензитивноста и специфичноста на факторите утврдени ехокардиографски.

Кога сакавме да ја определиме улогата на клиничките, лабораториските и ехокардиографските параметри за постоење на субклиничка систолна дисфункција за цела кохорта и посебно за испитаниците со ДМТ2 и пДМ, направивме линеарна постепена регресиона анализа во која како зависна варијабла ги користевме параметрите кои ја одразуваат, а како независни ги внесовме параметрите кои покажаа значајна корелација со нив.

6.10.1. Левокоморна глобална лонгитудинална деформација (GLS%)

Левокоморната глобална лонгитудинална деформација (GLS%) покажа статистички значајни корелации со сите наведени параметри: ниво на HbA1c и присутна нејзина вредност над 7,0, крајно-систолен волумен и негова индексирана вредност, параметрите на ДК функција: TAPSE и TAPSEI, ДКs'TDI и ДКs'ITDI, FAC% и ДК-GLS%, ЛПЕФ%, PALS% и присуство на негови вредности под долната и под средна нормална вредност како и присуство на негови вредности од <18% и од <23%, PACS% и присуство на негови вредности под долната и под средна нормална вредност, врвна ткивна брзина на ниво на митрален прстен во рана дијастола e'sTDI и нејзина редуцирана вредност од <0,7/0,6, врвна ткивна брзина во рана дијастола дадена како просек од двата сида (e'avTDI), LASIs мерен на ниво на меѓукоморна преграда, LASIav даден како просек од двата сида и присуство на

негова вредност од >0,26, ЛКЕФ, САД скор индекс, и присутна ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 год. и согласно ASE од 2025 год.

Резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛК GLS% се појавија (табела 42, графикон 110): ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК, ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%), ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%), промената на фракционата ареа на ДК (FAC%) и застапеноста на PACS% под долната нормална вредност.

За полесна интерпретација вредностите на GLS% ги даваме во апсолутна бројка, што значи: зголемување на GLS% е подобрување, намалување на GLS е влошување!

Табела 42. Резултат од линеарна регресиона анализа на GLS% како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли за цела кохорта.

Variables	Unstand ard B	SD	Standar d Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
ДКsITDI (cm/s/10)	17,832	3,215	0,318	5,547	0,0001	11,488	24,175
PALS%	0,128	0,024	0,322	5,279	0,0001	0,080	0,176
ЛКЕФ%	0,159	0,039	0,249	4,116	0,0001	0,083	0,236
FAC%	0,080	0,028	0,175	2,905	0,004	0,026	0,135
PACSд.н%	-6,654	2,522	-0,161	-2,639	0,009	-11,62X10	-1,679

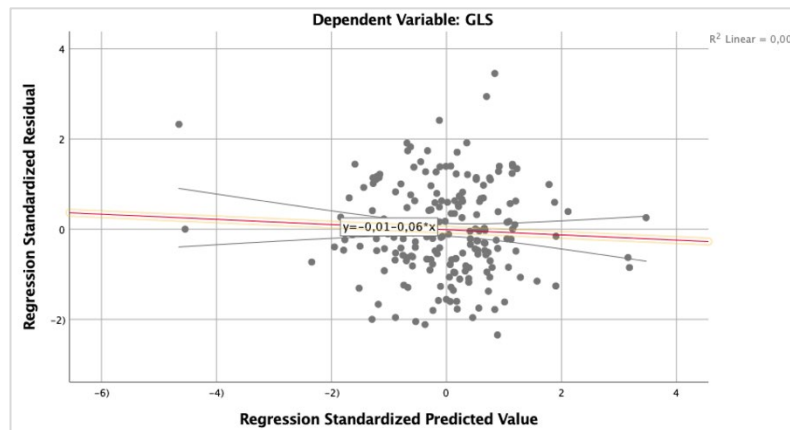
ДКsITDI=врвна ткивна брзина на ниво на трикуспидна валвула во систола индексирана за должината на ДК; PALS=левопреткоморна деформација во фаза кога преткомората се однесува како резервоар; ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција; FAC= промена на фракциона ареа на десна комора; PACS= левопреткоморна деформација во фаза кога преткомората се контрахира, д.н.= вредности на PACS под долна нормална вредност.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

- за секоја единица cm/s намалување на ДКsITDI доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 16,7%* (95%CI 10.072-23,371, p=0,0001). Но, бидејќи нормализираната вредност за должина на ДК е вредност под нулата од регуларната изразена во cm/s (вообичаено 6-12 cm/s), крајното толкување ќе биде изразено за една децимала повеќе и ќе биде следно: за секоја единица cm/s намалување на ДКsITDI доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 1,67%,
- за секоја единица процент намалување на PALS% доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 0,108% (95%CI 0,060-0,155 p=0,0001),

- за секоја единица процент намалување на ЛКЕФ% доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 0,16% (95%CI 0,083-0,236 p=0,0001),
- за секоја единица процент намалување на FAC% доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 0,08% (95%CI 0,026-0,135 p=0,004),
- за секоја единица процент на застапеност на PACS% под долната нормална вредност доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 6,65% (95%CI -11,62X10-(-1,679 p=0,009).

Анализата на моделот од табела 42 покажа дека најсилно влијание врз GLS% имаат ДКsITDI и PALS%, умерено има ЛКЕФ% и послабо FAC% и PACS%.



Графикон 110. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GLS% како зависна варијабла и ДКs'ITDI, PALS%, ЛКЕФ%, FAC% и PACS% над долна нормална вредност како независни варијабли за цела кохорта.

Заклучок:

Во нашата кохорта како независни значајни предиктори за промената на GLS% како одраз на субклиничка систолна дисфункција се издвоија: ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК, ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%), ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%), промената на фракционата ареа на ДК (FAC%) и процентуалната застапеност на PACS% под долната нормална вредност.

Од клинички аспект ЛКGLS% се влошува кога постои дисфункција на индексите на систолна функција на десната и лева комора (FAC%, ДКs' и ЛКЕФ) и кога ЛП не функционира добро како во фаза на резервоар, така и во фаза на контракција.

Сакавме да провериме кои би биле независни предиктори за големината на ЛК GLS%, но само кај испитаниците со пДМ, резултатите покажаа дека се појавија (табела 43, графикон 111): ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ, ЛП

деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%) и ЛК крајно-систолен волумен (ЛКЕСВ ml).

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

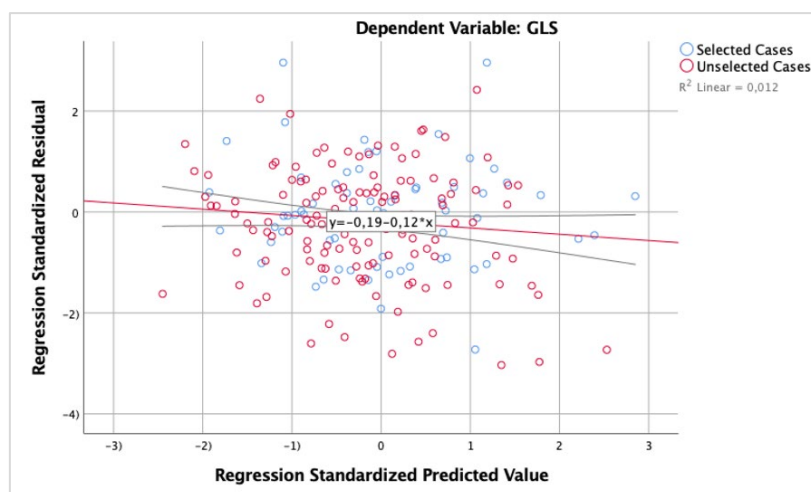
- за секоја единица cm/s намалување на ДКsTDI доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 0,595% (95%CI 0,295-0,894, $p=0,0001$),
- за секоја единица процент намалување на PALS% доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 0,109% (95%CI 0,025-0,193, $p=0,012$),
- за секоја единица ml зголемување на ЛПЕСВ доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 0,110% (95%CI -0,203-(-0,016), $p=0,022$).

Анализата на моделот од табела 43 покажа дека најсилно влијание врз GLS% има ДКsTDI, додека умерено имаат PALS% и ЛКЕСВ.

Табела 43. Резултат од линеарна регресиона анализа на GLS% како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли само за испитаниците со пДМ.

Variables	Unstandard B	SD	Standard Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
ДКsTDI (cm/s)	0,595	0,150	0,414	3,966	0,0001	0,295	0,894
PALS%	0,109	0,042	0,268	2,603	0,012	0,025	0,193
ЛКЕСВ (ml)	-0,110	0,047	-0,240	-2,347	0,022	-0,203	-0,016

ДКs'TDI=врвна ткивна брзина на ниво на трикуспидна валвула во систола; PALS=левопреткоморна деформација во фаза кога преткомората се однесува како резервоар; ЛКЕСВ =левокоморен крајно-систолен волумен.



Графикон 111. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GLS% како зависна варијабла и ДКs'TDI (s' индексан за должина на ДК), PALS% и ЛК крајно-систолен волумен како независни варијабли само за испитаниците со пДМ.

Заклучок:

Во кохорта на пациенти со нДМ како независни значајни предиктори за промената на GLS% како одраз на субклиничка систолна дисфункција се издвоија: ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ, ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%) и крајно-сistolниот волумен.

Од клинички аспект LKGLS% кај испитаниците со нДМ се влошува кога постои рана глобална миокардна дисфункција и рано механичко ремоделирање на ЛК. Моделот ја поддржува концепцијата на функционално опаѓање на повеќе коморите (multichamber functional decline) предизвикано од рани метаболни и микроваскуларни промени пред да се појави манифестен ДМТ2 или значајна хипертрофија.

Кога провериме кои би биле независни предиктори за големината на ЛК GLS%, но само кај испитаниците со ДМТ2, резултатите од анализата покажаа дека појавија (табела 44, графикон 112): ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%), ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%), ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК, промената на фракционата ареа на ДК (FAC%) и застапеноста на PACS% под долната нормална вредност.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

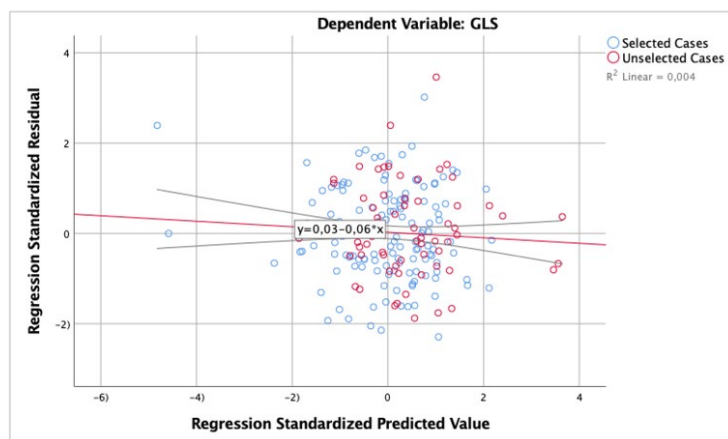
- за секоја единица процент намалување на ЛКЕФ% доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 0,15% (95%CI 0,059-0,238 p=0,001),
- за секоја единица процент намалување на PALS% доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 0,104% (95%CI 0,044-0,164 p=0,001),
- за секоја единица cm/s намалување на ДКslTDI доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 16,4%* (95%CI 7,474-25,265, p=0,0001). Но, бидејќи нормализираната вредност за должина на ДК е вредност под нулата од регуларната изразена во cm/s (вообичаено 6-12 cm/s), крајното толкување ќе биде изразено за една децимала повеќе и ќе биде следно: за секоја единица cm/s намалување на ДКslTDI доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 1,64%;
- за секоја единица процент намалување на FAC% доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 0,104% (95%CI 0,036-0,172 p=0,003), и
- за секоја единица процент на застапеност на PACS% под долната нормална вредност доаѓа до намалување (влошување) на GLS% за 6,913% (95%CI -12,0X10- (-1,820 p=0,008).

Анализата на моделот од табела 44 покажа дека речиси сите параметри имаат умерено влијание врз GLS% кај испитаниците со ДМТ2.

Табела 44. Резултат од линеарна регресиона анализа на GLS% како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли само за испитаниците со ДМТ2.

Variables	Unstandard B	SD	Standard Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
ЛКЕФ%	0,149	0,045	0,248	3,282	0,001	0,059	0,238
PALS%	0,104	0,030	0,268	3,449	0,001	0,044	0,164
ДКs'ITDI (cm/s/10)	16,369	4,494	0,275	3,643	0,0001	7,474	25,265
FAC%	0,104	0,034	0,233	3,045	0,003	0,036	0,172
PACSд.н%	-6,913	2,573	-0,209	-2,687	0,008	-12,0X10	-1,820

ЛКЕФ = левокоморна ејекциона фракција; PALS = левопреткоморна деформација во фаза кога преткомората се однесува како резервоар; ДКs'ITDI = врвна ткивна брзина на ниво на трикуспидна валвула во систола индексирана за должината на ДК; FAC = промена на фракциона ареа на десна комора; PACS = левопреткоморна деформација во фаза кога преткомората се контрахира, д.н. = вредности на PACS под долна нормална вредност.



Графикон 112. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GLS% како зависна варијабла и ЛКЕФ%, PALS%, ДКs'ITDI, FAC% и PACS% под долна нормална вредност како независни варијабли кај испитаници со ДМТ2.

Заклучок:

Во кохорта на испитаници со ДМТ2 како независни значајни предиктори за промената на GLS% како одраз на субклиничка систолна дисфункција се издвоија: ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%), ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%), ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК, промената на фракционата ареа на ДК (FAC%) и процентуалната застапеност на PACS% под долната нормална вредност.

Од клинички аспект ЛКGLS% кај испитаниците со ДМТ2 се влошува кога постои дисфункција на индексите на систолна функција на десната и лева комора (FAC%,

ДКс' и ЛКЕФ) и кога ЛП не функционира добро како во фаза на резервоар, така и во фаза на контракција.

6.10.2. Број на сегменти со левокоморна лонгитудинална деформација од <13%

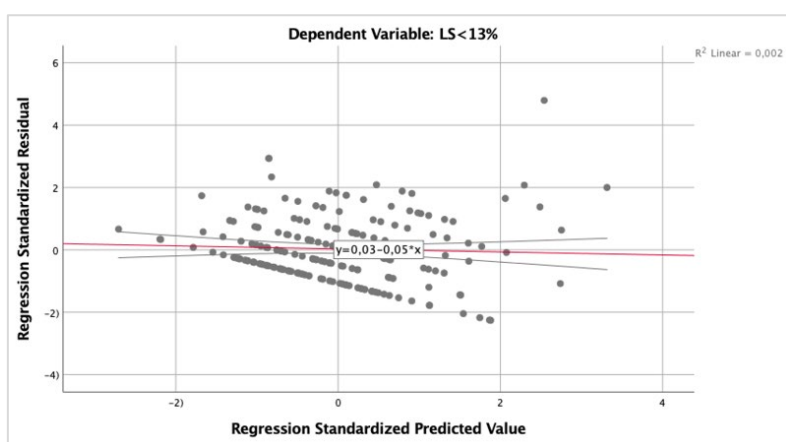
Бројот на сегменти со ЛК лонгитудинална деформација од <13% (LS<13%) како мерка за изразеност на субклиничка систолна дисфункција, покажа статистички значајни корелации со сите наведени параметри: возраст, индекс на телесна маса, обем на струк и колк и нивниот однос, ниво на HbA1c и присутна нејзина вредност над 7,0, CRP, eGFR, дебелина на МКП и 3S, ЛК маса и нејзина индексирани вредност за површина на телото, односно за телесна висина крената на 2,7 како и присуство на хипертрофија базирана врз овие индексирани вредност, параметрите на ДК функција: TAPSEI, ДКс'ITDI, и ДК-GLS%, PALS% и присуство на негови вредности под долната и под средна нормална вредност како и присуство на негови вредности од <18% и од <23%, PACS% и присуство на негови вредности под средна нормална вредност, врвна ткивна брзина на ниво на митрален прстен во рана дијастола мерена на ниво на септум, страничен сид и земена како просек од обата сида и присутни нивни редуцирани вредности, LASIs мерен на ниво на меѓукоморна преграда и присутна негова вредност > 0,26, LASIav даден како просек од двата сида и присуство на негова вредност од >0,26, LACI, ЛКЕФ, САД скор индекс, и присутна ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 год. и согласно ASE од 2025 год.

Резултатите покажаа дека како независни варијабли за бројот на сегменти со ЛК лонгитудинална деформација од <13% (LS<13%) како мерка за изразеност на субклиничка систолна дисфункција за цела кохорта се издвоија (табела 45, графикон 113): ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%), присуство на ЛК хипертрофија врз основа на ЛК маса индексирани за телесна висина крената на 2,7 ($\text{g/m}^{2.7}$), редуцирани вредности на ткивната брзина во рана дијастола на ниво на меѓукоморна преграда (e'sTDI) и ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК.

Табела 45. Резултат од линеарна регресиона анализа на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <13% (LS<13%) како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли за цела кохорта.

Variables	Unstandard B	SD	Standard Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
PALS%	-0,090	0,017	-0,331	-5,205	0,0001	-0,125	-0,056
ЛКМh ^{2,7} хипер(g/m ^{2,7})	1,085	0,308	0,223	3,528	0,001	0,479	1,629
e's<7/6 (cm/s)	1,085	0,349	0,198	3,112	0,002	0,397	1,773
ДКs'ITDI	-4,787	2,376	-0,124	-2,015	0,045	-9,474	-0,101

PALS=левопреткоморна деформација во фаза кога преткомората се однесува како резервоар; ЛКМh^{2,7}хипер=хипертрофија врз основа на левокоморна маса индексирана за телесна висина крената на 2,7, e'sTDI=врвна ткивна брзина на ниво на митрален прстен во рана дијастола мерена на ниво на септум.



Графикон 113. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <13% како зависна варијабла и PALS%, присуство на ЛК хипертрофија, редуциран e'sTDI, и ДКs'ITDI (s' индексиран за должина на ДК) како независни варијабли за цела кохорта.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

- за секоја единица процент намалување на PALS% доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со LS<13% за 0,085 (95%CI -0,119-(-0,050) p=0,0001),
- за секој процент зголемување на постоење на ЛК хипертрофија врз основа на определена ЛК маса индексирана за телесна висина крената на 2,7 (g/m^{2,7}) доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со LS<13% за 1,034 (95%CI 0,430-1,637) p=0,001),
- за секоја единица зголемување на присуство на редуцирани вредности на e'sTDI (<7 cm/s или <6 cm/s) доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со LS<13% за 1,004 (95%CI 0,318-1,690) p=0,004),
- за секоја единица cm/s намалување на ДКs'ITDI доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со LS<13% за 4,816 (95%CI -9,461-(-0,171), p=0,042).

Анализата на моделот за цела кохорта од табела 38 покажа дека најсилно влијание има PALS, умерено присуство на ЛК хипертрофија и редуцираните вредности на e'sTDI, а послабо влијание има ДКs'ITDI.

Заклучок:

Во нашата кохорта како независни значајни предиктори за промената на бројот на сегменти со лонгитудинална дисфункција од $<0,13\%$ ($LS<13\%$) како одраз на изразеност на субклиничка систолна дисфункција се издвоија: ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%), присуство на ЛК хипертрофија врз основа на ЛК маса индексирани со висина на телото крената на 2,7 ($LКMh^{2,7}$), редуцирани вредности (<7 или <6 cm/s) на ЛК врвна ткивна брзина во рана дијастола за меѓукоморната преграда (e'sTDI), процентуалната застапеност на PACS% под долната нормална вредност и ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК.

Од клинички аспект бројот на сегменти со $LS<13\%$ се зголемува кај испитаниците со поголема ЛК маса, нарушена дијастолна релаксација, кога ЛП не функционира добро како во фаза на резервоар така и во фаза на контракција и кога е нарушена левокоморна-деснокоморна интеракција што претставува системско влошување на срцевата механика.

Кога провериме кои би биле независни предиктори за бројот на сегменти со ЛК лонгитудинална деформација од $<13\%$ ($LS<13\%$) како мерка за изразеност на субклиничка систолна дисфункција само кај испитаниците со пДМ, резултатите покажаа дека како независни предиктори се појавија (табела 46, графикон 114): ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%), ЛК маса индексирани за површина на телото ($LКMи$ g/m²) и ниво на CRP (mg/L) во крв.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

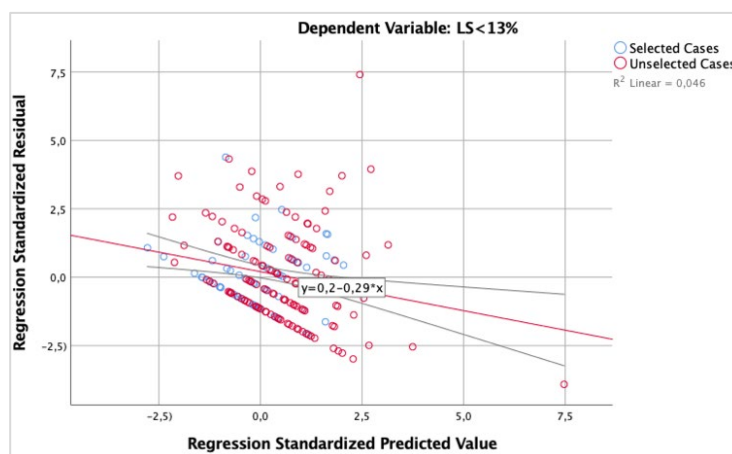
- за секоја единица процент намалување на PALS% доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со $LS<13\%$ за 0,104 (95%CI -0,147-(-0,061) $p=0,0001$),
- за секое зголемување од еден грам маса индексирани за површина на телото доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со $LS<13\%$ за 0,031 (95%CI 0,010-0,051) $p=0,004$),
- за секое зголемување од еден mg/L ниво на CRP во крвта доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со $LS<13\%$ за 0,087 (95%CI 0,163-0,932) $p=0,024$).

Анализата на моделот за испитаниците со пДМ од табела 39 покажа дека најсилно влијание има PALS, а умерено ЛКМи и нивото на CRP во крвта.

Табела 46. Резултат од линеарна регресиона анализа на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <13% (LS<13%) како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли само за испитаниците со пДМ.

Variables	Unstandard B	SD	Standard Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
PALS%	-0,104	0,021	-0,488	-4,845	0,0001	-0,147	-0,061
ЛКМи (g/m2)	0,031	0,010	0,314	3,013	0,004	0,010	0,051
CRP (mg/L)	0,087	0,038	0,238	2,321	0,024	0,163	0,932

PALS=левопреткоморна деформација во фаза кога преткомората се однесува како резервоар; ЛКМи=левокоморна маса индексирана за површина на телото; CRP=C-реактивен протеин.



Графикон 114. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <13% како зависна варијабла и PALS%, ЛКМи и ниво на CRP во крвта како независни варијабли само за испитаниците со пДМ.

Заклучок:

Дури и во предиабетичната фаза, оптоварувањето на ЛП, ЛК маса индексирана за површина на телото и CRP нивото во крвта се појавија како независни предиктори на субклиничката систолна дисфункција на ЛК.

Овој модел ја поддржува концепцијата дека структурните промени на ЛК (зголемена маса како одраз на рано концентрично ремоделирање) како и редукцијата на преткоморната деформација како одраз на дијастолната крутост и субендокардната дисфункција се јавуваат пред да се појави манифестен ДМТ2 или опаѓање на ЛКЕФ%. Повисокиот CRP укажува дека воспалението од низок степен игра независна улога во миокардното оштетување, што е во согласност со метаболно-воспалителната хипотеза за развој на дијабетично срцево заболување. Скринингот на испитаници со пДМ со ехокардиографска проценка на деформацијата (GLS, PALS) и воспалителните

маркери може да помогне во раното откривање и превенција на дијабетично срцево заболување.

Кога провериме кои би биле независни предиктори за бројот на сегменти со ЛК лонгитудинална деформација од $<13\%$ ($LS<13\%$) како мерка за изразеност на субклиничка систолна дисфункција само кај испитаниците со ДМТ2, резултатите покажаа дека како независни предиктори се појавија (табела 47, графикон 115): индексот на ЛП крутост мерен на ниво на меѓукоморна преграда (LASIs), САД скор индексот и присуство на ЛК хипертрофија произлезена од ЛК маса индексирана за висина крената на 2,7.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

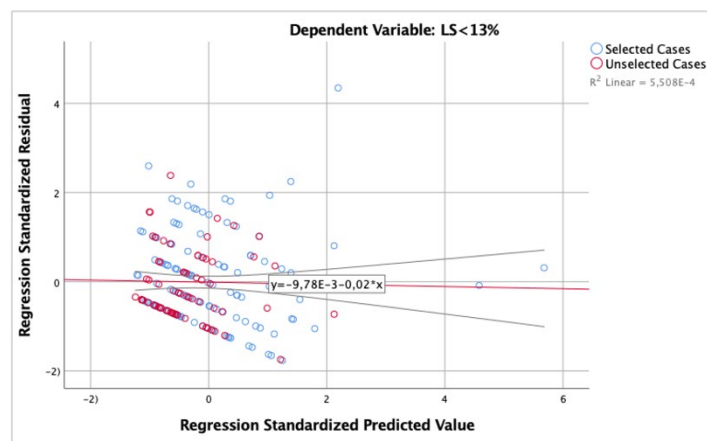
- за секоја единица зголемување на индексот на ЛП крутост мерен на ниво на меѓукоморна преграда (LASIs) доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со $LS<13\%$ за 5,144 (95%CI 2,772-7,517, $p=0,0001$),
- за секоја единица зголемување на САД скор индексот доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со $LS<13\%$ за 11,87 (95%CI 0,820-22,933) $p=0,035$, и
- за секој процент зголемување на постоење на ЛК хипертрофија врз основа на определена ЛК маса индексирана за телесна висина крената на 2,7 ($g/m^{2.7}$) доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со $LS<13\%$ за 0,870 (95%CI 0,033-1,707) $p=0,033$).

Анализата на моделот за испитаниците со ДМТ2 од табела 47 покажа дека најсилно влијание има PALS%, а послабо САД скор индекс и присуство на ЛК хипертрофија.

Табела 47. Резултат од линеарна регресиона анализа на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од $<13\%$ ($LS<13\%$) како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли само за испитаниците со ДМТ2.

Variables	Unstandard B	SD	Standard Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
LASIs	5,144	1,199	0,358	4,292	0,0001	2,772	7,517
САД скор индекс	11,87	5,586	0,167	2,126	0,035	0,820	22,933
ЛКМh ^{2.7} хипер	0,870	0,423	0,171	2,058	0,042	0,033	1,707

PALS=левопреткоморна деформација во фаза кога преткомората се однесува како резервоар; ЛКМh=левокоморна маса индексирана за површина на телото; CRP=C-реактивен протеин.



Графикон 115. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <13% како зависна варијабла и LASIs%, САД скор индекс и ЛК хипертрофија како независни варијабли само за испитаниците со ДМТ2.

Заклучок:

Кај испитаниците со ДМТ2 тип 2, субклиничката ЛК систолна дисфункција ($LS < 13\%$) е детерминирана со тријада на меѓусебно поврзани механизми: Зголемената маса на ЛК го зголемува оптоварувањето на нефункционалните сегменти, покажувајќи дека структурното ремоделирање го усложнува функционалното оштетување.

Моделот демонстрира нарушување на ЛК-ЛП поврзување, манифестирано како повисока вредност на LASI, односно зголемена ЛК крутост релативна на ЛП деформација во време кога ЛП функционира како резервоар, што претставува главно нарушување типично за дијабетична кардиомиопатија.

Од клинички аспект бројот на сегменти со $LS < 13\%$ укажува на системски кардио-метаболен процес на ремоделирање на ЛП и ЛК и значењето на проценката на деформацијата во ехокардиографската проценка со цел детекција на рана дијабетично срцево заболување пред да дојде до опаѓање на ЛКЕФ%.

6.10.3. Левокоморна глобална радијална деформација (GRS%)

Систолната функција на ЛК може суптилно да се влоши пред да се намали ејекционата фракција (ЛКЕФ%). Проценката на миокардната деформација (strain) со употреба на ехокардиографија со следење на точки (STE) може лесно и адекватно да ги квантифицира промените. Притоа, додека GLS% го одразува скратувањето на субендокардните влакна и се случува најрано, со прогресија на болеста или со развој на ремоделирање или хипертрофија доаѓа до нарушување на GRS% (радијална) која го одразува скратувањето на средните миокардни влакна и GCS% (циркумферентна) која го одразува скратувањето на средни и субепикардни влакна.

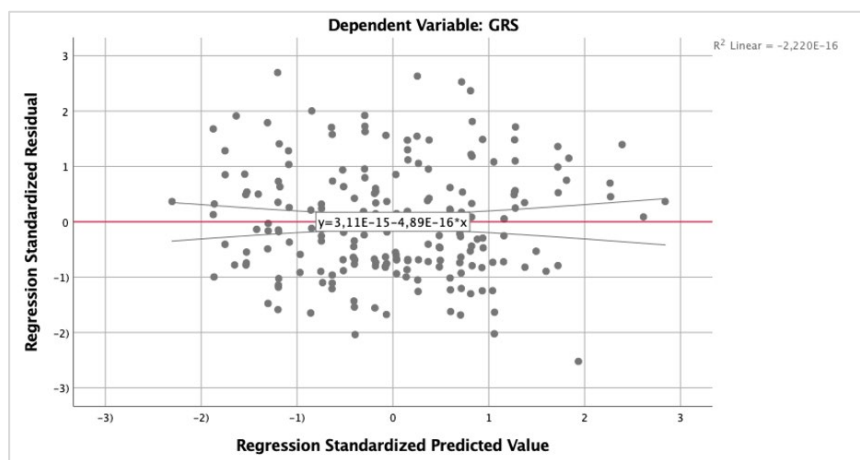
Опаѓањето на GRS% се јавува најдоцна и е најмалку репродуцибилен параметар, но кога има ниска вредност реално го отсликува систолното нарушување.

Така, направивме линеарна регресиона анализа каде GRS% беше зависна варијабла и ги внесовме варијаблите со кои таа покажа значајни корелации: пол, обем на струк и однос струк/колк, ЛК крајно-систолен волумен, ЛКМ, PALS <18%, e's, e'av, ЛКЕФ и ДД дефинирана согласно ASE од 2025 година. Притоа за цела кохорта, ги добивме следниве независни значајни предиктори (табела 48, графикон 116): односот обем на струк/колк и ЛКЕФ%.

Табела 48. Резултат од линеарна регресиона анализа на GRS% како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли за цела кохорта.

Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
Обем на струк/колк (cm)	-47,183	13,506	-0,240	-3,493	0,001	-73,817	-20,549
ЛКЕФ%	0,480	0,200	0,165	2,403	0,017	0,873	0,958

ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција.



Графикон 116. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GRS% како зависна варијабла и односот обем струк/колк и ЛКЕФ% како независни варијабли за цела кохорта.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

– за секоја единица зголемување на односот обем на струк/обем на колк доаѓа до намалување на GRS% за 47,183% (95%CI -73,817-(20,549), $p=0,001$), односно бидејќи се работи за вредност на односот струк/колк под нулата (0,00), крајното толкување ќе биде изразено за една децимала повеќе и ќе биде следно: за

секоја 0,1 единица зголемување на односот доаѓа до намалување (влошување) на GRS% за 4,72%,

– за секоја единица процент намалување на ЛКЕФ% доаѓа до намалување на GRS% за 0,480% (95%CI 0,873-0,958, $p=0,017$).

Анализата на моделот за испитаниците со ДМТ2 од табела 48 покажа дека влијанието врз GRS% на односот на обемот на струкот и обемот на колкот е умерено, а на ЛКЕФ послабо.

Заклучок:

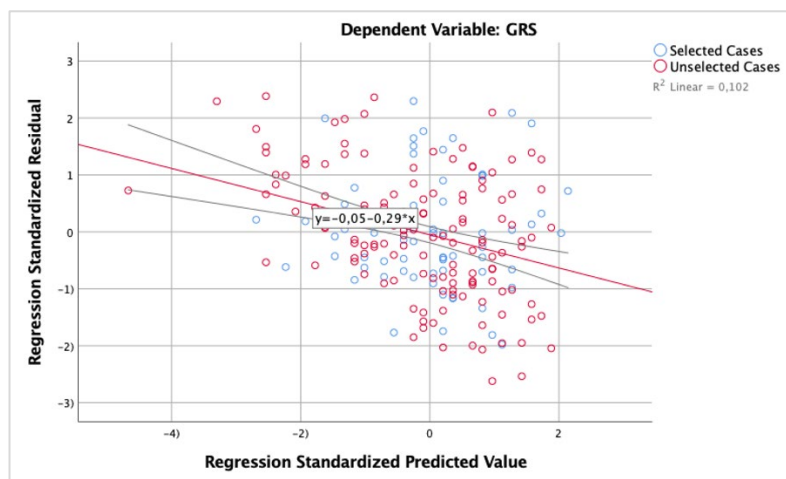
Односот на обемот на струкот и колкот (waist-to-hip ratio-WHR) се појави како моќен негативен предиктор на GRS%, што укажува дека централната дебелина е независно поврзана со субклиничка систолна дисфункција дури и пред појава на манифестно намалување на ЛКЕФ. Ова ја поддржува концепцијата дека ремоделирањето на миокардот поврзано со дебелината (особено висцералната маст) негативно влијае на контрактилноста и деформацијата на миокардот. Затоа, проценката на GRS% заедно со GLS% може да се користат како рани маркери за визуализација на кардиометаболно оштетување кај лица со зголемен WHR. Поврзаноста со ЛКЕФ е очекувана и ја потврдува физиолошката кохерентност, што значи помала ЛКЕФ детерминира и помал GRS% и обратно.

Кога провериме кои би биле независни предиктори за GRS% само кај испитаниците со пДМ, резултатите покажаа дека како независен предиктор се појави ЛК крајно-систолен волумен (табела 49, графикон 117).

Табела 49. Резултат од линеарна регресиона анализа на GRS% како зависна варијабла и независна предиктивна варијабла за испитаниците со пДМ.

Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
ЛКЕСВ (ml)	-0,871	0,241	-0,406	-3,611	0,001	-1,353	-0,390

ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција.



Графикон 117. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GRS% како зависна варијабла и ЛК крајно-систолен волумен како независна варијабла само за испитаниците со пДМ.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

— за секоја единица ml зголемување на ЛК крајно-систолен волумен доаѓа до намалување на GRS% за 0,871% (95%CI 1,353-0,390, $p=0,001$). Стандардизираниот бета коефициент од -0,406 укажува на умерена до изразена големина на ефектот врз GRS%.

Заклучок:

Зголемениот ЛКЕСВ се покажа како моќен сензитивен независен предиктор на помалата GRS%, односно на помалата глобална контракција кај испитаниците со пДМ. Ваквите резултати укажуваат дека дури и кај испитаниците со сочувана ЛКЕФ%, суптилни систолни нарушувања (понижок GRS%) може да бидат веќе присутни кај оние со лесно зголемена ЛК или кај оние со лесно редуцирана ефикасна контрактилност. Значи, намалувањето на GRS% со зголемување на ЛКЕСВ укажува на рано миокардно ремоделирање и нарушена контрактилност поврзана со метаболни стрес и абнормалности на дијастолно-систоленото поврзување кај испитаниците со пДМ.

Од клинички аспект, проценката на ЛК деформација, особено GRS% може да открие рано систолно оштетување кај испитаници со пДМ со нормална ЛКЕФ%, истакнувајќи ја потребата за рана интервенција и модификација на ризикот.

Кога провериме кои би биле независни предиктори за GRS% само кај испитаниците со ДМТ2, резултатите покажаа дека како независни предиктори се појавија (табела 50, графикон 118): односот обем струк/обем колк (WHR) и присуство на врвна левопреткоморна деформација во фаза кога ЛП функционира како резервоар (PALS) од <18%.

Табела 50. Резултат од линеарна регресиона анализа на GRS% како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли само за испитаниците со ДМТ2.

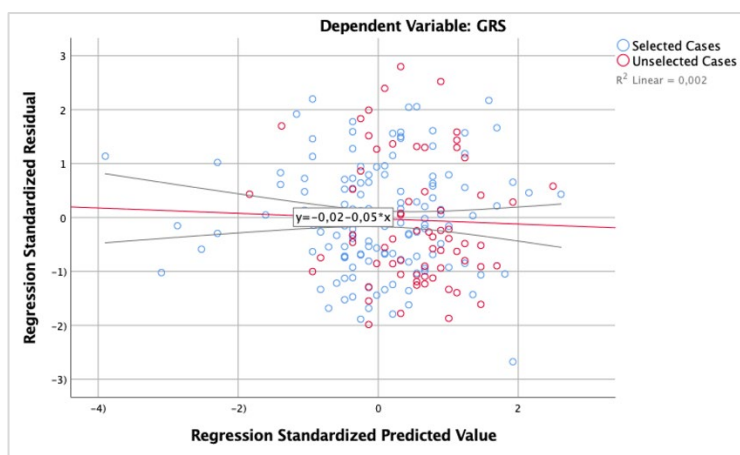
Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
Обем на струк/колк (cm)	-54,398	15,366	-0,290	-3,540	0,001	-84,795	-24,001
PALS <18%	-10,263	4,482	-0,188	-2,290	0,024	-19,130	-1,395

PALS=ЛП деформација во фаза кога преткомората функционира како резервоар.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

- за секоја единица зголемување на односот обем на струк/обем на колк доаѓа до намалување на GRS% за 54,398% (95%CI -84,795-(24,001), $p=0,001$), односно бидејќи се работи за вредност на односот струк/колк под нулата (0,00), крајното толкување ќе биде изразено за една децимала повеќе и ќе биде следно: за секоја 0,1 единица зголемување на односот доаѓа до намалување (влошување) на GRS% за 5,44%,
- за секоја единица процент зголемено присуство на PALS<18% доаѓа до намалување на GRS% за 10,263% (95%CI -19,130-(1,395), $p=0,024$).

Анализата на моделот за испитаниците со ДМТ2 од табела 50 покажа дека влијанието врз GRS% на односот на обемот на струкот и обемот на колкот е умерно, а на PALS<18% послабо.



Графикон 118. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GRS% како зависна варијабла и односот обем струк/колк и присуство на PALS<18% како независни варијабли само за испитаниците со ДМТ2.

Заклучок:

Односот на обемот на струкот и колкот (waist-to-hip ratio-WHR) се појави како моќен негативен предиктор на GRS% кај испитаниците со ДМТ2, што укажува

дека централната дебелина е независно поврзана со субклиничка систолна дисфункција дури и пред појава на манифестно намалување на ЛКЕФ. Ова ја поддржува концепцијата дека ремоделирањето на миокардот поврзано со дебелината (особено висцералната маст) негативно влијае на контрактилноста и деформацијата на миокардот. Затоа, проценката на GRS% заедно со GLS% може да се користат како рани маркери за визуализација на кардиометаболно оштетување кај лица со зголемен WHR. Почестото присуство на PALS <18% како значаен предиктор за редуцирани вредности на GRS% имплицира коегзистирање на ЛП и ЛК механичка дисфункција кај испитаниците со ДМТ2, односно го поддржува концептот на глобално миокардно-преткоморно механичко нарушување, инволвирајќи ги како компонентите на систолната, така и компонентите на дијастолна функција. Од клинички аспект, важно е да се фаворизира користење на интегрирана ехокардиографска проценка (ЛК и ЛП деформација) со цел да се детектира постоење на дијабетично срцево заболување.

6.10.4. Левокоморна глобална циркумферентна деформација (GCS%)

Глобалната циркумферентна ЛК деформација (GCS%) станува засегната откако ќе се наруши GLS%, но пред GRS% и го одразува нарушеното скратување на средните и субепикардни влакна. GCS% е високо сензитивна како на структурни, така и на метаболичен миокарден стрес.

Ја меревме на три нивоа: ендокард, миокард и епикард и затоа ги прикажуваме резултатите од анализите посебно.

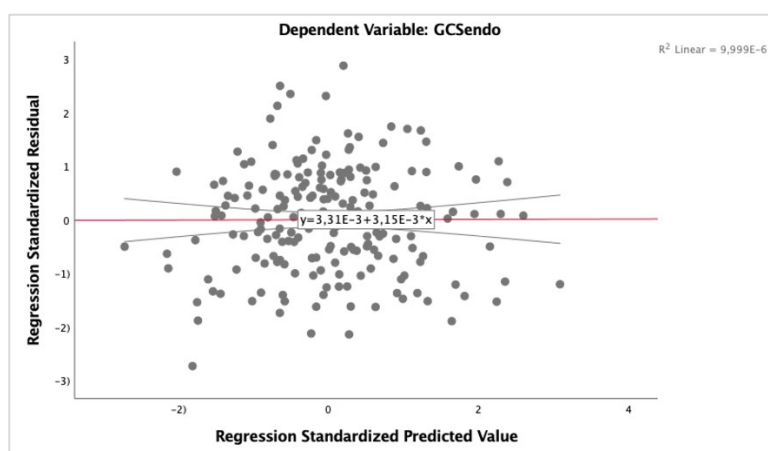
Направивме линеарна регресиона анализа каде **GCSend%** мерена на ендокард беше зависна варијабла и ги внесовме варијаблите со кои таа покажа значајни корелации: ИТМ, обем на струк и однос струк/колк, дебелина на 3S, ЛКМ и ЛКМh2,7, PALS под долна нормална граница и кога PALS е <18%, TAPSE нормализиран за должина на ДК, ДКs'TDI како апсолутна бројка и нормализиран за должина на ДК, E/A<0,8, e'TDI мерен на меѓукоморната преграда, на страничниот сид и даден како просек и присутна редукција на e'sTDI и e'avTDI, E/e'1 и E/e'av, LASIav>0,26, ЛКЕФ, САД скор индекс, и ДД дефинирана согласно ASE од 2016 и 2025 година, како и според Tolvaj и сор. од 2025.

Анализата за цела кохорта ги даде следниве независни значајни предиктори (табела 51, графикон 119): односот обем на струк/колк, e'TDI, ЛКЕФ%, ИТМ и ДКs'TDI.

Табела 51. Резултат од линеарна регресиона анализа на GCSend% како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли за цела кохорта.

Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
Обем на струк/колк (cm)	-16,365	6,324	-0,180	-2,588	0,010	-28,839	-3,891
e'ITDI (cm/s)	0,527	0,173	0,206	3,047	0,003	0,186	0,868
ЛКЕФ%	0,189	0,091	0,142	2,085	0,038	0,010	0,368
ИТМ (kg/m2)	-0,201	0,088	-0,153	-2,286	0,023	-0,375	-0,028
ДКс'TDI (cm/s)	0,429	0,201	0,143	2,134	0,034	0,032	0,826

e'ITDI=врвна ткивна брзина на страничниот сид мерена на ниво на митрален прстен, ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција, ИТМ=индекс на телесна маса, ДКс'TDI=ткивна брзина во систола мерена на ниво на трикуспиден прстен.



Графикон 119. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GCSend% како зависна варијабла и односот обем струк/обем колк, e'l, ЛКЕФ, ИТМ и ДКс' како независни варијабли за цела кохорта.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

- за секоја единица зголемување на односот обем на струк/обем на колк (централна дебелина) доаѓа до намалување на GCSend% за 16,365% (95%CI - 28,839- (-3,891), p=0,010), односно бидејќи се работи за вредност на односот струк/колк под нулата (0,00), крајното толкување ќе биде изразено за една децимала повеќе и ќе биде следно: за секоја 0,1 единица зголемување на односот доаѓа до намалување (влошување) на GRS% за 1,6%,
- за секој cm/s намалување на e'ITDI доаѓа до намалување на GCSend% за 0,527% (95%CI 0,186-0,868 p=0,003),
- за секој процент намалување на ЛКЕФ% доаѓа до намалување на GCSend% за 0,189% (95%CI 0,010-0,368, p=0,038),

– за секоја единица зголемување на ИТМ (kg/m^2) доаѓа до намалување на GCSend% за 0,201% (95%CI -0,375-(-0,028, $p=0,023$),

– за секој cm/s намалување на ДКs'TDI доаѓа до намалување на GCSend% за 0,429% (95%CI 0,032-0,826 $p=0,034$

Анализата на моделот за испитаниците од табела 51 покажа дека влијанието врз GCSend% на сите независни варијабли е слабо до умерено, но сепак статистички значајно.

Заклучок:

Односот на обемот на струкот и колкот (waist-to-hip ratio-WHR) се појави како моќен негативен предиктор на GCSend% во нашата кохорта, што укажува дека централната дебелина е независно поврзана со субклиничка систолна дисфункција. Централната (висцеларна) дебелина, како и самата дебелина манифестирана со ИТМ ја нарушуваа контрактилноста на миокардните влакна кои се поврзани со циркумферентното скратување. Механизмот на ова нарушување вообичаено вклучува зголемено после-оптоварување, инфламација од низок степен, експандиран плазма волумен, миокардна липидна инфилтрација и интерстицијална фиброза. Дури и пред да се појави ЛК хипертрофија, концентричното ремоделирање кое е поврзано со висцералната маст ја редуцира циркумферентната деформација. Што се однесува на е'TDI, заедно со GCS% се намалуваат рано во метаболната и хипертензивна болест на срцето и нивното паралелно нарушување сигнализира рана дисфункција на дијастолно-систолично поврзување. GCS% е поврзана и со глобалната пумпна функција при што е повеќе сензитивна на суптилно систолно нарушување од ЛКЕФ% сама за себе. И на крај меѓукоморната преграда придонесува кон ЛК циркумферентна и ДК лонгитудинална механика, така што влошените ДК перформанси кореспондираат со влошена ЛК деформација.

Кога провериме кои би биле независни предиктори за GCSend% само кај испитаниците со пДМ, резултатите покажаа дека како независен предиктор се појави ЛК маса индексирана за телесна висина крената на 2,7 (табела 52, графикон 120).

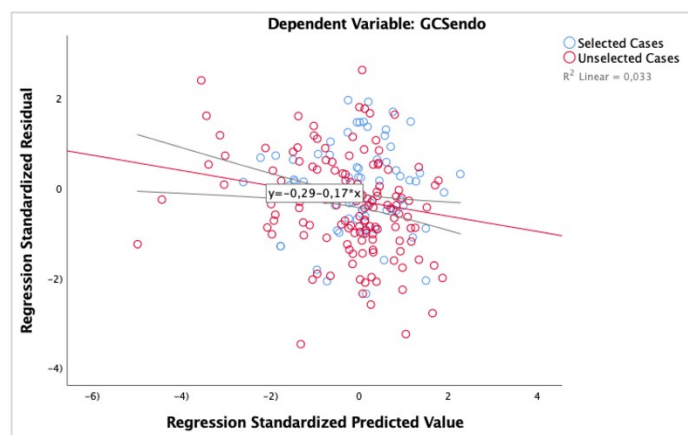
Табела 52. Резултат од линеарна регресиона анализа на GCSend% како зависна варијабла и независна предиктивна варијабла за испитаниците со пДМ.

Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
ЛКМh ^{2,7} ($\text{g/m}^{2,7}$)	-0,198	0,089	-0,269	-2,231	0,029	-0,376	-0,021

ЛКМh^{2,7}=левокоморна маса индексирана за телесна висина крената на 2,7.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

– за секој $\text{g/m}^{2,7}$ зголемување на ЛК маса доаѓа до намалување на GCSend% за 0,198% (95%CI -0,376-(-0,021), $p=0,029$). Стандардизираниот бета коефициент од 0,206 укажува на умерена големина на ефектот врз GCSend%.



Графикон 120. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GCSend% како зависна варијабла и ЛКМ индексирана за телесна висина крената на 2,7 како независни варијабли само за испитаниците со пДМ.

Заклучок:

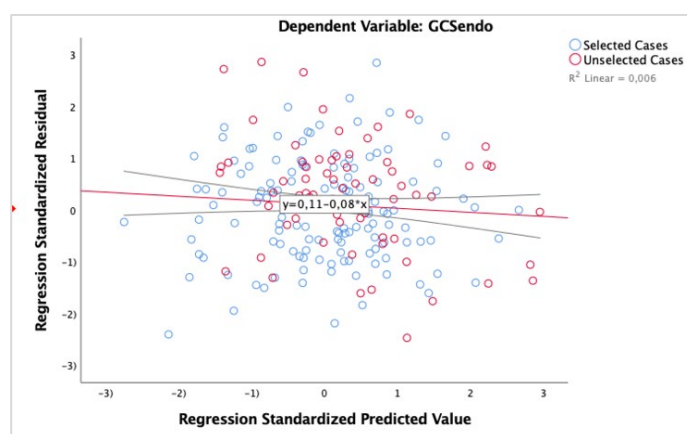
Повисоката ЛК маса е значајно и независно поврзана со полоша циркуферентна деформација на ендакардно ниво кај испитаниците со пДМ, рефлектирајќи го субклиничкото концентрично ремоделирање присутно во пДМ. Се смета дека инсулинската резистенција и инфламација од низок степен во пДМот ја промовираат појавата на миоцитна хипертрофија, интерстицијална фиброза, нарушен контрактилитет и релаксација што ултимативно води до редуцирано скратување на циркуферентните миокардни влакна. Ваквите промени индицираат миокардно ремоделирање-фаза сè уште на компензација (сочувана ЛКЕФ%), но со суптилна компромитација на контрактилната ефикасност. Овие наоди го поддржуваат концептот на предеклиничко дијабетично срцево заболување во кој хипертрофичната адаптација како структурна промена и претходи на компромитацијата на функцијата на ЛК.

Кога провериме кои би биле независни предиктори за GCSend% само кај испитаниците со ДМТ2, резултатите покажаа дека како независни предиктори се појавија (табела 53, графикон 121): $e'ITDI$, ЛКЕФ%, односот обем на струк/колк и $DKs'TDI$.

Табела 53. Резултат од линеарна регресиона анализа на GCSend% како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли само за испитаниците со ДМТ2.

Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	T	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
e'ITDI (cm/s)	0,600	0,208	0,233	2,878	0,005	0,187	1,012
ЛКЕФ%	0,229	0,101	0,183	2,267	0,025	0,029	0,428
Обем на струк/колк (cm)	-0,134	0,045	-0,247	-3,003	0,003	-0,222	-0,046
ДКs'TDI (cm/s)	0,633	0,242	0,214	2,617	0,010	0,154	1,111

e'ITDI=врвна ткивна брзина на страничниот сид мерена на ниво на митрален прстен, ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција, ДКs'TDI=ткивна брзина во систола мерена на ниво на трикуспиден прстен.



Графикон 121. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GCSend% како зависна варијабла и e'ITDI, ЛКЕФ%, односот обем на струк/колк и ДКs'TDI како независни варијабли само за испитаниците со ДМТ2.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

- за секој cm/s намалување на e'ITDI доаѓа до намалување на GCSend% за 0,600% (95%CI 0,187-1,012 p=0,005),
- за секој процент намалување на ЛКЕФ% доаѓа до намалување на GCSend% за 0,229% (95%CI 0,029-0,428, p=0,025),
- за секоја единица зголемување на односот обем на струк/обем на колк доаѓа до намалување на GCSend% за 0,134% (95%CI -0,222-(-0,046), p=0,003), и
- за секој cm/s намалување на ДКs'TDI доаѓа до намалување на GCSend% за 0,633% (95%CI 0,154-1,111 p=0,010).

Анализата на моделот за испитаниците од табела 53 покажа дека влијанието врз GCSend% на сите независни варијабли е умерено, но статистички значајно.

Заклучок:

Циркумферентната дисфункција кај ДМТ2 се објаснува со комбинација од висцерална дебелина и нарушена релаксација што е главна карактеристика на

фенотипот на дијабетично срцево заболување (види пошироки објаснувања за истите параметри во делот за цела кохорта). Дури и ако е сочувана ЛКЕФ%, намалената GCS% идентификува рано систолно нарушување поврзано со метаболно оптоварување и ДД — белег на фенотипот на СС-СЕФ кај ДМТ2.

Може да се заклучи дека во предМ доминира структурно ремоделирање, а во ДМТ2 метаболно и функционално нарушување кое води во редукција на GCS%. Прогресивното влошување на GCS% води од рана концентрична хипертрофија до дијабетично срцево заболување, дури и со сочувана ЛКЕФ%.

Натаму, направивме линеарна регресиона анализа каде GCSmid% мерена на ниво на миокард (mid-wall) беше зависна варијабла и ги внесовме варијаблите со кои таа покажа значајни корелации: ИТМ, обем на струк и однос струк/колк, ниво на инсулин во крв, ЛКМh2,7 и присутна хипертрофија врз основа на овој критериум, PALS% и PALS% под долна нормална граница и кога PALS е <23%, PACS% и PACS% под долна средна вредност, TAPSE нормализиран за должина на ДК, ДКs'TDI нормализирана за должина на ДК, E/A<0,8, e'TDI мерен на меѓукоморната преграда, на страничниот сид и даден како просек и присутна нивна редукција, E/e'1 и E/e'av, LASIav>0,26, ЛКЕФ и ДД дефинирана согласно ASE од 2016 и 2025 година, како и според Tolvaj и сор. од 2025.

Анализата за цела кохорта ги даде следниве независни значајни предиктори (табела 54, графикон 122): односот обем на струк/колк, e'TDI, ЛКЕФ%, ИТМ и ДКs'TDI.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

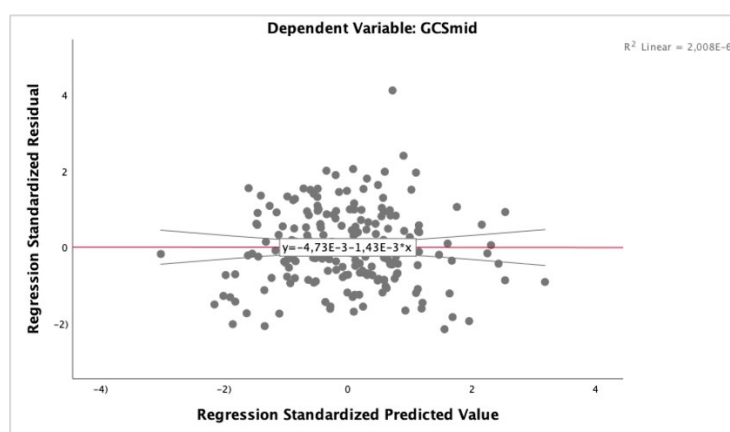
- за секој cm/s намалување на e'TDI доаѓа до намалување на GCSmid% за 0,373% (95%CI 0,110-0,636 p=0,006),
- за секој kg/m2 зголемување на индексот на телесна мса (ИТМ) доаѓа до намалување на GCSmid% за 0,171% (95%CI -0,304-(-0,035), p=0,014),
- за секој процент намалување на ЛКЕФ% доаѓа до намалување на GCSmid% за 0,148% (95%CI 0,011-0,284, p=0,034).

Анализата на моделот за испитаниците од табела 54 покажа дека влијанието врз GCSmid% на сите независни варијабли е слабо до умерено, но сепак статистички значајно.

Табела 54. Резултат од линейна регресиона анализа на GCSmid% како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли за цела кохорта.

Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	T	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
e'TDI (cm/s)	0,373	0,133	0,193	2,795	0,006	0,110	0,636
ИТМ (kg/m ²)	-0,171	0,069	-0,171	-2,488	0,014	-0,306	-0,035
ЛКЕФ%	0,148	0,069	0,147	2,131	0,034	0,011	0,284

e'TDI=врвна ткивна брзина на страничниот сид мерена на ниво на митрален прстен, ИТ;=индекс на телесна маса; ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција.



Графикон 122. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GCSmid% како зависна варијабла и e'TDI, ИТМ и ЛКЕФ како независни варијабли за цела кохорта.

Заклучок:

Во испитуваната кохорта, како независни предиктори за промената (намалувањето) GCS% на средниот сид беа маркерите на систолната функција (ЛКЕФ%), дијастолните перформанси (e'TDI) и индексот на телесна маса (ИТМ). Повисокиот ВМІ се појави како единствена негативна детерминанта, зајакнувајќи го концептот на механичко оштетување поврзано со дебелина дури и во субклиничките фази на дијабетично срцево заболување. Од друга страна, e'TDI, заедно со GCS% се намалуваат рано во метаболната и хипертензивна болест на срцето и нивното паралелно нарушување сигнализира рана дисфункција на дијастолно-систолното поврзување. Ваквите промени индицираат миокардно ремоделирање-фаза сè уште на компензација (сочувана ЛКЕФ%), но со суптилна компромитација на контрактилната ефикасност. Овие наоди го поддржуваат коценптот на предклиничка дијабетично срцево заболување во кој хипертрофичната адаптација како структурна промена и претходи на компромитацијата на функцијата на ЛК.

Кога провериме кои би биле независни предиктори за GCSmid% само кај испитаниците со пДМ, резултатите покажаа дека како независен предиктор се

појави ЛК маса индексирана за телесна висина крената на 2,7 (табела 55, графикон 123).

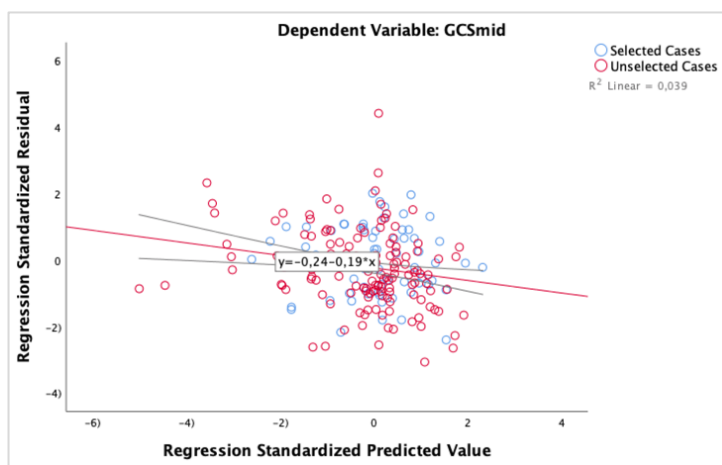
Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

– за секој $\text{g/m}^{2,7}$ зголемување на ЛК маса доаѓа до намалување на GCSmid% за 0,198% (95%CI -0,376-(-0,021), $p=0,029$). Стандардизираниот бета коефициент од 0,333 укажува на умерена до изразена големина на ефектот врз GCSmid%.

Табела 55. Резултат од линеарна регресиона анализа на GCSmid% како зависна варијабла и независна предиктивна варијабла за испитаниците со пДМ.

Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	T	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
ЛКМh ^{2,7} ($\text{g/m}^{2,7}$)	-0,184	0,065	-0,333	-2,807	0,007	-0,314	-0,053

ЛКМh^{2,7}=левокоморна маса индексирана за телесна висина крената на 2,7.



Графикон 123. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GCSmid% како зависна варијабла и ЛКМ индексирана за телесна висина крената на 2,7 како независни варијабли само за испитаниците со пДМ.

Заклучок:

Повисоката ЛК маса е значајно и независно поврзана со полоша циркуферентна деформација на миокардно ниво кај испитаниците со пДМ, рефлектирајќи го субклиничкото концентрично ремоделирање присутно во пДМ. Овие наоди го поддржуваат концептот на предклиничка дијабетично срцево заболување во кој хипертрофичната адаптација како примарно структурна промена и претходи на компромитацијата на функцијата на ЛК која се манифестира со нарушување на индексите на систолна и/или дијастолна функција. Детектирањето на зголемената ЛК маса заедно со редуцираните вредности на GCSmid% идентификува испитаници кои се во фаза на транзиција од рано концентрично ремоделирање кон субклиничка миокардна дисфункција, односно како рана скрининг алатка за кардиометаболно ремоделирање пред појава на манифестен ДМТ2.

Кога провериме кои би биле независни предиктори за GCSmid% само кај испитаниците со ДМТ2, резултатите покажаа дека како независни предиктори се појавија (табела 56, графикон 124): присутна ДД дефинирана согласно ASE од 2016 год и присуство на вредности за PACS под средна нормална вредност.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

– за секој зголемен процент присуство на ДДASE2016 год. доаѓа до намалување на GCSmid% за 3,813% (95%CI -6,481-(-1,144), $p=0,005$).

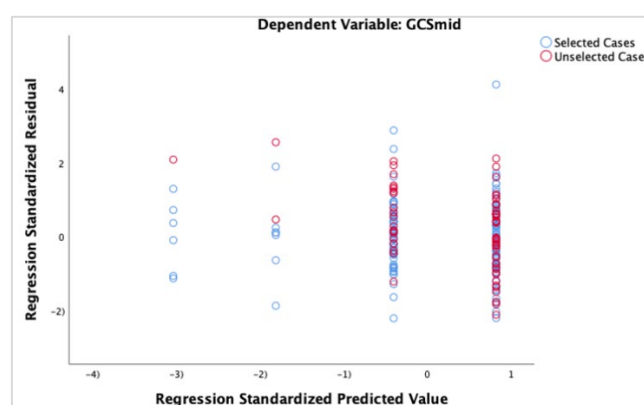
– за секој зголемен процент на присуство на PACS под нормална средна вредност доаѓа до намалување на GCSmid% за 1,770% (95%CI -3,347-(-0,192), $p=0,028$).

Анализата на моделот за испитаниците од табела 56 покажа дека влијанието врз GCSmid% на сите независни варијабли е умерено, но сепак статистички значајно.

Табела 56. Резултат од линеарна регресиона анализа на GCSmid% како зависна варијабла и независни предиктивни варијабли само за испитаниците со ДМТ2.

Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	t	Sig.	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
ДДASE 2016%	-3,813	1,349	-0,242	-2,827	0,005	-6,481	-1,144
PACS lower average%	-1,770	0,797	-0,187	-2,220	0,028	-3,347	-0,192

ДДASE2016=дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2016 год; PACS с.н.= под средна нормална вредност.



Графикон 124. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GCSmid% како зависна варијабла и ДД дефинирана според ASE од 2016 год. и присуство на PACS% под средна нормална вредност само за испитаниците со ДМТ2.

Заклучок:

Кај испитаниците со манифестен ДМТ2, присуството на ДД (дефинирано согласно ASE од 2016 год.) и редуцираната преткоморна деформација во

контрактилната фаза независно го предвидува појавата на редуцирана GCSmid%. Овие резултати рефлектираат постоење на миокардна фиброза, микроваскуларна болест и интерстицијална крутост кои го нарушуваат циркуферентното скратување на ниво на средниот сид, но истовремено ја нарушуваат и дијастолната релаксација.

И додека во фаза на пДМ зголемена ЛК маса и лесно редуцирана GCS% идентификуваат испитаници со рана реверзибилна фаза на болеста каде агресивната модификација на ризик факторите би помогнала да се забави прогресијата на болеста, во фаза на манифестен ДМТ2, нарушената GCS% е поврзана со напредно дијастолно нарушување, како и нарушување на преткоморната деформација што имплицира фиброза и помалку реверзибилна фаза на болеста со повисок ризик од појава на СС-СЕФ и евентуално полоша прогноза.

И најпосле, направивме линеарна регресиона анализа каде GCSepi% мерена на ниво на епикард беше зависна варијабла и ги внесовме варијаблите со кои таа покажа значајни корелации: инсулин и ДД дефинирана согласно ASE од 2016 год.

Линеарната регресиона анализа покажа дека поголемата застапеност на ДД дефинирана согласно ASE од 2016 год. се појави како независен значаен предиктор на редуцираната GCSepi% како за цела кохорта, така и за испитаниците со ДМТ2 (табела 57), додека за испитаниците со пДМ отсутуваше независен предиктивен фактор за редуцирани вредности на GCSepi%.

Табела 57. Резултат од линеарна регресиона анализа на GCSepi% како зависна варијабла и ДД согласно ASE од 2016 год. како независна предиктивне варијабла за цела кохорта и само за испитаниците со ДМТ2.

						95%CI for Exp (B)	
Variables	Unstand. B	SD	Stand. Beta	t	Sig.	Lower	Upper
Цела кохорта							
ДДASE 2016%	-2,007	0,951	-0,148	-2,111	0,036	-3,882	-0,132
Испитаници со ДМТ2							
ДДASE 2016%	-2,585	1,100	-0,200	-2,351	0,020	-4,760	-0,410

ДДASE2016=дијастолна дисфункција дефинирана со критериуми согласно ASE (American Society of Echocardiography) од 2016 год.

Интерпретацијата на линеарната регресиона анализа е следна:

– за секој зголемен процент присуство на ДДASE2016 год. доаѓа до намалување на GCSepi% за 2,007% (95%CI -3,882-(-0,132), p=0,036) за цела кохорта.

– за секој зголемен процент присуство на ДДASE2016 год. доаѓа до намалување на GCSepi% за 2,585% (95%CI -4,760-(-0,410), $p=0,020$) само за испитаниците со ДМТ2.

Анализата на моделите за испитаниците од табела 57 покажа дека влијанието врз GCSepi% на ДД дефинирана согласно ASE од 2016 год. е слабо до умерено, но сепак статистички значајно.

Заклучок:

Епикардната циркумферентна деформација (GCSepi%) го одразува скратувањето на надворешниот миокарден слој, во голема мера определено од архитектурата на средните до епикардните влакна и механиката на коморната торзија. GCSepi% помалку е чувствителна на метаболни промени од другите два зида или слоеви, но е засегната кога болеста напредува кон фиброза, крутост и структурно нарушување. Патофизиолошки, ова укажува дека фиброзата и крутоста што влијаат на дијастолното полнење се протегаат и на надворешните миокардни слоеви, намалувајќи ја нивната контрактилна ефикасност и торзија. Така, намалувањето на GCSepi% и дијастолната дисфункција веројатно делат заеднички структурен супстрат - миокардна фиброза и експанзија на екстрацелуларниот матрикс. Во групата со ДМТ2 ефектот на ДД врз GCSepi% е поголем од оној на целата кохорта (коефициент бета) што укажува на напредното миокардно ремоделирање во кое коегзистираат систолната и ДД. Отсуството, пак, на независни предиктори во групата со нДМ покажува дека епикардната циркумферентна деформација е сè уште сочувана и дека субклиничките промени се ограничени на субендокардниот слој и слојот на средниот ѕид.

Од клинички аспект епикардијалното оштетување на GCS% се појавува само кога дијастолната дисфункција е веќе присутна, што укажува на понапредна или фибротична инволвираност на миокардот кога е тој навлезен во фаза што е помалку реверзибилна. Затоа, GCSepi% би можело да послужи како маркер за прогресија на болеста, а не како рана субклиничка промена.

Репродуцибилност

Со цел да ја процениме репродукцибилноста на мерењата на миокардната деформацијата, го пресметавме Intraclass Correlation Coefficient (ICC), проценивме 15 случајно избрани ехокардиографски записи во две различни времиња (прилики) од страна на докторандот и менторот-супервизор. Притоа резултатите беа следни:

- ICC за ЛК лонгитудинална деформација беше 0,953 (95%CI 0.861–0.984, $p=0,0001$).

- ICC за ДК лонгитудинална деформација беше 0,936 (95%CI 0.810–0.979, $p=0,0001$).
- ICC за ЛК радијална деформација беше 0,896 (95%CI 0.581–0.974, $p=0,001$).
- ICC за ЛК циркумферентна деформација на ендокардно ниво беше 0,886 (95%CI 0.684–0.959, $p=0,0001$).
- ICC за PALS% беше 0,822 (95%CI 0.283–0.956, $p=0,009$).
- ICC за PACS% беше 0,897 (95%CI 0.587–0.975, $p=0,001$).

Највисока репродукцибилност забележавме при мерење на ЛК лонгитудинална деформација што беше и очекувано поради почестата негова употреба во практиката, додека најниска, иако задоволителна репродукцибилност беше забележана во однос на мерењето на деформацијата на левата преткомора.

7. Дискусија

Дијабетес мелитус тип 2 (ДМТ2) претставува хронично метаболно заболување со прогресивна инсулинска резистенција и релативен инсулински дефицит (78), кое претставува една од водечките причини за морбидитет и морталитет на глобално ниво (79). Покрај хипергликемијата, болеста е придружена со комплексни патофизиолошки механизми – микроваскуларна и макроваскуларна дисфункција, хронично воспаление, липотоксичност и миокардна фиброза – кои го оштетуваат кардиоваскуларниот систем уште во раните фази на болеста (80).

Поради овие процеси, испитаниците со ДМТ2 имаат значително зголемен ризик од атеросклеротска кардиоваскуларна болест, СС (особено со сочувана ејекциона фракција – СС-СЕФ), ДД, аритмии, кардиоренален синдром и ремоделирање на миокардот (78). Современите водичи го нагласуваат фактот дека ДМТ2 не е само метаболно, туку и **кардиоваскуларно заболување**, со потреба за рано откривање на субклинички структурни и функционални промени на срцето (3).

Во овој контекст, анализата на ЛК и ДК структура и функција, преткоморните параметри и strain-технологијата има клучна улога во идентификација на раните промени, пред појава на симптоми или значајни хемодинамички нарушувања (81).

Базални карактеристики на испитаниците со пДМ и ДМТ2

Возраст, пол и етничка припадност

Испитаниците од нашата студија беа на средна возраст од 54 години од кои најмладиот имаше 31 година, а најстариот 69 години (табела 8). Според популациона анализа на Smokovski и сор. (82), која ги опфаќа сите регистрирани случаи на ДМТ2 во Северна Македонија, вкупниот број на дијагностицирани испитаници во 2018 година изнесувал 84.568, од кои 36.119 (42,7%) мажи и 48.449 (57,3%) жени. Средната возраст на дијагностицираните испитаници во нашата држава била значително повисока, $62,6 \pm 12,5$ години (82). Оваа разлика е очекувана и главно произлегува од критериумите за вклучување во нашата студија, кои ја ограничуваат старосната структура и резултираат со помлада популација во споредба со националниот регистар. Испитаниците од групата со пДМ беа со средна возраст од 52 години, додека тие со ДМТ2 имаа средна возраст од 55 години, што е и очекувано со оглед на природниот прогресивен тек на овие две состојби.

Добиената разлика во средната возраст не ја одразува целосно реалната епидемиолошка состојба, бидејќи во нашата студија беа вклучени само испитаници постари од 30 години, а познато е дека пДМ може да се јави и кај помлади возрасни групи (82). Овој критериум за вклучување веројатно придонел за повисоката просечна возраст во групата со пДМ, во споредба со очекуваната возраст во општата популација.

Застапеноста на машкиот и женски пол беше прилично воедначена со лесно зголемен процент на женскиот пол (54,2%). Во нашата студија се забележа јасно различен полов профил помеѓу групите со ДМТ2 и пДМ. Додека во групата со ДМТ2 преовладуваа мажите (55,6%), кај пДМ беше забележана значајно поголема застапеност на жени (73,5%) (табела 8). Овие наоди се делумно во согласност со светските податоци, кои покажуваат дека преваленцијата на пДМ варира меѓу мажите и жените во зависност од дефиницијата (IFG, IGT, HbA1c) и популацијата (83,84). Неколку популациски студии не наоѓаат значајни полови разлики со нарушената гликозна толеранција (IGT) (85), додека други, како извештаите на Центрите за контрола и превенција на болести (CDC) за нарушена гликозна толеранција (IGT) и HbA1c, прикажуваат повисока преваленција кај мажите (86). Сепак, постојат и податоци дека кај одделни популации жените почесто се класифицираат како оние со пДМ, особено по 40-тата година, што може да се поврзе со хормонални промени, поголема преваленција на централна дебелина и различни модели на здравствено однесување (87,88). Затоа, застапеноста на половите во нашата студија е во рамките на прифатливата варијабилност и одразува популациски специфичности.

Во однос на етничката припадност, во нашата студија, албанската националност (52%) лесно предоминираше врз другите националности. Во РСМ нема јавни, големи-популациски, меѓународно-публикувани податоци кои јасно ја прикажуваат преваленцијата на пДМ/ДМТ2 разградена по етничка припадност. Националните регистри и извештаи обично даваат анализи по пол, возраст и урбано/рурално, но не и по етничка група (82). Ова претставува празнина во податоците која во иднина треба да се пополни.

Антропометриски мерења

Во нашата студија, кај сите испитаници беше измерено телесна тежина, висина, обем на струк, обем на колкови, однос помеѓу обем на струк и обем на колкови, индекс на телесна маса – ИТМ (BMI) и индекс на телесна површина (BSA). Добиената средна вредност на ИТМ укажуваше на преовладувачка состојба на дебелина; 46,8% од испитаниците беа класифицирани како дебели, а 42,4% со прекумерна телесна тежина. Кај испитаниците со ДМТ2 застапеноста на прекумерна телесна тежина и дебелина беше иста (по 45,2%), додека кај испитаниците со пДМ доминираше дебелината (50,0%) (графикон 1). Иако разликите помеѓу групите не беа статистички значајни ($p=0,367$), високата застапеност на прекумерна телесна тежина и дебелина меѓу лицата со нарушена гликемија е во согласност со богатата литература која ја поврзува зголемената вредност на индексирани телесна маса (ИТМ) со ризикот за развој и прогресија на пДМ во ДМТ2 (89-91). Оваа застапеност е во согласност со податоците за Република Северна Македонија, каде националната анализа на Smokovski и сор. (82) покажува висока метаболна оптовареност кај испитаниците со ДМТ2, со просечен ИТМ во категорија на прекумерна тежина/дебелина. Дополнително, епидемиолошките податоци од регионот на Западен Балкан и соседните земји покажуваат слично висока преваленција на дебелина кај лица со пДМ и ДМТ2, што ја потврдува доминантната улога на зголемената телесна маса во развојот на нарушена гликемија (92,93). Голем број на клинички студии укажуваат на зголемен релативен ризик од појава на ДМТ2 за околу 4,6 пати кај жените, односно 3,5 пати кај мажите со ИТМ поголема од 29.9 kg/m^2 во споредба со оние со ИТМ помала од 24.9 kg/m^2 (94). Исто така, големи мета-анализи доследно укажуваат дека прекумерната тежина и дебелината се најсилните модифицирачки фактори за премин од пДМ кон ДМТ2, при што ризикот расте линеарно со порастот на ИТМ (89,95). Нашите резултати, со слична застапеност на прекумерна тежина и дебелина и кај пДМ и кај ДМТ2, ги одразуваат овие глобални трендови и укажуваат дека популацијата со нарушена гликемија во Република Северна Македонија спаѓа во високоризична категорија според светските стандарди.

Во нашата кохорта беа забележани изразено високи вредности на антропометриските параметри поврзани со централната дебелина. Средниот обем

на струк беше $102,18 \pm 11,77$ cm, без значајна разлика меѓу испитаниците со ДМТ2 и пДМ. Слично, обемот на колк не покажа статистички значајни разлики меѓу групите. Меѓутоа, односот струк/колк (waist-hip ratio – WHR), кој е повеќе сензитивен индикатор за висцерална маст и кардиометаболен ризик, беше значајно различен меѓу групите ($p=0,0001$). Испитаниците со ДМТ2 имаа повисок WHR ($0,92 \pm 0,06$) во споредба со испитаниците со пДМ ($0,88 \pm 0,05$), што укажува на поголема висцерална дебелина кај дијабетичарите. Овие резултати се во согласност со големите систематски прегледи и мета-анализи, кои покажуваат дека WHR е посилен предиктор на ризик за ДМТ2 во споредба со ИТМ или обемот на струк сам по себе (90,96). Vasquez и сор. (96) покажуваат дека WHR има супериорна предиктивна вредност за инцидентен ДМТ2 во споредба со традиционалните антропометриски показатели. Дури и минимални разлики во WHR се асоцирани со значајно зголемување на ризикот од нарушена гликемија и прогресија кон ДМТ2 (90,96,97). Дополнително, Регионалните податоци од Западен Балкан и соседните земји укажуваат на висока преваленција на централен тип дебелина и кај пДМ и кај ДМТ2, каде WHR често се појавува како поцврст индикатор на метаболен ризик отколку самиот обем на струк. Овој тренд е забележан во Србија, Хрватска и Северна Македонија, каде антропометриските параметри кои ја одразуваат висцералната дебелина се значајно поврзани со нарушената гликемија и ДМТ2 (93,99). Нашите резултати го поддржуваат овој регионален и глобален образец, укажувајќи дека WHR може да биде по значаен параметар за стратификација на ризик кај локалната популација и дека идентификацијата на централната дебелина е клучна во превенцијата на прогресија од пДМ кон ДМТ2.

Ризик фактори

Артериска хипертензија

Артериската хипертензија, како еден од главните кардиоваскуларни ризик-фактори, беше високо застапена во нашата студија — присутна кај 48,8% од целата кохорта, односно кај 48,9% од испитаниците со ДМТ2 тип 2 и 48,5% од оние со пДМ ($p=0,961$) (табела 8).

Упатствата од Европското здружение за кардиологија (ESC) за управување на KB3 кај испитаници со ДМТ2 од 2023 година, ја истакнува потребата од систематски скрининг на хипертензија, како дел од кардиоваскуларната проценка

кај лица со ДМТ2 (3). Најновите упатства на ESC за 2024 година за управување со покачен крвен притисок и хипертензија, го задржуваат прагот за дијагноза на хипертензија од $\geq 140/90$ mmHg, но воведуваат и нова категорија — **‘покачен артериски притисок’ (elevated BP)**, дефинирана со вредности на 120–139/70–89 mmHg, со цел порано препознавање на лица со зголемен ризик за идно развивање на артериска хипертензија и кардиоваскуларни збиднувања (100). Покачениот артериски притисок е силно поврзан со појава на новодијагностициран ДМТ2. Оваа врска неодамна е потврдена како каузална и подложна на терапевтска модификација (101). Во најновите истражувања на ESC/EURObservational Research Programme (EORP) EUROASPIRE, историја на хипертензија била присутна кај 80% од мажите и 87% од жените со познат ДМТ2, и кај 74% од мажите и 81% од жените со новодијагностициран ДМТ2 и историја на коронарна срцева болест (CHD) (3), каде застапеноста на артериската хипертензија кај испитаниците со ДМТ2 е поголема, споредбено со наодите од нашата студија. Во студијата на Cai X и сор. (102), преваленцијата на артериската хипертензија, дефинирана според JNC-7 критериумите, изнесувала 56,7% кај лицата со нормална гликорегулација, 59,9% кај лицата со пДМ и 71,6% кај лицата со ДМТ2.

Нашите резултати во голема мера ја рефлектираат методологијата на регрутација, бидејќи испитаниците беа вклучувани по принцип на достапност со цел да се постигне приближно израмнет број учесници со пДМ и ДМТ2, со или без присутна артериска хипертензија. Поради фактот што идентификацијата и регрутацијата на испитаници со ДМТ2 без хипертензија беше значително потешка во споредба со испитаниците со веќе дијагностицирана хипертензија, сметаме дека реалната застапеност на хипертензија кај испитуваната популација веројатно е поблиска до податоците што ги пријавуваат големите европски регистри и епидемиолошки студии.

Дислипидемија

Дислипидемијата беше високо застапена во нашата кохорта и беше присутна кај 66,5% од сите испитаници. Според подгрупите, дислипидемија беше утврдена кај 73,3% од испитаниците со ДМТ2 и кај 52,9% од испитаниците со пДМ, при што разликата беше статистички значајна ($p=0,004$) (табела 8). Во согласност со нашите наоди, во неколку светски студии, преваленцијата на дислипидемија кај

испитаници со пДМ се движеше околу 46,8% до 54,2% (103,104), а кај ДМТ2 најчесто се движи од ~60% до над 90% (104,105). Во кинеска популација, пак, е забележано дека во 2011 година 30,16% од лицата со пДМ имале дислипидемија, додека кај ДМТ2 тип 2 тој процент изнесувал 51,31% (106).

Овие податоци ја поддржуваат нашата интерпретација дека застапеноста на дислипидемија во испитуваната популација е иста или повисока отколку што е пријавено во многу епидемиолошки извори, што ја нагласува потребата за рутинско скрининг-тестирање и таргетирано третирање на липидните нарушувања кај испитаници со пДМ и ДМТ2.

Останати ризик фактори

Семејната анамнеза за кардиоваскуларно заболување беше присутна кај 49,8% од целата кохорта. Разгледано по групи, позитивна семејна анамнеза беше евидентирана кај 51,1% од испитаниците со ДМТ2 тип 2 и кај 48,5% од испитаниците со пДМ, без статистички значајна разлика помеѓу групите ($p=0,728$) (табела 8). Нашите резултати се во согласност со наодите на Cheung ЈТК и сор.(107), кои пријавуваат дека 59,5% од испитаниците со ДМТ2 тип 2 имаат позитивна семејна анамнеза за кардиоваскуларно заболување. Сепак, во други студии, преваленцијата варира, со вредности од 19,8% до 51% во зависност од популацијата и дефиницијата на семејна историја (108,109).

Позитивна семејна анамнеза за ДМТ2 беше присутна кај 67,0% од целата кохорта. Според подгрупите, 69,6% од испитаниците со ДМТ2 и 61,8% од испитаниците со пДМ пријавиле семејна историја на ДМТ2, при што разликата не беше статистички значајна ($p=0,261$) (табела 8). Проценките за наследливоста на ДМТ2 се движат од 20% до 80%, а доказите за наследување потекнуваат од различни популациски, фамилијарни и близначки студии (110,111). Доживотниот ризик за развој на ДМТ2 изнесува околу 40% кај лица кои имаат еден родител со ДМТ2, и се искачува до околу 70% доколку и двата родители се зафатени со болеста (112)

Во целата кохорта на испитаници со ДМТ2 и пДМ, само 24,6 % пријавиле редовна физичка активност, додека 43,3 % се нередовно физички активни, а 32,0 % немаат никаква физичка активност (табела 8). Со оглед на фактот што околу три четвртини од испитаниците немаат редовна физичка активност, важно е да се

поттикну редовно вежбање кај овие лица, што е во согласност и со препораките на водичите за превенција на кардиоваскуларни компликации кај испитаници со ДМТ2 (3)

Консумирање алкохол беше евидентирано кај 38 испитаници (18,7%) во целата кохорта, кај 31 лице (23,0%) со ДМТ2 тип 2 и кај 7 лица (10,3%) со пДМ, со значајно повисока зачестеност кај испитаниците со ДМТ2 ($p = 0,029$).

Траењето на дијагностицирана состојба на ДМТ2 и/или пДМ беше значајно подолго изразено во месеци во групата со ДМ ($p=0,0001$) со разбирливо значајно почесто земање на лекови ($p=0,0001$), додека терапија за КВЗ беше речиси еднакво застапена во обете групи испитаници (табела 8).

Физикален преглед и електрокардиографија

Физикалниот преглед на испитаниците покажа нормални средни вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок и срцевата фреквенција во мирување, со отсуство на знаци за присутна СС (табела 9).

Во нашата студија, средниот систолен крвен притисок изнесуваше $128,48 \pm 16,16$ mmHg кај испитаниците со ДМТ2, односно $121,62 \pm 13,42$ mmHg кај лицата со пДМ, со статистички значајна разлика помеѓу групите ($p = 0,003$) (табела 9). Во согласност со овие наоди, студијата на Menke и сор. (113) констатира дека лицата со дијагностициран ДМТ2 имаат повисоки средни вредности на систолен крвен притисок ($\sim 129\text{--}130$ mmHg) во споредба со лицата со пДМ (~ 122 mmHg), според податоците на Националниот институт за ДМТ2, дигестивни и бубрежни заболувања, САД (NIDDK). Овие податоци укажуваат на блага, но клинички релевантна разлика во средниот систолен притисок помеѓу испитаниците со ДМТ2 и оние со пДМ. Покрај тоа, Мاستрихт студијата (114) ја истакнува улогата на варијабилноста на систолниот крвен притисок (blood pressure variability, BPV) кај лица со ДМТ2 и пДМ, при што се покажува дека 24-часовната средна варијабилност на систолниот притисок е малку повисока кај ДМТ2 ($\sim 10,5$ mmHg) во споредба со пДМ ($\sim 10,3$ mmHg). Ова укажува дека не само средниот систолен притисок, туку и варијабилноста на притисокот може да придонесува кон зголемен кардиоваскуларен ризик кај испитаниците со ДМТ2. Крвниот притисок во дијастола беше повисок кај испитаниците со ДМТ2, но незначајно во однос на испитаниците со пДМ.

Електрокардиограмот во принцип беше нормален со присутни ST-T промени кај 12 испитаници (5,9%), блок на десна или лева гранка кај 10 испитаници (4,9%) и предвремени преткоморни и/или коморни удари кај 10 испитаници (4,9 %) (табела 9). Електрокардиографските промени прикажани во табела 9 не покажаа постоење на статистички значајни разлики помеѓу двете групи на испитаници ($p = 0,536$). Овие вредности се во рамките на опсегот пријавен во мета-анализата на Alexescu и сор. (115), каде што ДМТ2 е поврзан со поголема зачестеност на реполаризациски промени, нарушувања на спроведувањето и ектопични удари. Нашите резултати, кои покажаа умерена зачестеност на ST-T промени, блокови на гранка и ектопични удари, се совпаѓаат и со податоците на Kittnar (116), кој ги опишува овие абнормалности како карактеристични за испитаниците со ДМТ2 поради субклинички исхемиски промени, автономна дисфункција и нарушена реполаризација. Отсуството на значајни разлики меѓу двете групи во нашето истражување веројатно се должи на сличниот кардиоваскуларен ризичен профил на испитаниците, ограничениот број специфични ЕКГ маркери кои беа анализирани и можниот недоволен примерок за детекција на суптилни ефекти.

Лабораториски наоди

Во нашето истражување беа опфатени широк спектар на биохемиски и хематолошки параметри со цел да се процени метаболниот, воспалителниот и кардиоваскуларниот профил кај испитаниците. Анализирани беа основните метаболни показатели – гликемија на гладно, HbA1c и инсулин, хематолошкиот профил, липидниот спектар (TC, HDL, LDL и TG), параметрите на бубрежна и хепатална функција, електролитниот баланс, како и воспалителниот маркер hsCRP. Дополнително, беше определено и нивото на Nt-proBNP, со цел да се процени постоењето на субклинички или рано манифестни знаци на СС.

Резултатите од испитувањата во целата кохорта покажаа вредности кои се движеа главно во рамките на референтните вредности, со исклучок на гликемијата на гладно, HbA1C и триглицеридите кои беа покачени. Во нашата студија, очекувано беа добиени значајно повисоки вредности на гликемија на гладно и HbA1c кај испитаниците со ДМТ2 во споредба со пДМ, што е во согласност со добро опишаната патофизиолошка прогресија од нарушена гликорегулација кон манифестен ДМТ2 (80). Согласно вредностите на гликозилираниот хемоглобин

(HbA1c), лоша гликемиска контрола ($\geq 7\%$) беше утврдена кај 49 испитаници, односно кај 36% од лицата со ДМТ2 (табела 10). Сличен метаболен образец се забележува и кај липидниот профил. Имено, нивото на триглицеридите беше покачено во целата кохорта, со највисоки вредности кај испитаниците со ДМТ2, умерено покачени кај пДМ, и статистички значајна разлика меѓу групите ($1,93 \pm 1,13$; $2,06 \pm 1,21$; $1,67 \pm 0,92$; $p = 0,018$) (табела 10). Нашите резултати се во согласност со наодите на Menke и сор. (116), кои исто така забележале дека просечните вредности на триглицериди се значајно повисоки кај лицата со ДМТ2 ($1,92\text{--}2,07 \text{ mmol/L}$) во однос на пДМ ($1,58 \text{ mmol/L}$) и нормална гликорегулација ($1,31 \text{ mmol/L}$). Слично на тоа, Srivastava и сор. (117) исто така пријавиле значајно повисоки вредности на триглицериди кај испитаниците со ДМТ2 во споредба со оние со пДМ, што дополнително ја потврдува тенденцијата на прогресивно влошување на липидниот профил паралелно со нарушувањето на гликемиската контрола. Овие наоди одговараат на атерогената дислипидемија која е карактеристична за метаболните нарушувања поврзани со инсулинска резистенција, вклучувајќи хипертриглицеридемија, зголемено создавање на триглицеридно-богати честички и намалена активност на липопротеин-липаза (118,119). Повеќе големи популациски и клинички студии укажуваат дека ваквиот липиден фенотип е присутен уште во предиабетската фаза и значајно придонесува кон раното зголемување на кардиоваскуларниот ризик (120,121), што ги потврдува нашите резултати.

Во нашата студија, вкупниот холестерол беше значително повисок кај лицата со пДМ ($5,14 \pm 1,11 \text{ mmol/L}$) споредено со испитаниците со ДМТ2 ($4,68 \pm 1,05 \text{ mmol/L}$) и целата кохорта ($4,83 \pm 1,09 \text{ mmol/L}$), со статистички значајна разлика помеѓу групите ($p = 0,004$) (табела 10). Средната вредност на LDL-холестерол беше $3,23 \pm 0,92 \text{ mmol/L}$ кај целата кохорта, $3,14 \pm 0,89 \text{ mmol/L}$ кај ДМТ2 и $3,39 \pm 0,97 \text{ mmol/L}$ кај пДМ, без статистички значајна разлика ($p = 0,066$). HDL-холестеролот беше $1,24 \pm 0,33 \text{ mmol/L}$ кај целата кохорта, $1,20 \pm 0,32 \text{ mmol/L}$ кај ДМТ2 и $1,31 \pm 0,35 \text{ mmol/L}$ кај пДМ, со статистички значајна разлика помеѓу групите ($p = 0,032$). Нашите наоди се во согласност со дел од меѓународните студии. Во 16-годишна проспективна кохорта на роднини на испитаници со ДМТ2 се регистрирани „атерогени“ промени кај пДМ, со повисоки вредности на вкупен холестерол, LDL

и триглицериди, како и пониски вредности на HDL ¹²². Со оглед на фактот што поголем дел од испитаниците со ДМТ2 во нашата студија како терапија примаа статини, повисоките вредности на вкупен холестерол кај лицата со пДМ можат да се објаснат со оваа интервенција. Имено, редовната употреба на статини кај испитаници со ДМТ2 придонесува за намалување на нивото на вкупен холестерол и LDL, што резултира со статистички помали вредности во оваа група во споредба со лицата со пДМ, кои генерално не користат таква терапија. Нашите наоди исто така се во согласност со студијата на Menke и сор. (113), каде што лицата со дијагностициран ДМТ2 (кои користеле статини) имале пониски средни вредности на вкупен холестерол во споредба со оние со пДМ или недијагностициран ДМТ2.

Средната вредност на С-реактивниот протеин (CRP) изнесуваше $4,29 \pm 6,90$ mg/L кај целата кохорта, $4,66 \pm 7,92$ mg/L кај испитаниците со ДМТ2 и $3,56 \pm 4,16$ mg/L кај лицата со пДМ, со статистички незначајна разлика помеѓу групите ($p = 0,285$) (табела 10). Иако просечните вредности беа во референтни рамки (< 5 mg/L), кај 49 испитаници (24,1%) CRP беше над референтната вредност (> 5 mg/L), при што 37 испитаници (27,4%) беа од групата со ДМТ2 и 12 испитаници (17,6%) од групата со пДМ, со статистички незначајна разлика помеѓу групите ($p = 0,125$). Овој наод укажува на присуство на ниско-степенска системска воспалителна состојба кај значителен дел од испитаниците, што е клинички релевантно, бидејќи воспалението игра централна улога во патофизиологијата на метаболни нарушувања и атерогенеза (121). Во согласност со нашите наоди, националните репрезентативни податоци од NHANES покажуваат дека учестеноста на повисоки вредности на CRP е генерално поголема кај лицата со ДМТ2 во споредба со лицата со пДМ или нормална гликемија (122). Повеќе популациски и кохортни истражувања покажуваат дека повисоките нивоа на hs-CRP се поврзани со присуство на пДМ и ДМТ2, како и со зголемен ризик за прогресија од пДМ кон ДМТ2 (123,124). Овие студии укажуваат дека повисокото hs-CRP ги предвидува и кардиоваскуларните збиднувања и вкупната смртност кај лица со ДМТ2, што го нагласува значењето на неговото мерење кај ваква популација. Редовното следење на hs-CRP кај испитаници со ДМТ2 и пДМ може да помогне во рана идентификација на лица со повисок кардиоваскуларен ризик и да овозможи навремени интервенции, како што се модификација на начин на живот или

фармаколошка терапија насочена кон намалување на системското воспаление (125).

Во нашата студија, средната вредност на Nt-proBNP кај целата кохорта остана во референтните граници (0–125 pg/mL), што укажува на тоа дека кај поголемиот дел од испитаниците не постоеја лабораториски индикатори за СС. Сепак, кај 16,4% од испитаниците ($n = 33$) (табела 10) беа регистрирани вредности над референтната граница, што е клинички значајно со оглед на тоа што дури и умерено покачени нивоа на натриуретични пептиди може да укажуваат на субклиничка кардиоваскуларна дисфункција кај лица со ДМТ2 или пДМ. Овој процент беше нешто повисок кај испитаниците со ДМТ2 (18.0%), што е во согласност со податоците дека ДМТ2 го забрзува структурното и функционално ремоделирање на миокардот преку механизми како микроваскуларна дисфункција, оксидативен стрес и ДМТ2-поврзана кардиомиопатија (8,9). Кај испитаниците со пДМ, покачен NT-proBNP беше присутен кај 13.2%, но разликата меѓу групите не достигна статистичка значајност ($p = 0.384$), што може да укажува дека во оваа метаболна фаза степенот на миокардно оптоварување е помал или потешко детектибилен.

Нашите наоди се компатибилни со повеќе популациски истражувања кои покажуваат дека зголемените вредности на натриуретичните пептиди се поврзани со поголем ризик од кардиоваскуларни збиднувања, прогресија кон СС и зголемена смртност. На пример, Wang и сор (126), во голема популациска студија утврдиле дека повисоките нивоа на натриуретични пептиди, дури и во субклинички опсег, значајно го предвидуваат ризикот од идни кардиоваскуларни збиднувања и смртност. Слично, McDonagh и сор (127), покажаа дека кај испитаници со ДМТ2, зголемените вредности на NT-proBNP често се поврзуваат со ехокардиографски знаци на ДД, дури и кога ејекционата фракција е нормална, што укажува на рана форма на СС-СЕФ. Дополнително, во Rancho Bernardo студијата (128), повисок NT-proBNP бил независен предиктор за кардиоваскуларни збиднувања и смртност кај испитаници со ДМТ2, со значајно подобрување на ризичната стратификација кога се комбинира со традиционалните фактори на ризик. Комбинирано, овие податоци го потврдуваат значењето на натриуретичните пептиди како чувствителен биомаркер за рана идентификација на испитаници со повисок кардиоваскуларен

ризик, дури и во отсуство на симптоми или клинички манифестна СС. Со оглед на тоа, редовното следење на NT-proBNP кај испитаници со ДМТ2 и пДМ може да претставува корисен скрининг-алат за навремено откривање на субклиничка ЛК дисфункција и иницирање на соодветни превентивни мерки.

Во нашата студија, гломеруларната филтрациона рата (GFR) како средна вредност укажуваше на лесно намалена бубрежна функција, при што 41,4% од испитаниците имале нормална функција (≥ 90 ml/min/1,73 m²), 54,7% лесно нарушување (60–89), а 3,9% умерено нарушување (45–59) (табела 10). Разлики во застапеноста на степените на бубрежната дисфункција меѓу испитаниците со ДМТ2 и пДМ не беа забележани. Овие наоди се поддржани од претходни кохортни и мета-анализи. На пример, мета-анализа на девет кохортни студии (129) открила умерена, но статистички значајна асоцијација помеѓу пДМ и хронична бубрежна болест (дефинирана и со намалена eGFR) (RR 1,11; 95% CI 1,02–1,21). Исто така, кинеска проспективна студија (130) покажа дека лица со пДМ (IFG, IGT или покачен HbA1c) имаат зголемен ризик за развој на хронична бубрежна болест (HR 2,33, 95% CI 1,19–4,55) и значително повисок праг за развој на намалена eGFR. Покрај тоа, податоци од германската KORA студија укажуваат на поврзаност помеѓу пДМ и намалена eGFR како и микроалбуминурија (131). Сите овие податоци ја поткрепуваат важноста од рано и редовно следење на бубрежната функција кај испитаници со пДМ и ДМТ2, дури и ако нивото на намалување е умерено, бидејќи тоа може да биде предиктор за подоцнежна прогресија на бубрежната болест.

Ехокардиографски наоди

Левокоморни димензии, маса и релативна дебелина на сидовите

Левокоморните димензии, левокоморната маса и релативната дебелина на сидовите во нашата студија беа измерени според препораките на American Society of Echocardiography (ASE) и European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) (63). Внатрешните димензии на левата комора во крајна дијастола и крајна систола, како и дебелината на меѓукоморната преграда и задниот сид, беа измерени со линеарни мерења на 2Д ехокардиографски слики и изразени во милиметри. Во нашата студија, просечните вредности на левокамерната крајно-дијастолна димензија (ЛККДд) кај жените и мажите во целата кохорта, како и во групите со ДМТ2 и пДМ, останаа во рамките на референтните граници за нормална димензија

(≤ 52 mm за жени и ≤ 58 mm за мажи). Мажите имаа повисоки вредности во споредба со жените, што е очекувано и физиолошки присутно, но разликите не беа статистички значајни ($p > 0.05$) (табела 11). Овој наод сугерира дека кај нашата популација нема докази за левокоморна дилатација, ниту во групата со ДМТ2, ниту кај оние со пДМ. Ова е во согласност со наодите од литературата, која укажува дека дијабетес-поврзаното ремоделирање најчесто започнува со зголемување на масата на левата комора (ЛК) и нарушување на дијастолната функција, додека димензијата на комората останува во нормален опсег сè до подоцнежните стадиуми на метаболичката и структурната дисфункција (26).

Во нашата студија, дебелината на меѓукоморната преграда (МКП) за целата кохорта изнесуваше $10,27 \pm 1,32$ mm кај жените и $11,13 \pm 1,20$ mm кај мажите. Во групата со ДМТ2, МКП беше $10,53 \pm 1,44$ mm кај жените и $11,23 \pm 1,21$ mm кај мажите, додека во групата со пДМ, вредностите изнесуваа $9,96 \pm 1,10$ mm кај жените и $10,72 \pm 1,07$ mm кај мажите. Статистички значајна разлика во дебелината на МКП се забележа само кај жените со ДМТ2 во споредба со групата со пДМ ($p = 0,024$), додека кај мажите разликата не беше статистички значајна ($p = 0,110$) (табела 11, графикон 3). Слично со нашите наоди, во студија на хипертензивни испитаници со ДМТ2 на Tenenbaum A и сор. (132), само жените со ДМТ2 имале статистички значајно повисоки димензии на МКП и покачена ЛК маса споредено со жени без ДМТ2. Во нашата студија вредностите кај мажите и жените беа благо над референтните вредности наведени во литературата (жени 6–9 mm; мажи 6–10 mm) (63) што укажува на рано ремоделирање на ЛК кај асимптоматски испитаници. Овој наод е во согласност со објавените резултати од студии кои покажуваат дека ДМТ2 е поврзан со зголемена ЛК маса и дебелина на МКП без клинички симптоми во почетните стадиуми на болеста (133,134). Во однос на задниот сид (3S), средните вредности на димензиите беа зголемени кај жените, додека вредностите кај мажите беа во референтни рамки (табела 11).

Нашите наоди за ЛК маса (ЛКМ) и нејзиното индексирање покажуваат интересни аспекти на структурното ремоделирање на ЛК кај асимптоматски испитаници со ДМТ2 и пДМ. Средните вредности на ЛКМ, како и нејзината индексирана големина (ЛКМи) и ЛКМh^{2.7} (индексирано за висина на степен 2,7) (табела 11), кај обата пола се во рамките на референтните вредности, што сугерира

дека кај целата кохорта немало значајна ЛК хипертрофија на ниво на просечни вредности.

Кај жените со ДМТ2 забележавме значајно зголемување на ЛКМи и ЛКМh^{2.7} во споредба со жените со пДМ, што укажува на поголема чувствителност на миокардот кај жените кон метаболни нарушувања уште во раниот, асимптоматски стадиум. Овој наод е во согласност со истражувањата кои покажуваат дека кај жените со ДМТ2 постои поизразено зголемување на ЛК маса и дебелината на сидовите во споредба со мажите со ДМТ2 со сличен клинички профил. Tenenbaum и сор.(132) покажаа дека кај хипертензивни испитаници со ДМТ2 само жените имаат значајно повисока дебелина на МКП и покачена ЛКМ во споредба со оние без ДМТ2, додека кај мажите не е утврдена разлика.

Од друга страна, пак, во големи популациски студии, како што е ARIC студијата, ДМТ2 е поврзан со зголемена ЛКМ и промени во геометријата кај обата пола, но статистички значајна полова поврзаност не секогаш се детектира, што укажува дека не сите кохорти ја реплицираат потенцијалната женска предиспозиција кон поизразена ЛК хипертрофија (135-137). Несовпаѓањето меѓу студиите може да се објасни со разлики во дизајнот, методологијата на индексирање, распределбата на ИТМ, фазата на метаболниот синдром и етничката структура.

Во нашата студија групата на мажи не покажуваше статистички значајни разлики меѓу ДМТ2 и пДМ (табела 11).

Левокоморната хипертрофија (ЛКХ) беше почеста кај испитаниците со ДМТ2 отколку кај оние со пДМ, независно од полот, но овие разлики не беа статистички значајни. Сепак, зачестеноста на ЛКХ значително зависеше од изборот на индекс за корекција на ЛКМ. Кога се применуваше индексирање за телесна површина, ЛКХ беше присутна кај релативно мал дел од испитаниците (19,4% мажи и 15,5% жени) (табела 11). Но при индексирање за висина на степен 2,7, преваленцијата повеќе од двојно се зголеми (41,9% кај мажи и 42,7% кај жени) (графикон 2), што укажува дека алометриското индексирање е далеку почувствително за детекција на субклиничка ЛКХ.

Овој наод е во согласност со студиите кои покажуваат дека индексирањето за висина^{2,7} обезбедува попрецизна проценка на ЛКМ кај лица со зголемен ИТМ

или абнормален телесен состав (138), како и со класичните трудови кои први го валидизираа овој пристап, како таа на de Simone и сор. (139). Исто така, современата литература забележува дека кај асимптоматски испитаници со ДМТ2 често може да се открие зголемена ЛКМ кога се користат алометриски индекси, дури и кога апсолутните вредности се во нормални граници (133,134). Овие податоци ја поддржуваат хипотезата дека ДМТ2 и пДМ се поврзани со рани, суптилни промени во структурата на ЛК, кои може да останат препознаени доколку се користат помалку чувствителни методи на нормализација/индексација.

Вкупно земено, нашите наоди ја нагласуваат значајноста на изборот на соодветен индекс за процена на ЛКМ при скрининг на испитаници со метаболни нарушувања. Индексирањето на ЛКМ за висина^{2,7} се чини дека обезбедува посуптилна и клинички корисна детекција на раната ЛК хипертрофија, што може да има директно влијание врз предикцијата на кардиоваскуларниот ризик и навремената интервенција кај испитаници со ДМТ2 и пДМ.

Нашите наоди за релативната дебелина на сидовите (RWT) покажуваат дека средните вредности кај целата кохорта, како и кај групите со ДМТ2 и пДМ, беа во рамките на нормалата (RWT целата кохорта: $0,39 \pm 0,05$; ДМТ2: $0,39 \pm 0,05$; пДМ: $0,38 \pm 0,04$). Разликите помеѓу групите не беа статистички значајни ($p = 0,303$), што укажува дека кај асимптоматските испитаници во раните стадиуми на метаболни нарушувања не се открива значајна промена во геометријата на ЛК, односно нема присуство на концентрична хипертрофија или други абнормалности во релативната дебелина на сидовите.

Овој наод е во согласност со светските сознанија дека кај асимптоматски испитаници со пДМ или ран ДМТ2, RWT најчесто е во нормални граници или благо зголемена, особено ако ЛКМ не е значајно зголемена (137-139). Значајно зголемување на RWT обично се јавува во подоцнежни стадиуми на болеста, особено кај испитаници со метаболни ризици или хипертензија (140). Со тоа, нашите резултати укажуваат дека во раната, асимптоматска фаза на метаболни нарушувања, нема присуство на концентрична хипертрофија или други абнормалности во релативната дебелина на сидовите, што ја потврдува потребата за комбинирано следење на RWT заедно со ЛК маса и други ехокардиографски параметри за точна проценка на геометријата на ЛК.

Нашите наоди се вклопуваат во современото сфаќање дека дијабетичната срцева болест претставува континуум на рани, субклинички структурни и функционални промени, кои можат подмолно да прогредираат кон ексцентрично ремоделирање и појава на систолна дисфункција (31). Иако традиционално се сметаше дека систолната дисфункција претставува подоцнежен стадиум што ја следи дијастолната дисфункција, сè повеќе докази укажуваат дека може да се развие и независно, при зачувана дијастолна функција (31). Високата застапеност на асимптоматска ЛК дисфункција кај испитаници со ДМТ2, дури и во отсуство на клинички манифестна кардиоваскуларна болест, дополнително ја нагласува потребата од рано препознавање на овие суптилни промени.

Во согласност со тоа, во нашата студија како инклузионен критериум беше поставена левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ%) $>50\%$, што автоматски ја исклучува категоријата на СС-РЕФ. Меѓутоа, имајќи предвид дека испитаниците со ДМТ2 може да развијат субклиничка систолна дисфункција и покрај нормална ЛКЕФ%, применивме напредни методи за функционална процена, вклучувајќи speckle-tracking ехокардиографија за мерење на миокардната деформација. Овој пристап овозможува детекција на суптилни нарушувања во лонгитудиналната контрактилност кои не се видливи со конвенционални ехокардиографски параметри, и ни помогна да идентификуваме рани знаци на нарушена систолна функција во оваа клинички „нормална“ популација.

И покрај очекувањата дека испитаниците со нарушена гликемија би можеле да покажат рани нарушувања на глобалната систолна функција, нашата студија не утврди разлики во конвенционалните ехокардиографски параметри на систолната функција меѓу испитаниците со пДМ и ДМТ2. Средните вредности на ЛК волумени во дијастола и систола, како и нивните индексирани вредности, останаа во референтни граници во двете групи (табела 12). Дополнително, ЛК ејекционата фракција беше сочувана, а индексираниите вредности на ударниот и минутниот волумен, како и $s'TDI$, исто така беа нормални и без значајни групни разлики. Средната вредност на индексот на сидните абнормални движења беше блиска до единица, што укажува дека кај најголемиот дел од испитаниците не постоеја оштетувања во сегментната кинетика.

Овие резултати ја потврдуваат добро познатата ограничена чувствителност на конвенционалната ехокардиографија во откривањето на рана или субклиничка систолна дисфункција кај испитаници со нарушена гликемија (141). Фактот дека сите параметри на волумени и традиционални систолни индекси беа во нормални граници – и кај пДМ и кај ДМТ2 – укажува дека структурните и функционалните промени во раните фази на дијабетичната срцева болест можат да останат недетектирани со стандардни методи. Ова е во согласност со современата литература, која покажува дека ЛКЕФ%, ударниот волумен и TDI-параметрите често остануваат нормални сè до понапредната фаза на ремоделирање, додека суптилните нарушувања во миокардната контрактилност најрано се детектираат со техники како speckle-tracking ехокардиографијата (142).

Во нашата студија, анализата на ЛК лонгитудиналната деформација покажа нормални средни вредности на сите три ехокардиографски пресеци, како и на глобалната лонгитудинална деформација (GLS%), што е очекувано за асимптоматска популација без клинички манифестна кардиоваскуларна болест (табела 12). Сепак, и покрај тоа што GLS% остана во референтни рамки, испитаниците со ДМТ2 имаа статистички значајно полоша глобална лонгитудинална деформација во споредба со оние со пДМ ($-20.22 \pm 2.93\%$ vs. $-21.16 \pm 2.99\%$, $p = 0.035$) (табела 12, графикон 6). Овие разлики се суптилни, но клинички значајни, бидејќи GLS% претставува многу чувствителен маркер за рана миокардна дисфункција, која често останува недетектирана со традиционалните ехокардиографски параметри што ја проценуваат глобалната систолна функција (49).

Според најновиот клинички консензус документ за примена на ехокардиографија на ЛК деформација (strain) на Американското здружение за ехокардиографија (ASE), подготвен во соработка со Европската асоцијација за кардиоваскуларна визуелизација (EACVI) од Европското кардиолошко здружение од 2025 година (142), нормалната вредност на глобалната лонгитудинална деформација (GLS%) на ЛК е $\geq -18\%$. Вредностите помеѓу -16% и -18% се сметаат за гранични, додека вредностите помалку негативни од -16% се класифицираат како абнормални, што укажува на постоење на субклиничка ЛК систолна дисфункција.

Кога ја квалификувавме GLS% според овие препораки, кај испитаниците со ДМТ2, 6,7% имаа вредности помалку негативни од долната нормална граница од -16%, додека 34,3% покажаа гранични вредности (од -16 до -18), што укажува на можна рана или субклиничка систолна дисфункција (142). За разлика од нив, кај испитаниците со пДМ не беа регистрирани абнормални вредности, додека 23,9% имаа гранични вредности.

Поголемиот број клинички студии доследно покажуваат намалени вредности на GLS% на ЛК кај испитаници со ДМТ2, дури и во присуство на зачувана ЛКЕФ% (143). Овие резултати сугерираат дека субклиничката систолна дисфункција е чест наод во популација со ДМТ2. Според податоците од повеќе епидемиолошки и ехокардиографски студии, инциденцата на субклиничка систолна дисфункција изнесува околу 40–45% кај испитаници со ДМТ2 (55,144,145). Nakai и сор. (146) пријавиле значајно редуцирани средни вредности на GLS% кај дијабетичните испитаници ($-15.6 \pm 2.3\%$) во споредба со здравите испитаници ($-20.3 \pm 1.8\%$). Слични резултати добил и Khair LA и сор (147), каде GLS% кај дијабетичарите изнесувал $-17.3 \pm 2.1\%$, односно значајно понизок во однос на контролите со $-20.5 \pm 2.3\%$.

Во една од најголемите и методолошки најсилни мета-анализи досега, Ghoreyshi-Hefzabad и сор. (141), покажаа дека кај повеќе од 6600 испитаници со ДМТ2 постои значајно намалување на GLS% во споредба со здрави контроли, не само на ЛК, туку и на ДК и ЛП. Овие податоци се совпаѓаат со клучните патофизиолошки наоди од литературата. Како што е демонстрирано во студијата на Ng и сор. (148) изведена кај асимптоматски испитаници со ДМТ2, кај кои лонгитудиналната систолна и дијастолна функција биле нарушени, додека циркумферентната и радијалната функција останале сочувани. Ова укажува дека најраните промени во дијабетичната кардиомиопатија првенствено ги зафаќаат субендокардните лонгитудинални влакна, пред да се манифестираат пошироки абнормалности во другите слоеви на миокардот, што ја потврдува важноста на чувствителните техники како слој-специфичен speckle-tracking ехокардиографски пристап за рано откривање на субклиничка систолна дисфункција.

Интересно, во помал дел од клиничките студии не е откриена значајна субклиничка ЛК дисфункција, при што пријавените средни вредности на GLS%

биле слични со нашите наоди, на пример: -21.7 ± 2 (149); -20.8 ± 2 (150); и -20.5 ± 2 (151).

И покрај тоа што најголемиот дел од досегашните клинички студии укажуваат на значајно намалување на GLS% кај испитаници со ДМТ2, во нашата студија не регистриравме редуцирани средни вредности на GLS%. Ова отстапување од поголемиот дел од светската литература може да се објасни преку неколку клучни методолошки и клинички фактори. Прво, во нашата анализа беше применета построга гранична вредност (cut-off) за патолошки GLS%, односно помалку негативни вредности од -16% беа класифицирани како абнормални согласно најновиот клинички консензус на ASE и EACVI од 2025 година (142). За разлика од ова, во значаен дел од досегашните студии се применувале пополиберални дијагностички прагови за GLS%, при што вредности помалку негативни од -18% биле интерпретирани како абнормални (63,141,145,147), што природно резултирало со повисока преваленција на субклиничка ЛК систолна дисфункција. Како последица на примената на построен дијагностички праг, во нашата популација беше детектиран релативно помал процент на субклиничка ЛК систолна дисфункција ($6,7\%$) во споредба со други клинички студии. Сепак, $34,3\%$ од испитаниците со ДМТ2 во нашата студија покажаа гранични GLS% вредности (-16% до -18%), што укажува на можна рана субклиничка систолна дисфункција и процентуално се доближува до вредностите пријавени во претходните истражувања (141–148). Користејќи ги истите гранични прагови, кај $23,9\%$ од испитаниците со пДМ беше детектирано присуство на можна рана субклиничка систолна дисфункција. Во согласност со нашите наоди, неколку студии кои ја споредувале GLS% на ЛК кај испитаници со пДМ и здрави контролни субјекти откриле статистички значајни разлики, што укажува на присуство на можна рана субклиничка систолна дисфункција, иако средните вредности кај испитаниците со пДМ останувале во рамките на нормалните граници (152-155). Второ, нашата кохорта вклучуваше исклучиво асимптоматски испитаници без клинички манифестна кардиоваскуларна болест, што е суштинска разлика во однос на голем број објавени студии каде испитаниците не биле строго селектирани според присуство или отсуство на симптоми. Како што е познато, повеќето студии кои пријавуваат значајно намален GLS% опфаќаат испитаници со подолго траење на

ДМТ2, присутни симптоми, постоечка ДД, хипертрофија, субклиничка исхемија или дополнителни кардиоваскуларни коморбидитети - сите состојби кои се силно поврзани со редукција на ЛК GLS% (55,144,145). Дополнително, во нашата студија кај половина од испитаниците (n=102) отсутуваше артериска хипертензија, што е важен фактор бидејќи артериската хипертензијата дополнително го влошува ЛК GLS%. Истражувања базирани на Framingham Heart Study (7) покажаа значајни ко-асоцијации помеѓу хипертензијата и ДМТ2 со GLS%, сугерирајќи синергетски ефекти врз редукцијата на лонгитудиналната деформација. Слично, студијата на Chen и сор. (145) покажа дека испитаници со ДМТ2 и намален GLS% имале повисок систолен крвен притисок во споредба со испитаници со $GLS \geq -18\%$, дополнително потврдувајќи го штетното влијание на хипертензијата врз миокардната лонгитудинална деформација. Во оваа насока, податоците од Ng и сор. (148) покажуваат дека најраните промени во дијабетичната кардиомиопатија најпрво ја зафаќаат субендокардната лонгитудинална функција, но дека овие промени се поизразени кај испитаници со подолго траење на болеста и со изразени метаболни и хемодинамски нарушувања. Кај асимптоматските испитаници раните нарушувања може да бидат суптилни и недоволно изразени за да го намалат GLS% под референтните граници. Трето, релативно помалиот број на испитаници со ДМТ2 (n=134) во нашата студија може да ја намали статистичката моќ за детекција на суптилни разлики кои, иако клинички релевантни, бараат поголеми примероци за да достигнат статистичка значајност. Во големите мета-анализи, како онаа на Ghoreyshi Hefzabad и сор. (141) со над 6600 испитаници, ефектите врз GLS% стануваат појасно видливи токму поради големиот број испитаници и хетерогеноста на клиничкиот профил. Четврто, добрата гликемска контрола и пократкото траење на ДМТ2 кај дел од нашите испитаници веројатно придонеле за зачувани вредности на GLS%. Познато е дека степенот на нарушена лонгитудинална функција корелира со хроничноста на хипергликемијата, присуството на микроваскуларни компликации и оксидативниот стрес (145). Недостатокот на изразени хронични компликации кај нашата популација може да укажува на повеќе ран стадиум на дијабетичното миокардно ремоделирање, кога сè уште не се постигнати структурни и функционални промени доволни за значајно намалување на GLS%.

Но, важно е да се истакне дека во нашата студија, иако средните вредности на GLS% останаа во рамките на референтните граници кај сите групи, кај испитаниците со ДМТ2 беше утврдена статистички значајно полоша GLS% во споредба со оние со пДМ ($p = 0.035$), што дополнително ја поддржува хипотезата дека дури и во асимптоматска фаза, ДМТ2 е поврзан со суптилни, но детектибилни нарушувања на систолната функција на левата комора.

Не помалку важно, во нашата анализа регистриравме и тренд кон поголем број на сегменти со намалена деформација ($< -13\%$) кај испитаниците со ДМТ2, со гранична статистичка значајност ($p = 0.054$). Овој наод може да укажува на фокални и рани миокардни абнормалности кои сè уште не се доволно изразени за да ја нарушат глобалната систолна функција, но сепак претставуваат валиден маркер за почетна миокардна слабост.

Во нашата студија, средната вредност на радијалната деформација во целата кохорта изнесуваше $36,60 \pm 13,35\%$, што е над долната нормална граница, но сепак под просечните референтни вредности за здрава популација. При разделување по групи, кај испитаниците со ДМТ2 беше измерена вредност од $36,17 \pm 12,99\%$, додека кај оние со пДМ $37,44 \pm 14,08\%$, без статистички значајна разлика ($p = 0,524$) (табела 12, графикон 7). Ова укажува на тоа дека, иако постои тенденција кон пониски вредности кај дијабетичната група, радијалната деформација останува релативно зачувана и не обезбедува силна дискриминативна моќ меѓу раните метаболни состојби (148).

Според препораките на EACVI/ASE/Industry Task Force (2015) (68), за циркуферентната деформација не постои јасна консензуална препорака кој слој на миокардот е најсоодветен за мерење. Сепак, најчесто се користи ендокардниот слој, како за циркуферентна така и за лонгитудинална деформација, поради поголема репродукцибилност и поголема чувствителност за рани промени. Mor-Avi и сор (67) дополнително ја нагласуваат важноста на слој-специфичната анализа преку 2D speckle-tracking ехокардиографија за рана детекција на субклиничка миокардна дисфункција, при што различните слоеви на миокардот се однесуваат различно на патолошките процеси и покажуваат трансмурални разлики во деформација.

Во нашата студија, проценката на циркуферентната деформација на левата комора беше извршена на три слоја: ендокард, мид-миокард и епикард. Средните вредности на ендокардниот слој беа во рамки на референтната вредност, но со статистички значајна разлика помеѓу групите (целата кохорта: $-25,20 \pm 6,14\%$; ДМТ2: $-24,27 \pm 6,08\%$; пДМ: $-27,07 \pm 5,87\%$; $p = 0,002$), што укажува дека, иако ендокардниот слој генерално останува зачуван, испитаниците со ДМТ2 веќе покажуваат суптилни намалувања во однос на оние со пДМ (табела 12, графикон 7).

Средниот миокарден слој покажа статистички значајно намалување кај испитаниците со ДМТ2 во споредба со пДМ ($-15,09 \pm 4,67\%$ целата кохорта; ДМТ2: $-14,57 \pm 4,73\%$; пДМ: $-16,12 \pm 4,40\%$; $p = 0,026$). Овој наод е во согласност со резултатите од студијата на Wu T и сор. (156), каде глобалниот циркуферентен strain (GCS) кај пДМ беше $14,62 \pm 1,75\%$, додека кај испитаници со ДМТ2 се намали на $12,95 \pm 2,20\%$, при што разликата меѓу групите беше статистички значајна ($p < 0,001$). И двата наоди укажуваат на тоа дека субклиничките промени во циркуферентната деформација започнуваат веќе во фазата на претдијабетес, а со развој на манифестен ДМТ2 се интензивираат, особено во средниот слој на миокардот.

Епикардниот слој исто така беше понизок кај ДМТ2 ($-8,69 \pm 3,38\%$ целата кохорта; ДМТ2: $-8,21 \pm 3,83\%$; пДМ: $-9,64 \pm 3,20\%$; $p = 0,009$), што укажува на прогресивно слој-специфично ремоделирање кај испитаниците со ДМТ2. Овие резултати ја потврдуваат важноста на слој-специфичниот speckle-tracking ехокардиографски пристап за рана идентификација на субклиничка миокардна слабост и ја поддржуваат идејата дека, иако ендокардниот слој останува релативно зачуван, мид миокардниот и епикардниот слој кај испитаници со ДМТ2 веќе покажуваат пониски вредности во споредба со пДМ, што рефлектира значајни групни разлики во циркуферентната деформација (157).

Димензии и функција на десно срце

Присуството на деснокоморна субклиничка систолна дисфункција кај испитаници со пДМ и ДМТ2 е потврдена во низа клинички студии (144,161-163). За разлика од поголемиот број клинички студии во кои се испитувани повеќе варијабли кај испитаници со пДМ и ДМТ2 и за истите е направена компарација со

група на испитаници без нарушувања на метаболизмот на глукозата, во нашата студија споредбата е направена помеѓу група на испитаници со пДМ и ДМТ2.

Функцијата на ДК на срцето игра значајна улога во севкупната миокардна контрактилност. Сепак, повеќето од претходните студии кои ги простудираа промените во миокардна дисфункција предизвикани од ДМТ2, беа посветени на ЛК по цена на игнорирање на улогата на десните срцеви кавитети (158-162). Проценката на ДК функција останува тешка, поради сложената геометрија, нееднаквата контракција и делумно ретро-стерналната положба на ДК (159). Повеќето од утврдените патофизиолошки механизми на миокардно оштетување на ЛК кај дијабетичното срцево заболување се од системска природа и, со висока веројатност, истовремено го засегаат миокардот на ДК и пулмоналниот васкуларен систем, со што се зголемува ризикот од развој на пулмонална хипертензија. Засегнатоста и присуството на субклинична дисфункција на ДК кај испитаниците со пДМ а особено кај оние со ДМТ2, се често потценети, иако овие промени значајно придонесуваат кон вкупната срцева функција (158). До денешен ден останува нејасно дали ЛК и ДК се засегнати истовремено или дали дисфункцијата на ДК претежно претставува последица на дисфункцијата на ЛК во рамки на дијабетичното срцево заболување. Todo и сор. (160) беа повеќе наклонети да сметаат дека систолната дисфункција на ДК претежно е резултат на субклиничната систолна дисфункција на ЛК.

При евалуација на срцевата функција и структура се послужиравме со конвенционална 2Д ТТЕ и напредна ехокардиографија – “speckle tracking echocardiography” (STE).

Ехокардиографската проценка на структурата на десната комора (нејзините димензии на ниво на база и ДКИТ како и дебелина на слободен сид) кај испитуваните испитаници покажаа средни вредности кои се наоѓаа во референтни рамки (табела 13).

Систолната функција на десната комора кај поголемиот број од испитаниците беше во граница на референтни вредности.

Согласно клиничкиот консензус-документ за примена на ехокардиографија на ЛК деформација (strain) Американското здружение за ехокардиографија (ASE), подготвен во соработка со Европската асоцијација за кардиоваскуларна

визуелизација (EACVI) од Европското кардиолошко здружение од 2025 година (142), препорачаната долна нормала граница слободниот сид на ДК (ДК-GLS%) изнесува $\geq -20\%$ кај мажи и $\geq -21\%$ кај жени, и вредностите кои се помалку негативни од овие треба да се сметаат за патолошки.

Во нашата студија, средната вредност на ДК-GLS% изнесуваше $-24,91 \pm 5,76\%$ кај целата група, $-24,75 \pm 5,93\%$ кај испитаниците со ДМТ2 и $-25,25 \pm 5,45\%$ кај лицата со пДМ, без статистички значајна разлика помеѓу групите ($p = 0,562$). Ова укажува дека, во контекст на нашата студија, кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ не беше детектирана субклиничка систолна дисфункција на ДК, што е во согласност со дел од досегашната литература каде промените на ДК се појавуваат поретко и подоцна во текот на болеста.

Во согласност со наодите од нашата студија, кај асимптоматски испитаници со ДМТ2, Karamitsos и сор. (161) забележале присуство на нарушена дијастолна функција на ДК, додека систолната функција била сочувана. Спротивно на ова, значителен број клинички студии потврдуваат присуство на субклиничка систолна дисфункција на ДК споредбено со здрава контролна група. Во студијата на Mohammed и сор. (162), кај испитаниците со ДМТ2 биле добиени нормални средни вредности на ДК-GLS% ($-21,49 \pm 3,80\%$), но блиску до долната граница на нормалата, додека во споредба со здравата контролна група била регистрирана статистички значајна разлика ($-26,4 \pm 2,86$; $p < 0,001$). Кога GLS% на ДК се пресметувало само од слободниот сид, како во нашата студија, добиените вредности биле со поголема негативност ($-24,6 \pm 3,4$), слични на нашите наоди ($-24,75 \pm 5,93\%$). Сепак, и покрај тоа, статистички значајна разлика во споредба со контролата била утврдена само за базалните и апикалните сегменти на слободниот сид. Во согласност со овие наоди, Parsaee и сор. (163) испитувале испитаници со ДМТ2 и покажале нарушена ДК систолна и дијастолна функција според деформациските параметри добиени со тридимензионална ехокардиографија (систолен strain, SRs и SRe), и тоа во базалните и апикалните сегменти на слободниот сид. Во студијата на Cosmala и сор. (164) утврдено е дека испитаниците со ДМТ2, како и оние со коегзистирачка артериска хипертензија, имаат статистички значајно пониски вредности на ДК-GLS% на слободниот сид во споредба со здравата контролна група, што укажува на нарушена ДК систолна

функција. Оваа разлика е присутна иако средните вредности на ДК-ГЛС% на слободниот сид остануваат во рамките на референтните граници ($-27,3 \pm 4,3\%$), согласно препораките за нормални вредности.

За разлика од поголемиот број клинички студии, каде се констатирани статистички значајни разлики помеѓу испитаници со пДМ или ДМТ2 во споредба со здравата контрола, во нашата студија не утврдивме статистички значајни разлики. Ова може да се објасни со фактот што споредбата беше направена исклучиво помеѓу групата на испитаници со пДМ и групата со ДМТ2, кои претставуваат континуум на иста клиничка состојба. Поголемите (повисоки) негативни вредности на ДК-ГЛС% во нашата студија во споредба со другите студии може да се објаснат со разлики во методологијата на мерење: во нашиот пропишан пристап се вклучени само вредности од слободниот сид додека во многу споредбени студии се известува за вредности од слободниот сид и од меѓукоморната преграда. Дополнително, отсуството на знаци на ДК систолна дисфункција во нашата студија може да се интерпретира во рамки на хипотезата дека субклиничката миокардна дисфункција на ДК кај испитаници со пДМ и ДМТ2 има тенденција да се манифестира во подоцнежни стадиуми на болеста во споредба со ЛК. Овој феномен најверојатно е резултат на пониското физиолошко послеоптоварување (afterload) на ДК, различната чувствителност на миокардот на ДК, на раните метаболни нарушувања, како и на поголемата зависност на ДК-ГЛС% од пулмоналните притисоци и присуството на белодробна патологија, за разлика од произразеното директно влијание на метаболичката дисфункција врз миокардот на ЛК^{165,166}. Потребни се понатамошни истражувања со цел да се добие унифициран и валидиран дијагностички пристап за проценка на функцијата на ДК кај испитаници со пДМ и ДМТ2, како и за целосно разјаснување на патогенезата на дијабетичното срцево заболување.

Во нашата студија, иако повеќето параметри на десното срце не покажаа значајни разлики меѓу испитаниците со ДМТ2 и пДМ, важно е да се истакне дека статистички значајни разлики се појавија токму во индикаторите на регионалната систолна функција на десната комора (TAPSE и s'TDI) по нивното индексирање со должината на десната комора. По индексирањата, испитаниците со ДМТ2 имаа пониски TAPSE/length и S'TDI/length вредности во споредба со групата со пДМ (p

= 0,014 и $p = 0,052$, последователно). Во нашата анализа ги користевме индексните параметри TAPSE и s'TDI нормализирани според должината на десната комора, имајќи предвид дека, според наодите на Huang W и сор.⁷⁵, ваквото индексирање значајно ја подобрува нивната корелација со лонгитудиналната деформација на слободниот сид на десната комора (ДК-GLS%), како и нивната способност за поуспешна детекција на суптилна дисфункција на ДК.

Лева преткомора

Левата преткомора (ЛП) има суштинска улога во срцевата функција, обезбедувајќи го ефикасното полнење на ЛК преку својата функција на резервоар, функција на „conduit“ и контрактилна функција (167). Таа претставува чувствителен индикатор на хроничните промени во ЛК, особено во однос на дијастолната функција (10). ЛП дејствува како „волуменски сензор“ на срцето, при што нејзината дилатација го рефлектира долготрајното оптоварување на ЛК и променетата динамика на релаксација и полнење (168). Поголемиот дел од студиите објавени во последниве 10 години кои го истражуваа ремоделирањето на ЛП кај испитаници со ДМТ2, потврдија присуство на ЛП зголемување, проценувајќи ги ЛП волумени (ЛПВ) и нивните соодветни индексирања (169-171) Поединците со пДМ, исто така, покажуваат промени во волуменот и функцијата на ЛП, иако овие промени може да бидат помалку изразени споредбено со оние со ДМТ2 (172).

Во нашата студија, средната вредност на димензијата на ЛП беше во рамки на нормалното, исто како и ЛПВ, било индексиран според површината на телото (ЛПВи) или според телесната висина (ЛПВh). Од друга страна, средната вредност на ЛПВ индексиран со квадратот на телесната висина (ЛПVh²) кај целата кохорта изнесуваше $20,21 \pm 5,95$ мл/м² кај жените и $19,53 \pm 4,61$ мл/м² кај мажите, што ги надминуваше референтните вредности ($<16,5$ мл/м² за жени и $<18,5$ мл/м² за мажи), укажувајќи на присуство на субклиничка дилатација на левата преткомора (табела 14). Кога го споредивме ЛПВh² помеѓу групите, забележавме значајна разлика само кај мажи со ДМТ2, кои покажаа не само средни вредности над референтните, туку и статистички значајно поголеми вредности во однос на мажите со пДМ ($p = 0,051$) (графикон 9).

Левопреткоморниот волумен (ЛПВ) е сурогат маркер за сериозноста и хроничноста на ЛК ДД (173). Актуелните водичи препорачуваат индексирање на ЛПВ со површина на телото (body surface area-BSA) (63). Исто така, се смета дека ЛПВ индексиран за BSA има подобри резултати споредбено со ЛП ара и/или ЛП димензија при предвидување на идни кардиоваскуларни (КВ) збиднувања (174). Во нашата студија, зголемување на ЛПВи беше регистрирано кај 20% од испитаниците со ДМТ2 (табела 14), што е во делумно согласност со наодот на Poulsen и сор. (175) кои пронајдоа умерено до тешко зголемување на ЛП (ЛПВи $>32 \text{ ml/m}^2$) кај една третина од нивната испитувана популација која опфаќаше 305 субјекти со ДМТ2. Davies и сор. (176) сметаат дека индексирањето на ЛПВ со површина на телото (BSA) може да го потцени присуството и степенот на ЛП зголемување во популација со присутна прекумерна телесна тежина и дебелина.

Поради непропорционалната распределба на масното ткиво во телото, во популација со присутна прекумерна телесна тежина и дебелина, индексирањето на ЛПВ со површина на телото (BSA) може да го потцени присуството и степенот на ЛП зголемување (177,178). Во неодамнешните упатства за хипертензија е предложено да се изведува индексирање на ЛПВ врз основа на телесната висина (62), иако ова метода на индексирање сè уште не е одобрена од страна на релевантните ехокардиографски здруженија (63,179).

Со оглед на високата застапеност на прекумерна телесна тежина и дебелина кај испитаниците во нашата студија (ДМТ2: 90,2%; пДМ: 86,8%), за проценка на зголемување на левата преткомора (ЛП) ја користевме и алтернативната метода за индексација според висина и квадратот на висината. При индексирање на ЛП волуменот со квадратот на телесната висина (ЛПВh^2), дилатација на ЛП беше регистрирана кај 139/68,5% од испитаниците, што доведе до значајна рекласификација на голем број испитаници од нормална кон дилатирана ЛП. Слични резултати се пријавени и во студијата на Волканоска и сор. (180), каде алтернативната индексација на ЛПВ кај 127 испитаници со прекумерна телесна тежина и дебелина доведе до значајна рекласификација на испитаниците од нормална до дилатирана ЛП. Во нашата студија, повисока преваленција на зголемување на ЛП беше идентификувана кога се користеше методата на индексација според квадратот на висината во споредба со индексацијата според

површината на телото, што укажува дека индексациската според квадрат на висината може да биде почувствителна и посоодветна метода за откривање на зголемување на ЛП кај популација со прекумерна тежина и дебелина, како кај пДМ, така и кај ДМТ2 испитаници.

Во однос на функцијата на левата преткомора, вредностите на ЛП ејекционата фракција (ЛПЕФ%) во нашата студија беа во границите на референтните интервали, што укажува дека глобалната ЛП функција беше сочувана кај испитаниците со пДМ и ДМТ2. ЛПЕФ% го опишува функционалното ремоделирање на преткомората повеќе отколку самото зголемување на ЛП и може да се процени со различни техники за визуелизација на срцето, како што се 2Д и 3Д ехокардиографија, срцева магнетна резонанца (CMR) и компјутеризирана томографија (СТ) (181). Во студијата на Li и сор. (182), кај испитаници со ДМТ2 и дијабетична нефропатија, 3Д ехокардиографијата покажала значајно зголемени волумени на ЛП, како и намалени вредности на ЛПЕФ% во споредба со здрави контролни испитаници ($p < 0.05$), што укажува на постоење и на структурно и на функционално ремоделирање на ЛП. Дополнително, во студијата на Kadappu и сор. (169) било утврдено дека испитаниците со ДМТ2 имаат значајно намалена ЛПЕФ% во однос на контролите ($63.0 \pm 1.5\%$ наспроти $66.9 \pm 9.3\%$, $p = 0.04$), што дополнително ја поддржува тезата за нарушена преткоморна функција кај оваа популација. Сличен тренд беше забележан и во нашата студија, каде испитаниците со ДМТ2 имаа пониски вредности на ЛПЕФ% ($59.29 \pm 7.66\%$) во споредба со оние со пДМ ($60.41 \pm 7.58\%$), иако разликата не достигна статистичка значајност ($p = 0.327$). Овие податоци сугерираат дека нарушувањата на функцијата на левата преткомора може да започнат уште во раните фази на нарушена гликемија, но дека поизразената редукција на ЛПЕФ% е повеќе конзистентна кај испитаниците со веќе манифестен ДМТ2.

Проценката на функцијата на ЛП со помош на speckle-tracking ехокардиографија (STE) овозможува детекција на суптилни нарушувања кои не се видливи со конвенционалните ехокардиографски методи. Кај испитаниците со ДМТ2 опишано е дека нарушувањата во миокардната механика, особено во фазата кога ЛП функционира како резервоар, можат да се појават рано во текот на болеста, пред појавата на значајни структурни промени или клинички манифестна ДД.

Во нашата студија, проценката на ЛП деформација во фазата на резервоар (PALS%) покажа средни вредности под очекуваната средна нормална вредност, но сè уште во рамките на референтните граници. Средната вредност на PALS во целата кохорта изнесуваше $30,43 \pm 7,59\%$, при што беше значајно пониска кај испитаниците со ДМТ2 ($29,56 \pm 7,63\%$) во споредба со оние со пДМ ($32,17 \pm 7,26\%$; $p = 0,020$). Вредности на PALS под долната референтна граница беа регистрирани кај 16,3% од сите испитаници, додека дури 89,2% од целата кохорта имаа вредности под средната нормална вредност. Ова укажува дека субклиничкото нарушување на ЛП кога функционира како резервоар е чест наод кај испитаници со нарушен метаболен статус, дури и пред манифестацијата на ДМТ2.

Во однос на ЛП деформацијата во периодот на контрактилна функција (PACS), средните вредности останаа во нормални граници ($15,79 \pm 5,16\%$ во целата кохорта), без значајни разлики меѓу групите ($p = 0,688$). Вредности под долната нормална граница беа забележани само кај 1,0% од испитаниците, додека 40,9% беа под средната нормална вредност, што укажува дека контрактилната ЛП функција е помалку погодена во раните фази на нарушена гликемија во споредба со функција на резервоар.

Нашите наоди се во согласност со резултатите од студијата на Javadi и сор. (183), во која испитаниците со ДМТ2 покажале значајно редуцирани вредности на сите компоненти на ЛП деформација. Кај 66 испитаници со ДМТ2 беа забележани значајно пониски вредности на PALS ($31,2 \pm 4,56\%$), и PACS ($16,36 \pm 4,82\%$) во споредба со здравите контроли (PALS: $38,75 \pm 5,43\%$; PACS: $19,16 \pm 4,98\%$). Дополнително, во студијата на Mondillo и сор. (184), во која биле опфатени 155 испитаници со хипертензија и/или ДМТ2, било покажано значајно намалување на PALS кај испитаниците со ДМТ2 ($24,7 \pm 6,4\%$), а уште пониски вредности биле забележани кај оние со комбинирана хипертензија и ДМТ2 ($18,3 \pm 5,0\%$), во споредба со здравите контроли ($39,6 \pm 7,8\%$). Ова дополнително ја нагласува синергистичката улога на кардиоваскуларните ризик-фактори во влошувањето на ЛП механиката. Во студијата на Георгиевска-Исмаил и сор. (185), беше покажано дека кај испитаници со СС-СЕФ, особено кај оние со ДМТ2, поголемата преваленција, потешка форма и подолго траење на ДМТ2 биле значајно поврзани со пониски вредности на PALS%. Овие резултати го потврдуваат трендот дека

ДМТ2 е поврзан со изразено нарушување на ЛП во фаза кога таа функционира како резервоар, со релативно помал ефект врз контрактилната компонента – што е сличен образец и во нашата кохорта.

Севкупно, нашите резултати ја поддржуваат хипотезата дека кај испитаниците со ДМТ2 постојат рани функционални нарушувања на ЛП кои се поизразени отколку кај испитаниците со пДМ, при што PALS% претставува најсензитивен индикатор за овие промени. Ова ја истакнува клиничката вредност на анализата за ЛП деформација за рано откривање на преткоморно ремоделирање кај популации со висок кардиометаболен ризик.

Дијастолна ЛК функција

Левокоморната ДД настанува како резултат на зголемена миокардна крутост, предизвикана од процеси на миокардна фиброза и хипертрофија, и претставува најран и најчест функционален нарушувачки механизам кај дијабетичната срцева болест, кој вообичаено ѝ претходи на појавата на систолна дисфункција. (26,27). Сепак, податоците од литературата кои паралелно ја анализираат систолната и дијастолната функција укажуваат на сложен временски однос помеѓу овие нарушувања. Во најголем дел од студиите (135,149,170,187-190), намалената систолна дисфункција на миокардот, најчесто изразена преку редукција на GLS%, е тесно поврзана со присуството на ДД. Од друга страна, пак, ограничен број истражувања (31,133,191) пријавуваат нарушена систолна дисфункција и во отсуство на јасно дефинирана ДД. Ваквите несогласувања најверојатно се должат на методолошките разлики во проценката на дијастолната функција. Во голем дел од студиите (133,187-191), дијастолната функција е оценувана со конвенционални ткивно-доплерски параметри, без примена на strain-базирани анализи, што ја намалува чувствителноста за детекција на рани дијастолни нарушувања. Дополнително, постоењето на различни ехокардиографски препораки и алгоритми за градирање на дијастолната дисфункција резултира со варијабилни и често неконзистентни наоди, при што сигурната идентификација најчесто се однесува на напреднатите форми на нарушување (192). Во таа насока, проценката на дијастолниот strain и strain rate се наметнува како повеќе сензитивен пристап за рана детекција на дијастолното миокардно оштетување, овозможувајќи попрецизна

идентификација на субклиничките функционални промени кај испитаници со ДМТ2 и пДМ (193).

Во нашата студија, проценката на ЛК дијастолна функција беше изведена со примена на повеќе дијагностички алгоритми, што овозможи сеопфатна анализа на преваленцијата и клиничката релевантност на дијастолната дисфункција кај испитаници со ДМТ2 и пДМ. Нашите резултати укажуваат дека детектирањето на дијастолната дисфункција во значителна мера зависи од избраните критериуми и параметри за нејзино дефинирање.

При користење на ASE/EACVI препораки од 2016 година, ДД беше детектирана кај релативно мал дел од испитаниците (8,4% од целата кохорта), при што не беше утврдена статистички значајна разлика меѓу испитаниците со ДМТ2 (10,4%) и оние со пДМ (4,4%) (табела 15). Овој наод укажува дека традиционалниот алгоритам, базиран на комбинација од Доплер-параметри и ЛПВи, може да има ограничена сензитивност за откривање на рани и субклинички форми на ДД кај асимптоматски испитаници со пДМ и ДМТ2.

Со примена на модифицираниот алгоритам од Tolvaj и сор (43) кој го заменува ЛПВи со левопреткоморна деформација (PALS <23%), беше забележано зголемување на преваленцијата на ДД на 13,3% во целата кохорта. Иако дијастолната дисфункција беше почеста кај испитаниците со ДМТ2 (14,8%) отколку кај оние со пДМ (10,3%), разликата и понатаму не достигна статистичка значајност (табела 15). Овие резултати сугерираат дека PALS% овозможува подобра детекција на посуптилни нарушувања на дијастолната функција, особено во популации со висок метаболен ризик, но сè уште не обезбедува јасна дискриминација меѓу испитаниците со ДМТ2 и пДМ.

Највисока преваленција на ДД беше утврдена со примена на најновите ASE препораки од 2025 година, каде дијастолната дисфункција беше присутна кај 18,2% од испитаниците во целата кохорта. За разлика од претходните алгоритми, овој пристап овозможи јасна диференцијација меѓу двете метаболни групи, при што дијастолната дисфункција беше значително почеста кај испитаниците со ДМТ2 (23,0%) во споредба со испитаниците со пДМ (10,3%; $p = 0,029$) (табела 15) (графикон 12). Овој наод укажува дека новите ASE критериуми од 2025 година

имаат подобра дијагностичка чувствителност и клиничка релевантност за идентификација на ДД поврзана со прогресијата на метаболичката болест.

Клинички, постепеното зголемување на преваленцијата на ДД, од 8,4% според критериумите на ASE од 2016 година, преку 13,3% со примената на PALS-базирана дефиниција на Tolvaj и сор., до 18,2% согласно најновите препораки на ASE од 2025 година, јасно ја нагласува улогата на современите ехокардиографски параметри во раната детекција на суптилно миокардно оштетување. Овие наоди потврдуваат дека изборот на дијагностички алгоритам има значително влијание врз фреквенцијата на детектирана ДД.

Иако споредбата помеѓу критериумите на ASE од 2016 година и PALS-базирана дефиниција на Tolvaj и сор. покажа само гранична статистичка значајност на ниво на целата кохорта, примената на ажурираните препораки на ASE од 2025 година резултираше со јасно изразена и статистички значајна разлика во однос на претходните дијагностички алгоритми, особено во споредба со критериумите од 2016 година ($p = 0,0001$). Ова укажува дека поновите критериуми овозможуваат по прецизна и потенцијално повеќе сензитивна стратификација на ЛК дијастолна функција.

Подгрупната анализа дополнително покажа дека овие разлики се најизразени кај испитаниците со ДМТ2. Имено, примената на ASE 2025 критериумите доведе до значајно различна преваленција на ДД во споредба и со ASE 2016 и со PALS-базирана дефиниција, што ја нагласува клиничката релевантност на ажурираните препораки кај популации со висок кардиометаболен ризик. Подгрупната анализа покажа дека разликите во преваленцијата на дијастолната дисфункција се помалку изразени кај испитаниците со пДМ. Кај испитаниците со пДМ, иако примената на ASE критериумите од 2025 година доведе до одредена промена во честотата на регистрираната ДД во споредба со ASE препораките од 2016 година и PALS-базирана дефиниција предложена од Tolvaj и сор., овие разлики не достигнаа статистичка значајност (табела 9).

Во однос на поединечните параметри кои ја детерминираат ЛК дијастолна функција, беше утврдена статистички значајна разлика помеѓу испитаниците со ДМТ2 и оние со пДМ кај параметрите $e'TDI_s$ (cm/s), $e'TDI_s \leq 6$ (n/%), $e'TDI_{II}$ (cm/s), $e'TDI_{II} \leq 6,5$ (n/%), како и кај односите $E/e's$, $E/e'l$ и $E/e'av$, додека високо

статистички значајна разлика ($p < 0,001$) беше забележана кај параметарот $e'TDI_{av}$ (cm/s). Овие наоди сугерираат дека нарушувањата на дијастолната функција прогредираат паралелно со влошувањето на метаболниот статус и може да претставуваат ран ехокардиографски маркер на дијабетичната срцева болест. Раната идентификација на субклиничка ДД кај овие испитаници има потенцијално прогностичко и терапевтско значење.

Голем дел на опсервациски студии, користејќи ехокардиографија и магнетна резонанца на срцето, прикажуваат зголемена преваленција на ЛК дисфункција кај испитаници со ДМТ2 (10,15-18), а слични промени во ЛК дијастолна функција се опишани и кај лица со пДМ (194,195), што укажува на улогата на инсулинската резистенција во раните фази на миокардно оштетување. Пријавената преваленција варира во широк опсег од 15% до 78%, што во голема мера се должи на разликите во применетите дијагностички методи и критериуми за дефинирање на дијастолната дисфункција (169,196,197). Така, високата преваленција во голем број студии (196-199) во голема мера е резултат на примената на повеќе либерални критериуми за ДД, односно дефинирајќи ја врз основа на присуство на кој било од поединечните параметри за ДД согласно ASE препораките од 2015 година. Дополнително, во повеќе истражувања постоењето на ДД било заклучено врз основа на статистички значајни разлики во поединечни ехокардиографски параметри на дијастолната функција при споредба на испитаници со ДМТ2 или пДМ со контролна, метаболни здрава популација, што понатаму придонесува за хетерогеност во пријавената преваленција.

Во поново време, воведени се два нови ехокардиографски индекси кои покажуваат значајна корелација со постоењето и тежината на ЛК ДД (46). Првиот е индексот на ЛП крутост (LASI, *left atrial stiffness index*), дефиниран како однос помеѓу просечната вредност на E/e' и ЛП лонгитудинална деформација во фаза на резервоар (PALS/ LASr), кој е тесно поврзан со притисокот на полнење на ЛК и ЛК дијастолна функција (45,76, 200,201).

Вториот е индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI, *left atrioventricular coupling index*), дефиниран како однос помеѓу минималниот волумен на ЛП и крајно-дијастолниот волумен на ЛК, за кој е докажано дека корелира со степенот на ДД (76,77,202).

Овие параметри имаат потенцијал да претставуваат нови и корисни индекси за проценка на дијастолната функција, овозможувајќи порафиниран пристап во евалуацијата на ЛК ДД (46). Сепак, актуелните студии (45,76,77,200-202) главно се фокусирани на прикажување на промените и предлагање гранични вредности на LACI и LASI во патолошки состојби. Во студијата на Kim и сор.(76), спроведена кај испитаници со СС-СЕФ, како гранична вредност за индексот на ЛП крутост беше прифатена вредност на LASI $<0,26$, при што повисоките вредности беа поврзани со изразена ДД и неповолна клиничка прогноза. Од друга страна, пак, во студијата на Dong и сор.(46), спроведена кај здрава популација, како патолошки вредности на индексот на ЛП крутост беа дефинирани вредности на LASI $>0,37$, додека за индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) како патолошки беа прифатени вредности од $\geq 0,26$. Недостатокот на јасно дефинирани референтни вредности ја ограничува нивната поширока примена, како во академската литература, така и во секојдневната клиничка практика.

Во најновите ASE препораки од 2025 година (41) за проценка на дијастолната функција, особено се нагласува значењето на ЛП крутост, изразена преку индексот на ЛП крутост (LASI, *left atrial stiffness index*). LASI претставува неинвазивен сурогат на ЛП комплијанса (200) и според ASE препораките од 2025 година, покажува највисока дијагностичка точност во споредба со другите ехокардиографски параметри за идентификација на испитаници со СС-СЕФ (201), како и за препознавање на оние со зголемен ризик за хоспитализација поради СС (76).

Во нашата студија, ЛП крутост, проценета преку LASI (однос E/e' и PALS), покажа вредности над граничната вредност од $0,26$ ($\leq 0,26$; $>0,26$), без оглед дали E/e' беше мерен на ниво на меѓукоморната преграда или земен како просечна вредност од двата зида (табела 8). При мерење на E/e' на ниво на меѓукоморната преграда, зголемена ЛП крутост беше детектирана кај 121 испитаници (60,2% од целата кохорта), додека при користење на просечниот E/e' од двата зида, ЛП крутост беше присутна кај 91 испитаници (45,3% од кохортата). Овие гранични вредности беа применети под претпоставка дека се работи за популација со потенцијално присутна СС-СЕФ, согласно податоците објавени од Kim и сор. (76). Меѓутоа, доколку се земеше предвид граничната вредност кај нормална популација

(46), која нема ДД, тогаш како нормални ќе се земаа вредности од $< 0,37$ и согласно тоа, средните вредности без оглед на кое ниво се мерени ќе бидат нормални во обете групи на испитаници.

Дополнително, кога ЛП крутост беше анализирана според метаболниот статус, LASI покажа вредности над граничната вредност од 0,26 во обете групи при мерење на E/e' на ниво на меѓукоморната преграда, но индексот беше статистички значајно повисок кај испитаниците со ДМТ2 во споредба со оние со пДМ ($p=0,006$). Соодветно, зголемена ЛП крутост беше значајно почесто присутна кај испитаниците со ДМТ2 отколку кај испитаниците со пДМ (67,7% наспроти 45,6%, $p=0,002$) (табела 8, графикон 13).

Кога LASI беше пресметуван користејќи го E/e' како просек од двата зида, резултатите покажаа дека ЛП крутост кај испитаниците со пДМ останува под граничната вредност, додека кај испитаниците со ДМТ2 се детектираше зголемена крутост со вредности над 0,26 ($p=0,003$). И во овој случај, ЛП крутост беше значајно почесто присутна кај испитаниците со ДМТ2 во однос на оние со пДМ (50,4% наспроти 35,3%, $p=0,042$) (Табела 8, Графикон 13).

Во однос на индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI), кој претставува втор нов ехокардиографски параметар поврзан со постоењето на ЛК ДД, во нашата студија беа регистрирани вредности над предложената гранична вредност од 0,26 кај обете испитувани групи. Иако LACI беше статистички значајно повисок кај испитаниците со ДМТ2 во споредба со оние со пДМ ($p=0,047$), високата преваленција на покачени вредности во двете групи укажува на рано нарушување на преткоморно-коморно поврзување уште во фазата на пДМ. Отсуството на статистички значајна разлика во зачестеноста на патолошки вредности на LACI меѓу групите, дополнително сугерира дека овој индекс може да биде чувствителен маркер на рани структурно-функционални промени, но со ограничена дискриминаторна моќ помеѓу различни степени на кардиометаболен ризик.

Актуелните студии обезбедуваат јасна патофизиолошка основа за клиничката и прогностичката релевантност на индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI). Zornitzki и соп. (202) ја елаборираа хемодинамската интеракција помеѓу ЛП и ЛК на крајот од дијастолата, објаснувајќи го прогностичкото значење на LACI токму во оваа фаза од срцевиот циклус. Зголемувањето на LACI се јавува како

резултат на раст на минималниот волумен на ЛП во однос на крајно-дијастолниот волумен на ЛК, што ја одразува прогресивната нарушеност на ЛК дијастолна функција. Fortuni и сор.(77) покажаа дека LACI значајно се зголемува со растечката тежина на ЛК ДД, при што гранична вредност од LACI од $\geq 0,26$ демонстрирала дијагностичка точност од 75% за умерена до тешка ДД. Дополнително, Meng и сор. (203) потврдија дека LACI не само што корелира со степенувањето на дијастолната дисфункција, туку и ја подобрува прогностичката стратификација кај испитаници со срцева амилоидоза и умерена до тешка ЛК ДД. Заедно, овие наоди ја нагласуваат потенцијално клучната улога на LACI како интегративен параметар во идните алгоритми за проценка на дијастолната функција.

Димензии на аортата, валвуларна болест, коронарографија и коронарен стрес тест

Во однос на димензиите на аортата, средните вредности измерени на различни нивоа долж нејзината анатомска траекторија, достапни за 2Д ехокардиографска проценка, во нашата студија останаа во рамките на референтните вредности. Иако дилатација на аортата на најмалку едно ниво беше детектирана кај 14,3% од целата испитувана кохорта, не беше утврдена статистички значајна разлика во нејзината застапеност помеѓу испитаниците со ДМТ2 и оние со пДМ. Овие наоди укажуваат дека, во испитуваната популација, димензиите на аортата измерени во различни нивоа, не се значајно модифицирани од гликемискиот статус, што сугерира дека структурните промени на аортата може да се јавуваат под влијание на други фактори, како што се возраста, артериската хипертензија или системската артериска крутост, а не директно како последица на раните кардиометаболни нарушувања.

Голема проспективна анализа од ARIC студијата (204) покажа дека ДМТ2, особено кога трае подолго, е поврзан со помал ризик од абдоминална аортна аневризма (AAA) и помали ултразвучно измерени димензии на аортата, додека пДМ не покажува значајни асоцијации со димензиите на аортата. Овие наоди може да укажат на структурни промени поврзани со долготрајна хипергликемија и потенцијално механичко ремоделирање на аортата кај ДМТ2. Во согласност со тоа, друга студија (205) дополнително укажува на негативна поврзаност помеѓу ДМТ2 и аортната дилатација, при што испитаниците со ДМТ2 имаат помали димензии на

асцендентната и инфрареналната аорта во споредба со лица без ДМТ2. Оваа т.н. „заштитна“ тенденција, поизразена во одредени популации, ја поддржува хипотезата дека хроничната хипергликемија може да влијае врз механичките својства на аортниот ѕид, со консеквентно зголемена крутост и ограничен капацитет за дилатација.

Иако ДМТ2 сè почесто се препознава како независен фактор на ризик за развој и прогресија на валвуларни срцеви заболувања, современите научни докази (206-209) укажуваат дека валвуларните промени се резултат на комплексна интеракција на повеќе кардиоваскуларни и метаболни фактори. Во нашата студија, валвуларна болест, манифестирана како регургитација од лесен или умерен степен, беше детектирана кај 4,2% од испитаниците, со повисока зачестеност кај испитаниците со пДМ во споредба со оние со ДМТ2, при статистички гранична значајност ($p = 0,074$).

Покрај нарушениот гликемиски метаболизам, стареењето претставува еден од најзначајните независни детерминанти на валвуларните дегенеративни промени. Со зголемување на возраста, доаѓа до акумулација на фиброзно и калцификантно ткиво во валвуларните листи, со намалување на нивната еластичност и коаптација, што доведува до појава на регургитантни и стенотични лезии, независно од присуството на ДМТ2 (207,208). Овој процес е дополнително потенциран кај испитаници со истовремени метаболни нарушувања.

Артериската хипертензија има значајна улога во патогенезата на валвуларните заболувања преку хронично зголемено afterload оптоварување, ремоделирање на ЛК и промени во геометријата на митралниот и аортниот валвуларен апарат (210). Хипертензивното ремоделирање може да доведе до функционална митрална регургитација, како и до забрзана прогресија на дегенеративните промени на аортната валвула. Овие ефекти се особено изразени кај испитаници со комбинирано присуство на хипертензија и ДМТ2, каде што се потенцираат воспалителните и механизмите на развој на фиброза (209). Дополнително, дислипидемијата, хроничното воспаление, бубрежната дисфункција и пушењето се препознаени како важни кофактори во развојот на валвуларните дегенеративни промени (207,211). Овие фактори придонесуваат кон ендотелна дисфункција, оксидативен стрес и остеогена активација на валвуларните

интерстицијални клетки, процеси кои се заеднички за атеросклерозата и валвуларната калцификација.

Во овој контекст, нашите резултати треба да се интерпретираат како одраз на мултифакторска патофизиологија, каде што ДМТ2 и пДМ дејствуваат како модулатори, а не како единствени причинители на валвуларните промени. Овој пристап ја потенцира важноста на сеопфатна кардиоваскуларна проценка, која покрај гликемскиот статус, ги зема предвид возраста, крвниот притисок, липидниот профил и останатите традиционални фактори на ризик.

Во нашата студија, коронарниот стрес-тест беше изведен кај 14 испитаници, рамномерно распределени помеѓу групата со ДМТ2 и пДМ. Кај испитаниците со ДМТ2, резултатите беа претежно негативни (6/7), со еден граничен и еден позитивен резултат, додека кај оние со пДМ, 6 од 7 тестови беа негативни, а еден граничен. Споредбата помеѓу двете групи не покажа статистички значајна разлика ($p = 0,580$). Дополнително, кај четворица испитаници беше изведена коронарна ангиографија (тројца со ДМТ2 и еден со пДМ), но кај сите резултатите беа негативни, без значајни коронарни стенози.

Кај испитаниците со ДМТ2, коронарната артериска болест (КАБ) претставува значајно кардиоваскуларно заболување и водечки причинител на кардиоваскуларен морбидитет и морталитет (3). Дијабетесот, поради своето влијание врз атеросклеротичниот процес, се поврзува со поголема преваленција на субклинички коронарни лезии и асимптоматска исхемија во споредба со општата популација. Спротивно на ова, нашите наоди укажуваат дека, во асимптоматска популација без клинички знаци на КАБ, присуството на ДМТ2 или пДМ не беше поврзано со симптоматска КАБ, што е во согласност со податоците од систематичните прегледи, рандомизирани и опсервациски студии кои не покажуваат јасна корист од универзален скрининг за асимптоматска КАБ кај испитаници со ДМТ2 и во кои зачестеноста на наоди што би довеле до реваскуларизација е ниска (3,212). Овие наоди дополнително ја нагласуваат важноста од индивидуализиран пристап кон проценка на ризикот од КАБ, што подразбира интеграција на повеќе фактори на ризик (на пр. возраст, хипертензија, дислипидемија, пушење, присуство и траење на ДМТ2, гломеруларна филтрационата рата, HbA1c) и користење на фокусирани, персонализирани модели на проценка на

кардиоваскуларен ризик, наместо универзален скрининг кај сите асимптоматски испитаници (3).

Димензии на аортата, валвуларна болест, коронарографија и коронарен стрес тест

Во однос на димензиите на аортата, средните вредности измерени на различни нивоа долж нејзината анатомска траекторија, достапни за 2Д ехокардиографска проценка, во нашата студија останаа во рамките на референтните вредности. Иако дилатација на аортата на најмалку едно ниво беше детектирана кај 14,3% од целата испитувана кохорта, не беше утврдена статистички значајна разлика во нејзината застапеност помеѓу испитаниците со ДМТ2 и оние со пДМ. Овие наоди укажуваат дека, во испитуваната популација, аортните димензии не се значајно модифицирани од гликемскиот статус, што сугерира дека структурните промени на аортата може да се јавуваат под влијание на други фактори, како што се возраста, артериската хипертензија или системската артериска крутост, а не директно како последица на раните кардиометаболни нарушувања.

Голема проспективна анализа од ARIC студијата (204) покажа дека ДМТ2, особено кога трае подолго, е поврзан со помал ризик од абдоминална аортна аневризма (ААА) и помали ултразвучно измерени димензии на аортата, додека пДМ не покажува значајни асоцијации со аортната димензија. Овие наоди може да укажат на структурни промени поврзани со долготрајна хипергликемија и потенцијално механичко ремоделирање на аортата кај ДМТ2. Во согласност со тоа, друга студија (205) дополнително укажува на негативна поврзаност помеѓу ДМТ2 и аортната дилатација, при што испитаниците со ДМТ2 имаат помали димензии на инфрареналната и на асцендентната аорта во споредба со лица без ДМТ2. Оваа т.н. „заштитна“ тенденција, поизразена во одредени групи на испитаници, ја поддржува хипотезата дека хроничната хипергликемија може да влијае врз механичките својства на аортниот сид, кое резултира со зголемена крутост и ограничен капацитет за дилатација.

Иако ДМТ2 сè почесто се препознава како независен фактор на ризик за развој и прогресија на валвуларни срцеви заболувања, современите научни докази (206-208) укажуваат дека валвуларните промени се резултат на комплексна

интеракција на повеќе кардиоваскуларни и метаболни фактори. Во нашата студија, валвуларна болест, манифестирана како регургитација од лесен или умерен степен, беше детектирана кај 4,2% од испитаниците, со повисока зачестеност кај испитаниците со пДМ во споредба со оние со ДМТ2 при статистички гранична значајност ($p = 0,074$).

Покрај нарушениот гликемиски метаболизам, стареењето претставува еден од најзначајните независни детерминанти на валвуларните дегенеративни промени. Со зголемување на возраста, доаѓа до акумулација на фиброзно и калцификантно ткиво во валвуларните листи, со намалување на нивната еластичност и коаптација, што доведува до појава на регургитантни и стенотични лезии, независно од присуството на ДМТ2 (206,207). Овој процес е дополнително потенциран кај испитаници со истовремени метаболни нарушувања.

Артериската хипертензија има значајна улога во патогенезата на валвуларните заболувања преку хронично зголемено afterload оптоварување, ремоделирање на ЛК и промени во геометријата на митралниот и аортниот валвуларен апарат (208). Хипертензивното ремоделирање може да доведе до функционална митрална регургитација, како и до забрзана прогресија на дегенеративните промени на аортната валвула. Овие ефекти се особено изразени кај испитаници со комбинирано присуство на ХТА и ДМТ2, каде што се потенцираат воспалителните и фиброзни механизми (209). Дополнително, дислипидемијата, хроничното воспаление, бубрежната дисфункција и пушењето се препознаени како важни кофактори во развојот на валвуларните дегенеративни промени (206,210). Овие фактори придонесуваат кон ендотелна дисфункција, оксидативен стрес и остеогена активација на валвуларните интерстицијални клетки, процеси кои се заеднички за атеросклерозата и валвуларната калцификација.

Во овој контекст, нашите резултати треба да се интерпретираат како одраз на мултифакторска патофизиологија, каде што ДМТ2 и пДМ дејствуваат како модулатори, а не како единствени причинители на валвуларните промени. Овој пристап ја потенцира важноста на сеопфатна кардиоваскуларна проценка, која покрај гликемискиот статус, ги зема предвид возраста, крвниот притисок, липидниот профил и останатите традиционални фактори на ризик.

Нашите резултати за валвуларни нарушувања кај испитаници со ДМТ2 и пДМ се вклопуваат во рамките на постоечките сознанија за комплексната интеракција помеѓу нарушениот гликемиски метаболизам и структуралните промени на срцето.

Во нашата студија, коронарниот стрес-тест беше изведен кај 14 испитаници, рамномерно распределени помеѓу групата со ДМТ2 и пДМ. Кај испитаниците со ДМТ2, резултатите беа претежно негативни (6/7), со еден граничен и еден позитивен резултат, додека кај оние со пДМ, 6 од 7 тестови беа негативни, а еден граничен. Споредбата помеѓу двете групи не покажа статистички значајна разлика ($p = 0,580$). Дополнително, кај четворица испитаници беше изведена коронарна ангиографија (тројца со ДМТ2 и еден со пДМ), но кај сите резултатите беа негативни, без значајни коронарни стенози.

Кај испитаниците со ДМТ2, коронарната артериска болест (КАБ) претставува значајно кардиоваскуларно заболување и водечки причинител на кардиоваскуларен морбидитет и морталитет (3). Дијабетесот, поради своето влијание врз атеросклеротичниот процес, се поврзува со поголема преваленција на субклинички коронарни лезии и асимптоматска исхемија во споредба со општата популација. Спротивно на ова, нашите наоди укажуваат дека, во асимптоматска популација без клинички знаци на КАБ, присуството на ДМТ2 или пДМ не беше поврзано со симптоматска КАБ, што е во согласност со податоците од систематски прегледи, рандомизирани и опсервациски студии кои не покажуваат јасна корист од универзален скрининг за асимптоматска КАБ кај испитаници со ДМТ2 и во кои зачестеноста на наоди што би довеле до реваскуларизација е ниска (3,211). Овие наоди дополнително ја нагласуваат важноста од индивидуализиран пристап кон проценка на ризикот за КАБ, што подразбира интеграција на повеќе фактори на ризик (на пр. возраст, хипертензија, дислипидемија, пушење, присуство и траење на ДМТ2, гломеруларна филтрациона рата, HbA1c) и користење на насочени, персонализирани модели на проценка на кардиоваскуларен ризик, наместо универзален скрининг кај сите асимптоматски испитаници (3).

Споредба на присуство на артериска хипертензија, односно поврзаност на возраста и ИТМ со лабораториски наоди и ехокардиографски определени параметри на ЛК и ДК систолна ЛК дијастолна функција

Артериска хипертензија

Во нашата студија, присуството на артериска хипертензија (ХТА) кај испитаници со ДМТ2 беше поврзано со поизразени структурни и функционални промени на срцето, како и со влошена бубрежна функција, што укажува на кумулативен и потенцирачки ефект на овие два чести кардиометаболни ризик-фактори. Испитаниците со ДМТ2 и ХТА имаа значајно пониска вредност на eGFR, што е во согласност со добро познатата интеракција помеѓу ХТА, ДМТ2 и прогресијата на хроничната бубрежна болест (ХББ), во рамки на поширокиот концепт на кардиореналниот континуум (212–214). Овие наоди се во согласност со утврдените податоци дека ХТА претставува втора најчеста причина за ХББ по ДМТ2, но истовремено може да се јави и како последица на примарно бубрежно оштетување (215), што ја нагласува нивната двонасочна патофизиолошка поврзаност.

Предклиничкото или асимптоматското хипертензивно срцево заболување вклучува левокоморна хипертрофија (ЛКХ), промени во геометријата на ЛК, нарушена дијастолна и систолна функција, зголемување на ЛП и поголема зачестеност на аритмии (212). Меѓу ехокардиографските параметри, индексираната ЛК маса (ЛКМи) се покажува како најважен предиктор на несакани збиднувања кај испитаници со ХТА (216). Во нашата студија, забележаните поголеми крајно дијастолни и крајно систолни ЛК волумени, како апсолутни вредности, така и индексирани за телесна површина, заедно со значајно зголемената ЛК маса индексирани за висината крената на 2,7 и поголемата зачестеност на ЛК хипертрофија, укажуваат на изразено структурно ремоделирање кај испитаниците со ДМТ2 и ХТА (табела 18). Дополнително, повисоката релативна дебелина на сидот (RWT) кај испитаниците со ХТА сугерира концентричен тип на ремоделирање, препознаен како неповолен морфолошки модел поврзан со ДД и зголемен кардиоваскуларен ризик. Во овој контекст, ХТА кај испитаници со ДМТ2 не само што ја забрзува појавата на ЛК хипертрофија, туку и го модифицира геометрискиот изглед на ЛК, со потенцијални прогностички импликации. Овие

наоди се конзистентни со податоците од повеќе епидемиолошки и ехокардиографски студии (178,217-219) кои покажуваат дека ХТА е главен фактор на концентрично и ексцентрично ремоделирање на ЛК кај испитаници со ДМТ2, преку хронично зголемено после -оптоварување (afterload) и метаболно индуцирана миокардна фиброза.

Во однос на ЛП и дијастолната функција, испитаниците со ДМТ2 и ХТА покажаа значајно поголеми димензии на ЛП, повисоки вредности на Е-бранот и повисоки индекси на ЛК притисок на полнење на сите три нивоа, иако тие останаа во рамките на референтните вредности (табела 18). Овие суптилни, но конзистентни промени укажуваат на рана фаза на ДД, каде што хроничното притисочно и метаболно оптоварување резултираше со постепено нарушување на комплијансата на ЛК и адаптивна дилатација на ЛП.

Гранично значајно повисоките вредности на индексот на ЛП крутост (LASI), како на септално ниво, така и како просечна вредност, дополнително ја поддржуваат хипотезата дека ХТА кај испитаници со ДМТ2 придонесува кон рани функционални промени на ЛП, кои може да претходат на клинички манифестна СС-СЕФ. Повисоката зачестеност на абнормални вредности на LACI кај испитаниците со ХТА во споредба со оние без ХТА, ја нагласува улогата на ХТА во развојот на рана ДД на ЛК.

Интересен и клинички релевантен наод е понискиот TAPSE индексиран за должината на ДК (TAPSEI) кај испитаниците со ДМТ2 и ХТА, што укажува на можно присуство на субклиничка ДК систолна дисфункција (табела 18). Во студијата на Cosmala и сор. (164) утврдено е дека испитаниците со ДМТ2, како и оние со коегзистирачка ХТА, имаат статистички значајно пониски вредности на ДК-GLS% на слободниот сид во споредба со здравата контролна група, што укажува на нарушена ДК систолна функција. Ова може да се објасни преку коморната интеракција, при што зголемените ЛК притисоци на полнење и дијастолната дисфункција водат кон секундарно зголемено оптоварување на ДК, дури и во отсуство на манифестна белодробна хипертензија.

Исто така, кај испитаниците со пДМ со присутна ХТА, во споредба со оние без ХТА, беа забележани повисоки вредности на гликемија, HbA1c и С-реактивен протеин (CRP), како и пониски вредности на eGFR. Од аспект на ДК структура и

функција, овие испитаници имаа пониски вредности на TAPSE индексан за должината на десната комора (TAPSEI), повисоки вредности на ЛП волумен индексан за квадратот на телесната висина ($LPIBh^2$) и пониски вредности на ткивната брзина (e') на митралниот прстен во рана дијастола, измерена со ткивен Доплер.

Овие наоди укажуваат на присуство на субклинички промени во дијастолната функција на ЛК и субклинична ДК систолна дисфункција, кои се поттикнати од комбинацијата на метаболни нарушувања и хипертензивно оптоварување, дури и кај испитаници без манифестна клиничка срцева болест.

Во целина, нашите резултати ја потврдуваат централната улога на ХТА како клучен модификатор на срцевите структурни и функционални карактеристики кај испитаниците со ДМТ2, при што комбинираното дејство на хемодинамските и метаболните фактори доведува до ремоделирање, субклиничка дисфункција на коморите и рани знаци на ДД. Овие наоди се во согласност со современите светски сознанија и ја нагласуваат потребата од рана и агресивна контрола на артерискиот притисок кај испитаници со ДМТ2, со цел превенција на структурни и функционални срцеви оштетувања.

Возраст

Во нашата студија, возраста покажа значајни корелации со повеќе лабораториски, структурни и функционални ехокардиографски параметри кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ, што укажува дека и стареењето претставува важен модификатор на срцевите структурни и функционални карактеристики во контекст на метаболни нарушувања. Овие наоди се во согласност со современите концепти кои ја препознаваат возраста како независен, но и синергистички фактор кој го засилува ефектот на хипергликемијата, инсулинската резистенција и ХТА врз миокардната структура и функција преку механизми на зголемена миокардна фиброза, оксидативен стрес, ендотелна дисфункција и нарушена комплајанса, што резултира со рано дијастолно нарушување и меѓукоморно ремоделирање (25,39).

Со оглед на тоа што испитаниците со пДМ во нашата студија беа статистички значајно помлади во однос на испитаниците со ДМТ2, направените корелациски анализи со возраста имаат особено значење за правилна

интерпретација на лабораториските и ехокардиографските наоди, како и за идентификација на потенцијални збунувачки (confounding) фактори.

Нашите резултати покажаа дека повисоката возраст е значајно поврзана со повеќе неповолен лабораториски профил, вклучувајќи повисоки вредности на HbA1c, маркери на воспаление (CRP), натриуретични пептиди (NT-proBNP) и пониска eGFR, што укажува на прогресивна кардиометаболна и кардиоренална дисфункција со стареењето. Овие наоди се во согласност со голем број епидемиолошки студии кои покажуваат дека стареењето е поврзано со влошување на гликорегулацијата, намалување на β -клеточната функција, зголемена инсулинска резистенција, постепено влошување на бубрежната функција и хронично ниско-степенно воспаление, особено кај лица со нарушен гликемиски метаболизам (25-30,37,39). Интересно, поделбата на кохортата според гликемискиот статус покажа дека корелациите на возраста со NT-proBNP и eGFR беа присутни и кај двете групи, но со поизразена сила кај испитаниците со пДМ. Ова сугерира дека кај пДМ, возраста може да игра важна улога во раната активација на кардиореналниот континуум, дури и пред развојот на манифестна дијабетично срцево заболување.

Најмногу конзистентни и клинички најрелевантни корелации на возраста во нашата студија беа забележани во однос на параметрите на ЛП структура и функција, како и на дијастолната функција на ЛК. Повисоката возраст беше значајно поврзана со редуцирана ЛП деформација во фазата кога таа функционира како резервоар (PALS%), како и со повисоки вредности на новите индекси на левопреткоморна крутост (LASI) и индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI), како кај целата кохорта, така и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ анализирани одделно. Во студијата на Borlaug и сор (39) е покажано дека стареењето и зголемувањето на телесната тежина се тесно поврзани со дијастолната дисфункција и зголемената крутост на ЛК и ЛП, при што не е утврдена независна поврзаност со вредностите на артерискиот крвен притисок. За разлика од нашите резултати, податоците од MONICA регистарот (37) укажуваат на слаба асоцијација помеѓу стареењето и големината на ЛП, како индикатор на ДД на ЛК. Овие наоди сугерираат дека возраста може да има важна улога врз дијастолната функција на ЛК, како и врз структурата и функцијата на ЛП.

Важно е да се истакне дека, и покрај значајните корелации со дијастолната функција и ЛП параметри, возраста не покажа значајна поврзаност со ЛК димензии, волумени, ЕФ% и GLS%, ниту пак со параметрите на ДК димензија и систолна функција. Овој наод укажува дека ефектот на стареењето кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ првенствено се манифестира преку нарушување на дијастолната функција на ЛК и преку структурно и функционално засагање на ЛП.

Во тој контекст, нашите резултати јасно укажуваат дека возраста мора да се земе предвид како значаен збунувачки фактор при проценката на дијастолната функција и ЛП параметри кај испитаници со нарушена гликорегулација. Неприлагодувањето за возраста може да доведе до преценување на ефектот на ДМТ2 или пДМ врз дијастолната дисфункција, особено кога се користат чувствителни параметри на миокардна деформација и индексација. Овие наоди ја нагласуваат важноста на возраст-стратификувана анализа и мултиваријантни модели при интерпретација на ехокардиографските резултати кај вакви популации.

Индекс на телесна маса

Индексот на телесна маса (ИТМ) претставува еден од најчесто користените параметри за проценка на телесната тежина и метаболниот ризик. Пресметувањето на ИТМ кај испитаници со ДМТ2 и пДМ е значајно, бидејќи прекумерната телесна тежина и дебелината се чести и претставуваат важни ризик фактори за развој и прогресија на метаболни нарушувања. Многубројни клинички студии укажуваат на зголемен релативен ризик за развој на ДМТ2 од приближно 4,6 пати кај жените и 3,5 пати кај мажите со ИТМ поголем од $29,9 \text{ kg/m}^2$, во споредба со оние со ИТМ помал од $24,9 \text{ kg/m}^2$ (94).

Во нашата студија, поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со повисоки вредности на инсулин, CRP и Nt-proBNP (табела 19), (графикон 14), како и со пониска eGFR, што укажува на истовремено присуство на метаболни, инфламаторни и кардиоренални нарушувања. Овие асоцијации беа конзистентни кај испитаниците со ДМТ2, додека кај испитаниците со пДМ значајна корелација беше забележана само со зголемените вредности на инсулин и CRP (графикон 15). Дебелината и хиперинсулинемијата се значајно поврзани метаболни феномени со важни клинички импликации. Во бројни студии се покажало дека инсулинската хиперсекреција и намалената чувствителност кон инсулин се карактеристични за

лица со зголемен ИТМ, укажувајќи на тесна патофизиолошка врска помеѓу дебелината и нарушениот гликозен метаболизам (220-222).

Во однос на ехокардиографските параметри, ИТМ беше значајно поврзан со голем број структурни и функционални показатели на срцето во двете групи, кај испитаници со ДМТ2 и кај оние со пДМ.

Поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со зголемена дебелина на сидовите на ЛК во целата кохорта (табела 19), како и кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ. Исто така, ИТМ беше значајно поврзан со зголемена ЛК маса, како кога се зема апсолутно, така и при индексирање на висината крената на 2,7 (графикон 16). Повисоки вредности на ИТМ кај испитаници со ДМТ2 се конзистентно поврзани со структурни промени на ЛК, вклучувајќи зголемена дебелина на сидовите и ЛК маса. Оваа асоцијација, која се одржува и по корекција за крвен притисок и други хемодинамски фактори, укажува на директна врска помеѓу зголемената телесна тежина и субклиничко срцево ремоделирање (223). Ехокардиографски податоци од големи популациски бази дополнително покажуваат дека дебелината на сидовите и масата на ЛК се значајно поврзани со ИТМ $>30 \text{ kg/m}^2$, што ја потврдува улогата на дебелината како важна детерминанта на структурното ремоделирање на ЛК (224). Во мета-анализата на Ghoreyshi Hefzabad и сор. (141) беше потврдено дека зголемувањето на ИТМ е поврзано со полоши (пониски, попатолошки) вредности на GLS% и GCS% кај испитаници со ДМТ2. Во студијата на Powel и сор. (225) прикажано е дека повисокиот индекс на ИТМ е значајно асоциран со ремоделирање на ЛК, зголемена маса и дебелина на сидовите, како и со ДД и повисок ЛК крајно-дијастолен притисок, дури и кај испитаници без значајна КАБ. Kuperstein и сор. (226) вклучија голем број претежно дебели испитаници и покажаа синергистички ефект на дебелината и ДМТ2 врз зголемувањето на масата на ЛК.

Во однос на систолната функција на ЛК, поголемиот ИТМ покажа гранична статистичка значајност во однос на GLS% само во рамки на целата кохорта. Спротивно на тоа, ИТМ беше значајно поврзан со поголем број сегменти со намалена LS $<13\%$, како во целата кохорта, така и кај испитаниците со ДМТ2. Дополнително, повисокиот ИТМ беше значајно асоциран со редуцирани вредности на циркумферентната деформација на ендокардното и миокардното ниво, како во целата кохорта, така и кај испитаниците со пДМ (графикон 17), што укажува на

присуство на субклиничко нарушување на систолната функција поврзано со телесната тежина. Бројни ехокардиографски студии кои ја испитуваат улогата на ДМТ2 покажале присуство на систолна и ДД на ЛК во споредба со нормални контролни испитаници (148,227,228). Слично на тоа, студии кај дебели лица без ДМТ2 (229-231) исто така прикажале систолна и ДД на ЛК во споредба со контролни испитаници со нормална телесна маса. Иако ДМТ2 и дебелината често се јавуваат заедно (232), досега се ретки студиите кои го оцениле комбинираниот влијание на ДМТ2 и дебелината врз функцијата на ЛК (233,234). Во една важна мултицентарска ехокардиографска студија (235), зголемувањето на категоријата на ИТМ беше поврзано со постепено нарушување на систолната и дијастолната функција на ЛК, особено кај испитаници со ДМТ2, при што дебелината имаше поизразен негативен ефект од самиот ДМТ2. Во нашата студија, иако со гранична статистичка значајност, беше најдена систолна дисфункција на ЛК кај испитаници со ДМТ2, која е поврзана со зголемен ИТМ, што ја потенцира улогата на прекумерната телесна тежина како фактор кој може да ја влоши субклиничката систолна функција.

Во нашата студија, поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со зголемени димензии на ДК и со ДК индексирана со нејзина должина, особено кај испитаниците со пДМ, што укажува на структурни промени на ДК поврзани со прекумерната телесна тежина дури и во рани фази на нарушен гликозен метаболизам. Дополнително, повисокиот ИТМ беше асоциран со поизразена трикуспидна регургитација (ТР) и повисоки систолни притисоци во пулмоналната артерија (ПАПs), особено кај испитаниците со ДМТ2. За разлика од ЛК, постојат значително помалку клинички студии кои ја истражуваат и ја потврдуваат поврзаноста помеѓу зголемениот ИТМ и систолната функција на ДК. Во студијата на Pott и сор. (236), беше покажано дека повисоки вредности на индекс на телесна маса (ИТМ) се поврзани со зголемени димензии на ДК и намалена фракциона промена на површината на ДК (FAC%), што укажува на потенцијално субклиничко нарушување на систолната функција поврзано со прекумерната телесна тежина. Од друга страна, студијата на Ma и сор. (237) покажува дека зголемениот ИТМ е поврзан со полоши, инвазивно измерени индекси на систолна функција на ДК (како PAPi, односот RA: PCWP и RVSWI), при што дебелината дополнително ја засилува

негативната асоцијација помеѓу ДК дисфункција и неповолните клинички исходи. Овие наоди сугерираат дека прекумерната телесна тежина и дебелината можат да имаат значајно влијание не само врз ЛК, туку и врз ДК, потенцирајќи го зголемениот ризик од развој на субклинична ДК дисфункција и повисоко пулмонално хемодинамско оптоварување. Сепак, потребни се понатамошни проспективни и добро дизајнирани клинички студии за да се потврди вистинското и независно влијание на ИТМ врз структурата и функцијата на ДК.

Во нашата студија, повисокиот ИТМ покажа значајна и конзистентна поврзаност со параметрите кои ја дефинираат дијастолната функција на ЛК, како и со големината, волуменот и структурното ремоделирање на ЛП, како во целата кохорта, така и во двете анализирани групи на испитаници. Поголемиот ИТМ беше асоциран со зголемена димензија на ЛП, повисок апсолутен и индексирани волумен на ЛП (индексирани за телесна висина – $ЛПVh$ и за висината крената на квадрат – $ЛПVh^2$), (графикон 18) како и со повисока преваленција на ЛП дилатација според индексирани волуменски параметри. Во MONICA регистарот (37), големината на ЛП, силно била поврзана со ИТМ, додека слаба поврзаност имало со стареењето, додека отсутствувала поврзаност со присуството на ХТА. Takeda и сор.(38) го идентификуваа ИТМ, а не ХТА, како значаен предиктор за развој на СС-СЕФ кај испитаниците во ДМТ2.

Во продолжение, анализата на деформацијата на ЛП покажа дека намалените вредности на ЛП деформацијата како апсолутна бројка, како и поголемиот процент на вредности под долната граница на нормала и под 18% во фаза а ЛП функционира како резервоар (PALS), беа значајно поврзани со повисокиот ИТМ во целата кохорта, односно изразено кај испитаниците со ДМТ2 (графикон 19). Дополнително, поголемиот процент на намалени вредности на контрактилната функција на ЛП (PACS) исто така беше значајно асоциран со зголемениот ИТМ во целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2. На светско ниво, големи ехокардиографски студии покажуваат дека повисоки вредности на ИТМ се поврзани со намалени вредности на PALS и во фаза на conduit на ЛП, како што е прикажано во Asklepios студијата каде ЛП деформација се зголемува со зголемување на телесна тежина (238). Дополнително, истражувања кај млади возрасни со дебелина и ДМТ2 покажуваат дека сите фази на ЛП деформација се

нарушени, дури и при нормални ЛП волумени, што укажува на рани функционални абнормалности на ЛП поврзани со зголемена телесна тежина (239). Во една студија е покажано дека кај лица со дебелина и ДМТ2 зголемениот ИТМ е поврзан со нарушена деформација на ЛП, дури и кога стандардните параметри на дијастолна функција се нормални, што ја истакнува чувствителноста на анализата на деформацијата (STRAIN) за откривање на рана субклиничка дисфункција (240). Сите овие сознанија го поддржуваат фактот дека ИТМ е важен модификатор на ЛП деформацијата, кој може да предвидува развој на ДД и кардиоваскуларни збиднувања.

Поврзаноста на зголемениот ИТМ со параметрите кои ја одразуваат дијастолната функција на ЛК во нашата студија е во согласност со светските сознанија кои ја потенцираат улогата на телесната тежина како важен модификатор на дијастолната функција (227,228,232-234). Поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со повисок E/e' на ниво на меѓукоморна преграда (графикон 20), што укажува на зголемен ЛК притисок на полнење и присуство на субклинична ДД. Во согласност со нашите наоди, студијата на Ng и сор.(235), прикажува дека зголемувањето на ИТМ е поврзано со постепено нарушување на дијастолната функција на ЛК, со поизразен ефект кај испитаниците со ДМТ2. Во нашата студија, поголемиот ИТМ беше значајно поврзан со новите ехокардиографски индекси LASI и LACI, кои ја отсликуваат присутноста и тежината на ЛК ДД. Нашите податоци ја поддржуваат тезата дека зголемениот ИТМ може да ја потенцира дијастолната дисфункција, особено кај испитаниците со ДМТ2, при што честотата на ДД според ASE 2016 и PALS критериумите се зголемува со зголемен ИТМ.

Поврзаност на биохемиските маркери на регулација на гликемија во серум со ехокардиографски параметри на систолна и дијастолна функција (ЛК и/или ДК)

Кај дијабетичната срцева болест, хроничната хипергликемија има клучна улога во поттикнувањето на оштетување, иако развојот на миокардната дисфункција е резултат на сложена интеракција на повеќе молекуларни и метаболни нарушувања кои се одвиваат како на ниво на миокардот, така и во системската циркулација (241). Во тој контекст, особено ни беше значајно испитувањето на поврзаноста помеѓу степенот на нарушена гликемска регулација

и ехокардиографските показатели на систолна субклиничка и ДД. Нашите податоци укажуваат дека повисоките вредности на гликемија во крвта, анализирани во целата кохорта, се значајно поврзани со структурни и функционални промени на обете комори. Во однос на структурата на ЛК, зголемените нивоа на гликемија беа асоцирани со поголема дебелина на меѓукоморната преграда и задниот сид, зголемена релативна дебелина на сидот и зголемена ЛК маса (табела 20), што упатува на субклиничко ремоделирање поврзано со нарушена гликемиска регулација. Слични асоцијации беа забележани и при анализата на HbA1c (табела 21), вклучително и примената на праг на вредност на HbA1c од $> 7\%$ (табела 22), како маркер на недоволна гликемиска контрола, дополнително нагласувајќи ја улогата на хроничната гликемиска експозиција во миокардното ремоделирање. Важно е да се нагласи дека зголемената релативна дебелина на сидот и зголемената ЛК маса беа регистрирани и кај испитаниците со пДМ, што сугерира дека ваквите промени може да започнат уште во раните фази на гликемиска дисрегулација. Овие наоди се во согласност со бројни студии (242-245) кои покажуваат дека хипертрофијата на ЛК и дијастолната дисфункција се почести кај испитаници со ДМТ2 во споредба со лица со нарушена гликозна толеранција или здрави контролни испитаници, со или без присутна ХТА. Дополнително, забележана е значајна корелација помеѓу степенот на гликемиска контрола и зголемената ЛК маса, што ја нагласува улогата на хроничната хипергликемија како важен фактор во патофизиологијата на субклиничкото ремоделирање на срцевиот мускул (243,244).

Слично, систолната функција на ЛК беше нарушена кај испитаниците со повисоки нивоа на гликемија, што се манифестираше со пониски вредности на ЛКЕФ% (графикон 22), поголема зачестеност на патолошки вредности на GLS%, зголемен број на сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација под 13% и повисок индекс на абнормални сидни движења (табела 20). Овие наоди упатуваат на постоење на рани субклинички систолни нарушувања поврзани со хипергликемија. За разлика од моменталните вредности на гликемија, хроничната гликемиска експозиција, оценета преку зголеменото ниво на HbA1c, беше дополнително асоцирана со поголеми крајно-сistolни волумени на ЛК и со поголем број сегменти со изразено намалена лонгитудинална деформација под 5%

(табела 21). Понатаму, повисоките вредности на $HbA1c > 7\%$, како маркер на недоволна гликемиска контрола, беа асоцирани само со поголема зачестеност на патолошки вредности на GLS% (графикон 28) и со зголемен број сегменти со лонгитудинална деформација под 13%. Во согласност со нашите резултати, Pham и сор. (241) заклучуваат дека лошата гликемиска контрола, изразена преку покачени вредности на $HbA1c$, е селективно поврзана со нарушување на систолната функција на ЛК. Дополнително, во студија спроведена кај 120 испитаници со ДМТ2 (246), по исклучување на исхемична срцева болест и ЛК хипертрофија, беше покажано дека нивото на $HbA1c$ претставува независна детерминанта на нарушената систолна миокардна деформација. Слично, Lavine и сор. (247) укажуваат дека степенот на гликемиска контрола има значајно влијание врз ЛК функција, при што лошата гликемиска регулација е поврзана со понеповолна систолна перформанса и прогресија на постоечката ЛК дисфункција, како во експериментални модели, така и кај испитаници со ДМТ2.

Во однос на систолната функција на ДК, повисоките вредности на гликемија беа значајно асоцирани со намалена глобална функција, изразена преку пониски вредности на TAPSE индексиран за должината на ДК, како и со редуцирана промена на површината (FAC%). Дополнително, повисоките вредности на $HbA1c$ беа асоцирани со полоши (патолошки) вредности на ДК-GLS% (графикон 26), додека повисоките вредности на $HbA1c > 7\%$, како маркер на недоволна гликемиска контрола, беа асоцирани само со пониски вредности на TAPSE индексиран за должина на ДК. Нашите наоди се во согласност со студијата на Zhang и сор. (248), која покажа дека испитаниците со лоша гликемиска контрола имаат намалена ДК-GLS% на слободниот сид и поголема зачестеност на дисфункција на ДК, при што $HbA1c$ останува независно поврзан со ДК-GLS% на слободниот сид. Во мета-анализата на Ghoreyshi Hefzabad и сор. (141) беше утврдено дека зголемувањето на $HbA1c$, како главен извор на хетерогеност кај ДК-GLS%, е значајно асоцирано со полоши (пониски, попатолошки) вредности на ДК-GLS%, и кај возрасни испитаници со ДМТ2, и кај контролните групи. Слично, Benchea и сор. (249) известуваат за значајни корелации помеѓу $HbA1c$ и двата параметри, ДК-GLS% земена во целина и/или само на слободниот сид, додека кај конвенционалните показатели на систолната функција на ДК, како TAPSE, FAC%

или s'TDI, не се забележани значајни корелации. Сумирано, овие податоци ја поддржуваат концепцијата за дијабетична срцева болест како метаболичка миокардна болест која го зафаќа и левото и десното срце, посредувана од хронична хипергликемија, оксидативен стрес, микроваскуларна дисфункција и миокардна фиброза.

Поголемите вредности на гликемија и HbA1c во нашата студија беа значајно поврзани и со нарушувања на дијастолната функција на ЛК. Кај испитаниците со повисоки нивоа на гликемија, HbA1c, како и HbA1c > 7%, беа регистрирани редуцирани ткивни брзини во рана дијастола на ниво на меѓукоморна преграда, латерален сид и земени како просек, како и повисоки вредности на односот E/e' (графикон 27 и 29), што укажува на зголемени притисоци на полнење на ЛК (табела 20). Дополнително, повисоките нивоа на гликемија и HbA1c како и HbA1c > 7%, беа асоцирани со зголемени вредности на индексот на крутост на ЛП (LASI) како на ниво на меѓукоморната преграда, така и земени како просечна вредност (графикон 23 и 30), како и со поголема зачестеност на патолошки вредности на LASI (табела 21). Интересно, HbA1c покажа значајна поврзаност со почестото присуство на ДД само кога во дефиницијата беше вклучена ЛП деформација во фаза на резервоар (PALS), и кога беше применета дефиницијата според најновиот Водич за ДД од 2025 година. Овие наоди ја потврдуваат поврзаноста помеѓу нарушената гликемиска контрола и раната ДД, особено кога таа се проценува со помош на посуптилни параметри како што е миокардната деформација.

Иако досегашните научни докази за односот помеѓу гликемиската контрола и дијастолната функција не се целосно усогласени, поголемиот дел од достапните студии (242,246,250) укажуваат на негативно влијание на лошата регулација на гликемијата врз миокардната релаксација и притисоците на полнење на ЛК, како и врз систолната миокардна деформација. Во рамки на Strong Heart Study (242), беше покажано дека испитаниците со недоволно контролиран ДМТ2 почесто имаат абнормална релаксација на ЛК. Дополнително, една студија спроведена кај 100 испитаници со ДМТ2 покажа дека повисоките вредности на HbA1c се значајно поврзани со поголема зачестеност на ДД (251). Слично на тоа, Li и сор. (252) покажаа дека кај испитаници со ДМТ2 и сочувана ејекциона фракција, дијастолната дисфункција на ЛК е значајно асоцирана не само со повисоки вредности на HbA1c,

туку и со подолг временски период на траење на ДМТ2. Сепак, во помал број студии не е утврдена јасна корелација помеѓу HbA1c и дијастолната дисфункција, што укажува на комплексноста на патофизиолошките механизми и можната улога на други модифицирачки фактори (253,254).

Во однос на испитаниците со пДМ, нашите резултати покажаа дека повисоките вредности на гликемија беа значајно асоцирани со нормални вредности на ЛП деформација, додека повисоките вредности на HbA1c беа асоцирани исклучиво со редуцирани ткивни брзини во рана дијастола на ниво на меѓукоморната преграда (e's). Di Pino и сор. (255) демонстрираа дека кај лица со пДМ постојат значајни нарушувања на дијастолната функција, изразени преку промени во E/A и E/e', што сугерира дека дијастолната дисфункција може да се развие уште во раните фази на нарушена гликемиска регулација. Во друга студија (256), инсулинската резистенција беше поврзана со нарушена дијастолна функција на ЛК, при што E/A односот беше значајно намален кај групата со пДМ во споредба со здравите контролни лица. Овие наоди упатуваат на можно присуство на рани, субклинички нарушувања на дијастолната функција, но во помал обем во споредба со испитаниците со ДМТ2

Кога како маркер на полоша гликемиска контрола беше земено нивото на HbA1c $\geq 6,2\%$, само 14,7% од вкупниот број на испитаници со пДМ имаа вредности над овој праг. При анализата на корелациите, значајни асоцијации со присуството на HbA1c $\geq 6,2\%$ беа забележани единствено во однос на повисоките вредности на ЛП деформација во фазата на контракција (PACS%), како и со поизразено нарушување на циркуферентната деформација на ЛК, измерена на ниво на сите три миокардни слоја (ендокарден, миокарден и епикарден) (графикон 31).

Нашите наоди укажуваат дека повисоките нивоа на инсулин во плазма се значајно поврзани со рани субклинички нарушувања на ДК и ЛП функција. Особено, забележавме дека зголемените вредности на инсулин (табела 23) корелираа со поголема должина на ДК, намалени ткивни брзини и пониска (патолошка) ДК-GLS% (графикон 32) што укажува на почетни знаци на систолна дисфункција на ДК. Во студијата на Zhang и сор. (248), кај испитаници со лоша гликемиска контрола и хиперинсулинемија беше забележано намалување на ДК-GLS% (слободен сид) како и поголема зачестеност на субклинична ДК

дисфункција. Исто така, повисокото ниво на инсулин беше поврзано со поголема застапеност на PALS <18%, што укажува на рана ЛП дисфункција. Постојат мал број клинички студии кои покажуваат корелација помеѓу повисоките нивоа на инсулин и структурните и функционалните промени на ЛП. Во една таква студија, спроведена кај испитаници со хипертензија и метаболен синдром, повисоките вредности на инсулин и зголемениот ИТМ беа силно поврзани со ехокардиографско зголемување на ЛП. Овие наоди укажуваат на тоа дека хиперинсулинемијата, како индиректен маркер на инсулинска резистенција, може да игра значајна улога во патофизиологијата на субклиничкото дијабетично срцево заболување, со ефекти кои се одразуваат како на ЛК, така и на ДК функција.

Поврзаност на присуство на дијастолна дисфункција, односно на секој од мерените параметри значајни за определување на дијастолна дисфункција/дијастолна крутост со систолната субклиничка дисфункција.

Глобалната лонгитудинална деформација (GLS%) на ЛК, како понова и посоефицицирана ехокардиографска техника, овозможува детекција на рана систолна дисфункција која може да ѝ претходи на појавата на ДД на ЛК. Со цел да се испита поврзаноста помеѓу присуството на ДД и лонгитудиналната деформација на ЛК, беа анализирани следниве параметри: GLS%, како и бројот на сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација од <13% и <5% (LS <13% и LS <5%).

Во нашата студија, повеќе позитивните (патолошки) вредности на GLS% на ЛК покажаа значајни корелации со дел од анализираните ехокардиографските параметри што укажуваат на ДД во целата испитувана кохорта (табела 24). Отсуство на значајни корелации беше забележано единствено во однос на ЛПВ и неговите индексирани вредности (ЛПВ_и, ЛПВ_h, ЛПВ_h²), Е бранот, односот Е/А, трикуспидната регургитација (ТР) како и индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI).

Во продолжение на овие наоди, анализата на сегментната лонгитудинална деформација покажа дека поголемиот број сегменти со LS <13% беше во корелација со скоро сите ехокардиографски параметри што укажуваат на ДД во целата кохорта (табела 25). Наспроти тоа, поголемиот број сегменти со редуцирана деформација LS <5% беше асоциран само со ограничен број параметри, и тоа со почесто присуство на Е/А однос ≤0,8, пониски вредности на е' измерени на ниво на

страничниот сид, повисоки брзини на TP, пониски вредности на PALS (<23% и <18%), како и со повисоки вредности на LASI (>0,26) (табела 26).

Во групата на испитаници со ДМТ2, нормалните вредности на GLS%, парадоксално беа асоцирани со почесто присуство на поголем ЛПВи, односно со почесто присуство на дилатација на ЛП врз основа на зголемени ЛПВ индексирани со телесна висина (ЛПВh) или висина крената на квадрат (ЛПВh²). Овие наоди потенцијално укажуваат на помалата релевантност на наведените параметри при определување на дијастолната дисфункција, што е во согласност со новите ASE Водичи за ДД од 2025 година, во кои истите се изоставени како клучни дијагностички критериуми. Наспроти тоа, не беше утврдена значајна корелација помеѓу горенаведените параметри на ЛПВ и нивните индексирани вредности, и поголемиот број сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација (LS <13% и LS <5%).

Исто така, кај испитаниците со ДМТ2 беше утврдена значајна корелација помеѓу пониските вредности на PALS%, како и почестото присуство на PALS% под долната и под средната нормална граница, со сите три анализирани параметри на лонгитудиналната деформација на ЛК (GLS%, LS <13% и LS <5%). Дополнително, значајни корелации со првите два параметри (пониски вредности на PALS% и PALS% под долната нормална граница) беа забележани и кај испитаниците со пДМ, во однос на сите три анализирани параметри на лонгитудиналната деформација. (графикони 35, 36 и 41). Понатаму, кај испитаниците со ДМТ2 беа утврдени значајни корелации и помеѓу вредностите на ЛПЕФ% и првите два анализирани параметри на лонгитудиналната деформација на ЛК (GLS% и LS <13%). Кај истите испитаници со ДМТ2 беа утврдени значајни корелации помеѓу GLS% и поголемиот број сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација (LS <5%) со повисоките вредности на LASI, како на ниво на меѓукоморната преграда, така и пресметани како просек од двата sida, како и со повисоките вредности на LACI. Притоа, само пониските вредности на GLS% беа асоцирани со почестото присуство на LACI >0,26. Наспроти тоа, поголемиот број сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација (LS <13%) беше асоциран со сите анализирани параметри на LASI и LACI, како кај испитаниците со ДМТ2, така и кај оние со пДМ.

И на крај, патолошките вредности на GLS% и поголемиот број сегменти со

редуцирана лонгитудинална деформација ($LS < 13\%$) беа асоцирани со почесто присуство на ДД дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година, како и со почесто присуство на ДД дефинирана според критериумите на ASE од 2025 година кај целата испитувана кохорта. Наспроти тоа, поголемиот број сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација ($LS < 5\%$) беше асоциран со почесто присуство на ДД дефинирана според критериумите на ASE од 2016 година и според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година.

Почестото присуство на ДД дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година беше асоцирано со поголемиот број сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација ($LS < 13\%$ и $LS < 5\%$), како кај испитаниците со ДМТ2 така и кај оние со пДМ, додека асоцијација со патолошки вредности на GLS% беше утврдена исклучиво кај испитаниците со ДМТ2.

Кај испитаниците со ДМТ2, почестото присуство на ДД дефинирана според критериумите на ASE од 2025 година беше асоцирано само со поголемиот број сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација ($LS < 13\%$). Наспроти тоа, кај истата група почестото присуство на ДД дефинирана според критериумите на ASE од 2016 година беше асоцирано исклучиво со поголемиот број сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација ($LS < 5\%$).

Со ова може да се заклучи дека во нашата студија беше утврдена значајна корелација помеѓу анализираните параметри на глобалната и сегментната лонгитудинална деформација на ЛК и значителен дел од ехокардиографските параметри што укажуваат на ДД.

Врвната преткоморна лонгитудинална деформација во фаза на резервоар (PALS%), како и почестото присуство на вредности на PALS $< 23\%$ и $< 18\%$, се издвојуваат како најзначајни параметри, бидејќи покажаа асоцијации со сите анализирани параметри на лонгитудиналната деформација на ЛК (GLS%, $LS < 13\%$ и $LS < 5\%$), како кај испитаниците со ДМТ2 така и кај оние со пДМ.

Од друга страна, анализираните параметри на глобалната и сегментната лонгитудинална деформација на ЛК најчесто покажаа значајни корелации со присуство на ДД дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година, во кои, за разлика од критериумите на ASE од 2016 година, ЛПВи е заменет со пониска вредност на PALS ($< 23\%$). Овие наоди беа конзистентни кај двете

испитувани групи. Кај испитаниците со пДМ, отсуство на значајни корелации беше утврдено единствено при анализата на GLS%.

Забележаната значајна асоцијација помеѓу дијастолната дисфункција на ЛК и намалената GLS% укажува дека промените во дијастолната функција може да претставуваат рана фаза во развојот на систолната дисфункција, или пак двете нарушувања да се јавуваат паралелно, особено во раната фаза на дијабетична срцева болест. Иако во поголемиот дел од клиничките студии (26-30) дијастолната дисфункција се смета за иницијален и најчест функционален дефицит кај дијабетичната срцева болест, податоците од литературата укажуваат дека субклиничката систолна дисфункција може да се манифестира и независно од промените на дијастолната функција. Така, Ernande и сор. (31) опишуваат присуство на субклиничка систолна дисфункција кај испитаници со нормална дијастолна функција. Дополнително, во студија која опфати 262 асимптоматски испитаници со ДМТ2 (32), беше утврдена паралелно постоење на функционални нарушувања, при што 27% од испитаниците имаа изолирана систолна дисфункција, а 16% изолирана ДД. Во согласност со ова, Seyhan и сор.(188) заклучуваат дека GLS% и дијастолната функција на ЛК истовремено се нарушени кај испитаници со ДМТ2 и пДМ со нормален крвен притисок. Nghiem и сор.(258) кај асимптоматски испитаници со ДМТ2 и сочувана ЛКЕФ% утврдуваат значајна поврзаност помеѓу присуството на ДД на ЛК и нарушената GLS%. Во друга студија (259) спроведена кај 177 испитаници со ДМТ2, нарушувањата на дијастолната функција, изразени преку пониски вредности на e' и повисок однос E/e' , беа значајно и независно асоцирани со нарушена GLS% на ЛК. Оваа поврзаност дополнително ја потврдува една мета-анализа (260) која опфати 22 студии со над 4.500 учесници со или без ДМТ2, вклучувајќи испитаници со СС-СЕФ и контролни групи. Таа покажа дека GLS% на ЛК е значително намален кај испитаници со СС-СЕФ во споредба со здрави контроли. Имајќи предвид дека изолираната ДД на ЛК се смета за главен механизам за развој на СС-СЕФ, овие наоди ја потврдуваат поврзаноста помеѓу субклиничките систолни абнормалности и дијастолната дисфункција. Во студијата на Wu и сор. (261) кај испитаници со пДМ и ДМТ2 со сочувана ЛКЕФ%, субклиничката систолна дисфункција често се јавува паралелно со дијастолната дисфункција на ЛК.

Со цел да се идентификуваат дополнителни можни корелации помеѓу систолната и дијастолната функција на ЛК, беа спроведени анализи и со параметрите на глобалната радијална и циркуферентна деформација (GRS% и GCS%), како и со систолната ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен со ткивен Доплер (s'TDI на ЛК).

Пониските (патолошки) вредности на GRS% беа значајно асоцирани со ограничен број на ехокардиографски параметри што укажуваат на ДД. Во целата испитувана кохорта, како најзначајни се издвојуваат пониските вредности на ткивната брзина на миокардот во рана дијастола (e') мерени на ниво на меѓукоморната преграда и пресметани како просек, почестото присуство на e' вредности <10 cm/s или <7 cm/s мерени на меѓукоморната преграда, како и почестото присуство на PALS $<18\%$, што сугерира можно присуство на рана ДД.

Во групата на испитаници со ДМТ2 беа утврдени значајни корелации со пониските вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e'), пресметани како средна вредност, како и со почестото присуство на e' вредности <10 и <7 , мерени на меѓукоморната преграда. За разлика од групата со ДМТ2, кај испитаниците со пДМ беше утврдена значајна корелација исклучиво со поголемата ЛК маса (графикон 42).

На крај, пониските вредности на GRS% беа значајно поврзани со присуство на ДД дефинирана според критериумите на ASE од 2025 година, како во целата испитувана кохорта, така и во подгрупата на испитаници со ДМТ2.

Исто така, беше спроведена споредбена анализа на глобалната циркуферентна деформација (GCS%) во трите миокардни слоја (ендокард, миокард и епикард) во однос на ехокардиографските параметри што укажуваат на ДД. Во целата испитувана кохорта, GCS% на ниво на ендокард и миокард беше значајно поврзана со почестото присуство на $E/A \leq 0,8$, пониски вредности на ткивната брзина на миокардот во рана дијастола (e') измерени на меѓукоморната преграда и страничниот сид, како и со просечни вредности од двата sida. Дополнително, GCS% беше поврзана и со почестото присуство на патолошки e' вредности (<10 cm/s и ≤ 7 cm/s), особено на страничниот сид (табела 28). Покрај тоа, пониските вредности на GCS% во двата слоја беа значајно поврзани со почестото

присуство на PALS <18%, како и со почестото присуство на зголемени вредности на LASI >0,26, пресметани како просек од двата сида.

Глобалната циркуферентна деформација на ниво на миокард дополнително беше значајно асоцирана со поголеми вредности на ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2,7 (ЛКМh^{2,7}), со почестото присуство на PALS <23%, како и со повисоки вредности на LASIav, пресметани како просек од двата сида.

Кај испитаниците со ДМТ2, GCS% на ниво на ендокард и миокард беше значајно асоцирана со почестото присуство на E/A вредности ≤0,8, со пониски вредности на ткивната брзина на миокардот во рана дијастола (e') измерени на страничниот сид и пресметани како просек од двата сида, со почестото присуство на редуцирани e' вредности на страничниот сид од <10 cm/s и од ≤7 cm/s. Дополнително, беше утврдена значајна асоцијација со пониски вредности на PALS%, при што кај ендокардниот слој доминираше почестото присуство на PALS ≤18%, а кај миокардниот слој пониските вредности на PALS% и вредности под долната нормална граница. Исто така, GCS% беше значајно поврзана со повисоки вредности на LASIav >0,26 (графикон 54). GCS% на ниво на миокард дополнително беше асоцирана со пониски вредности на PACS%, како и со вредности под долната нормална граница на PACS% (графикон 53).

Кај испитаниците со пДМ, GCS% на ниво на ендокард и миокард беше значајно асоцирана со поголеми вредности на ЛКМh^{2,7} (графикони 44 и 48), како и со парадоксално повисок притисок на полнење на ЛК (E/e'), измерен на страничниот сид и пресметан како просек од двата сида, и тоа исклучиво кај испитаниците со присутна ХТА (графикони 46 и 51). Оваа асоцијација не беше присутна кај испитаниците со дебелина.

Глобалната циркуферентна деформација на ниво на епикард не покажа значајна асоцијација со ниту еден од ехокардиографските параметри што укажуваат на ДД.

И на крај, пониските вредности на GCS% во сите три миокардни слоја кај испитаниците со ДМТ2 беа значајно поврзани со присуството на ДД дефинирана според критериумите на ASE од 2016 година. При анализа на пониските вредности на GCS% на ниво на ендокард и миокард, беа утврдени значајни корелации со

присуство на ДД дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор. (графикон 49), додека само на ендокардно ниво беа најдени значајни корелации со присуство на ДД дефинирана според критериумите на ASE од 2025 година (графикон 43).

Со ова може да се заклучи дека во нашата студија беше утврдена значајна корелација помеѓу анализираните параметри на GRS%, со помал број ехокардиографски параметри, како и на GCS% на ниво на ендокард и миокард, со значителен број ехокардиографски параметри што укажуваат на ДД.

Во синергија со добиените резултати поврзани со лонгитудиналната деформација на ЛК, врвната преткоморна лонгитудинална деформација во фазата на резервоар (PALS%), како и почестото присуство на PALS со вредности $<23\%$ и $<18\%$, се издвоија како најзначајни параметри, бидејќи покажаа асоцијации со сите анализирани параметри при споредбата на пониските вредности на GRS% и GCS% на ниво на ендокард и миокард.

Иако GLS% е широко прифатена како чувствителен маркер за рана субклиничка систолна дисфункција и нејзината поврзаност со дијастолната дисфункција е добро документирана, податоците за улогата на GRS% и GCS% во овој контекст се ограничени. Досегашните студии кај испитаници со ДМТ2 и пДМ главно прикажуваат намалени вредности на GRS% и GCS% (141,156,157), но ретко спроведуваат директна анализа на нивната поврзаност со специфичните ехокардиографски параметри на ДД. Недостатокот на систематски прегледи и мета-аналитички студии кои ја евалуираат оваа релација укажува на постоење на значаен јаз во актуелната научна литература. Во тој контекст, наодите од нашата студија, кои демонстрираат значајни асоцијации помеѓу GRS% и GCS% и повеќе параметри на ДД, сугерираат дека радијалните и циркумферентни нарушувања на функцијата на ЛК може да се појавуваат уште во раните фази на дијабетичното срцево заболување и да коегзистираат со дијастолната дисфункција.

Ткивна брзина на митралниот прстен во систола, измерена со ткивен Доплер (LKs'TDI) и пресметана како просек од двата сида, беше последниот параметар што го вклучивме во споредбената анализа со ехокардиографските показатели кои укажуваат на ДД.

Во целата кохорта, помалите вредности на LKs'TDI беа значајно асоцирани со поголем број на ехокардиографски показатели кои укажуваат на ДД (табела 29)

како што се поголемите вредности на $LKMh^{2,7}$, и почесто присуство на ЛК хипертрофија според овој критериум, со зголемени вредности на $ЛПВh^2$, зголемена брзина на крвниот проток на трикуспидната валвула, пониски вредности на ткивната брзина во рана дијастола (e') измерени на меѓукоморната преграда, и пресметани како просек од двата зида, почесто присуство на редуцирани вредности на e' во рана систола, измерени на меѓукоморната преграда (<7 и ≤ 6) и на страничниот сид (<10 и ≤ 7), како и почесто присуство на редуцирани вредности пресметани како просек од двата зида ($\leq 6,5$), со повисок ЛК притисок на полнење (E/e') измерен на ниво на меѓукоморна преграда, страничниот сид и земен како просек од двата зида, пониски вредности на $PALS\%$, со почесто присуство под долната и средната нормална граница, како и почесто присуство на $PALS < 23\%$, пониски вредности на $PACS\%$, повисоки вредности на $LASIs$ на ниво на меѓукоморната преграда и $LASlav$, пресметан како просек од двата зида, со почесто присуство на вредности $>0,26$, како и повисоки вредности на $LACI$.

Кај испитаниците со ДМТ2, помалите вредности на $LKs'TDI$ беа значајно асоцирани со поголеми вредности на $LKMh^{2,7}$, и почесто присуство на ЛК хипертрофија според овој критериум, зголемена брзина на крвниот проток на трикуспидната валвула, пониски вредности на ткивната брзина во рана дијастола (e') измерени на меѓукоморната преграда, на страничниот сид и како просек од двата зида, почесто присуство на редуцирани e' вредности во рана систола измерени на меѓукоморната преграда (<7 и ≤ 6) и на страничниот сид (<10 и ≤ 7), повисок ЛК притисок на полнење (E/e') измерен на ниво на меѓукоморната преграда и на страничниот сид и како просек од двата зида, пониски вредности на $PALS\%$ под средната нормална граница, пониски вредности на $PACS\%$, повисоки вредности на $LASIs$ на ниво на меѓукоморната преграда и $LASlav$ како просек од двата зида со почесто присуство на вредности $>0,26$, како и повисоки вредности на $LACI$.

Кај испитаниците со пДМ, помалите вредности на $LKs'TDI$ беа значајно асоцирани со зголемени волумени на ЛП и нивните индексирани параметри ($ЛПВи$, $ЛПВh$ и $ЛПВh^2$), почесто присуство на трикуспидна регургитација $>2,8$ mmHg, пониски вредности на ткивната брзина во рана дијастола (e') измерени на ниво на меѓукоморната преграда, на страничниот сид и пресметани како просек од двата

сида (графикон 59), повисок притисок на полнење на левата комора (E/e') измерен на ниво на меѓукоморната преграда и на страничниот сид и земен како просек од двата сида (графикон 60), почесто присуство под средната нормална граница на PALS% (графикон 61), како и почесто присуство на PALS <23% (графикон 62), пониски вредности на PACS% (графикон 63), повисоки вредности на LASIs на ниво на меѓукоморната преграда и LASIav пресметан како просек од двата сида (графикон 64), со почесто присуство на вредности >0,26, како и повисоки вредности на LACI (графикон 65).

И на крај, пониските вредности на LKs'TDI во целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 беа значајно асоцирани со присуството на ДД дефинирана според критериумите на ASE од 2016 и 2025 година (графикон 56), додека кај целата кохорта и испитаниците со пДМ беше утврдена значајна асоцијација со присуството на ДД дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор. (графикон 55).

Ткивната брзина на митралниот прстен во систола, измерена со ткивен Доплер (LKs'TDI), претставува чувствителен и репродуктивен параметар за проценка на лонгитудиналната систолна функција на ЛК (41,63). Поради раното оштетување на субендокардните лонгитудинални миокардни влакна, LKs'TDI може да биде намалена и при сочувана ЛКЕФ%, што овозможува рано откривање на субклиничка систолна дисфункција (262). Затоа, мерењето на LKs'TDI обезбедува додадена дијагностичка и прогностичка вредност во однос на конвенционалните ехокардиографски параметри. Во студијата на Vinereanu и сор. (250) е покажано дека LK s' TDI е намалена кај испитаници со ДМТ2 со сочувана ЛКЕФ%, што ја потврдува нејзината улога во рано откривање на субклиничка систолна дисфункција. Друга студија (263) покажува дека LKs'TDI, измерена со ткивен Доплер, претставува чувствителен ран маркер за систолна дисфункција кај испитаници со ДМТ2 со сочувана ЛКЕФ% и без претходна исхемична срцева болест.

И покрај овие сознанија, во светската литература постои ограничен број студии кои ја проучуваат директната корелација помеѓу LKs'TDI и ехокардиографските параметри за дијастолна функција кај испитаници со ДМТ2 и пДМ. Повеќето студии се фокусираат или на субклиничка систолна дисфункција

или на дијастолни абнормалности одделно, без истовремено оценување на взаемната поврзаност на систолните и дијастолните параметри во раната фаза на ДМТ2 и пДМ. Недостатокот на објавени студии во овој контекст ја ограничува точната проценка на клиничката вредност за рано откривање на комбинирани субклинички нарушувања на ЛК, особено кај асимптоматски испитаници со ДМТ2 и пДМ и со сочувана ЛКЕФ%.

Поврзаност на десносрцево нарушување (функција и/или деформација) со присуство на дијастолна дисфункција и/или систолна субклиничка дисфункција

Со цел идентификација на можни корелации помеѓу присуството на дијастолна и/или субклиничка систолна дисфункција на ЛК и нарушувањето на десносрцевата функција и/или деформација, беа анализирани следните ехокардиографски параметри на ДК: TAPSE, TAPSEI, ДК s'TDI, ДКs'l TDI, FAC%, ДК-GLS%, степен на трикуспидна регургитација (TR) и систолен пулмонален артериски притисок (ПАПс).

Пониските вредности на TAPSE и ДК s'TDI, како значајни ехокардиографски индикатори на регионалната функција на ДК, покажаа ограничен број корелации со параметрите кои укажуваат на присуство на дијастолна и/или субклиничка систолна дисфункција на ЛК, и тоа претежно кај испитаниците со пДМ. Наспроти тоа, нивните индексирани вредности во однос на должината на ДК (TAPSEI и ДКs'l TDI) покажаа подобри и поконзистентни корелации со анализираните параметри на систолната и дијастолната функција на ЛК.

Во однос на дијастолната дисфункција на ЛК, кај испитаниците со пДМ, пониските вредности на TAPSE беа значајно асоцирани со редуцирани вредности на ткивната брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на ниво на меѓукоморна преграда (e'sTDI), на ниво на страничниот сид (e'lTDI) и претставена како просек од двата зида (e'avTDI). Истовремено, пониските вредности на ДКs'TDI беа значајно поврзани со пониски вредности на PALS (<23%), почесто присуство на PALS% под долната граница на нормала, како и пониски вредности на PACS%. Дополнително, индексираниите вредности во однос на должината на ДК беа асоцирани со поголеми крајно-дијастолни и крајно-

систолни волумени на ЛК, повисоки вредности на дебелината на меѓукоморната преграда и зголемена ЛК маса (графикон 73).

Во однос на систолната дисфункција на ЛК кај испитаниците со пДМ, двата ехокардиографски параметри на ДК покажаа значајни корелации со пониските вредности на GLS% (графикони 66 и 71), при што ДК s'TDI беше значајно асоциран, како со поголемиот број сегменти со $LS < -13\%$, така и со пониските вредности на ЛКЕФ%. Дополнително, ДКs'l TDI беше значајно асоциран со повисок SAD скор индекс и пониски вредности на GRS% (графикон 75). Пониските вредности на GLS% исто така беа значајно асоцирани со пониски вредности на ДКs'TDI и ДКs'l TDI, и кај испитаниците со ДМТ2.

Пониските вредности на промена на фракционата ареа (FAC%), исто така покажаа корелации со одреден број ехокардиографски параметри што укажуваат на присуство на дијастолна и/или субклиничка систолна дисфункција на ЛК, и тоа претежно кај испитаниците со пДМ.

Во однос на дијастолната дисфункција на ЛК, кај испитаниците со пДМ, пониските вредности на FAC% беа значајно асоцирани со ограничен број параметри, и тоа со повисоки вредности на дебелината на меѓукоморната преграда и задниот сид, зголемената ЛК маса и пониски вредности на индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) (графикон 76).

Во однос на систолната дисфункција на ЛК кај испитаниците со пДМ, пониските вредности на FAC% беа значајно асоцирани со пониски вредности на GLS% (графикон 77), GCSepl%, како и со повисок SAD скор.

Редуцираната глобална лонгитудинална деформација на слободниот сид на десната комора (ДК-GLS%) покажа значајни корелации претежно со параметрите што рефлектираат ДД на ЛК, и тоа конзистентно кај двете испитувани групи, испитаници со ДМТ2 и оние со пДМ.

Во групата испитаници со ДМТ2, пониските вредности на ДК-GLS% беа значајно асоцирани со пониски вредности на ткивната брзина мерена на ниво на меѓукоморната преграда (e'sTDI) (графикон 80) и на страничниот сид (e'lTDI), односно со почесто присуство на нивни редуцирани вредности (<7 и ≤ 6 , соодветно). Дополнително, тие беа асоцирани и со пониски вредности на просечната ткивна брзина од двата сида (e'avTDI), односно со почесто присуство на нејзини вредности

$\leq 6,5$, како и со пониски вредности на PALS% (графикон 82). Истовремено, пониските вредности на ДК-GLS% беа значајно асоцирани со повисоки вредности на LASIs% мерен на ниво на меѓукоморната преграда и земен како просек за двата сида, како и со почесто присуство на LASIav% $> 0,26$.

Од друга страна, кај испитаниците со пДМ, пониските вредности на ДК-GLS% беа значајно асоцирани со пониски вредности на ткивната брзина мерена на ниво на меѓукоморната преграда (e'sTDI), повисоки вредности на индексот на ЛК притисок на полнење на ниво на меѓукоморната преграда (E/e's) (графикон 81), како и со почесто присуство на PALS% под долната граница на нормала, односно PALS $< 23\%$ (графикон 83). Дополнително, тие беа асоцирани со повисоки вредности на LASIs% мерен на ниво на меѓукоморната преграда и земен како просек за двата сида, со почеста појава на LASIs% $> 0,26$ и LASIav% $> 0,26$ (графикон 84), како и со повисоки вредности на индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) (графикон 85).

Пониските вредности на ДК-GLS% кај испитаниците со ДМТ2 беа значајно асоцирани со зголемена преваленција на ДД на ЛК дефинирана според препораките на ASE од 2025 година, додека кај испитаниците со пДМ тие беа значајно асоцирани со почесто присуство на ДД дефинирана согласно критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година (графикон 79).

Во однос на субклиничката/систолна дисфункција на ЛК, пониските вредности на ДК-GLS% покажаа значајни корелации единствено со пониските вредности на ЛКs'TDI (графикон 86), како и со поголем број сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација (LS $< -13\%$), и тоа исклучиво во групата на испитаници со пДМ.

Во согласност со добиените резултати, нашата студија идентификуваше значајна асоцијација помеѓу систолната дисфункција на ДК и присуството на дијастолна и/или субклиничка систолна дисфункција на ЛК, при што овие односи беа најизразени кај испитаниците со пДМ. Редуцираните регионални систолни индекси на ДК (TAPSE, ДКs'TDI и FAC%), како и нарушената лонгитудинална деформација на десната комора (ДК-GLS%), конзистентно беа асоцирани со пониски вредности на GLS%, ЛКЕФ% и ЛК s'TDI, што укажува на постоење на субклинички нарушувања на функцијата на двете комори. Овие наоди

дополнително го потврдуваат концептот на коморна меѓузависност, според кој механичките, структурните и метаболичките промени во една комора директно ја детерминираат функцијата на другата преку заедничките миокардни влакна, механиката на меѓукоморната преграда и перикардната ограниченост (160,264-268).

Вклученоста на ДК во рамките на дијабетичната срцева болест има значајна клиничка релевантност, имајќи го предвид нејзиниот суштински придонес кон глобалната миокардна функција. Систолната дисфункција на ДК и ЛК може да се развива паралелно; меѓутоа, според наодите на Todo и сор. (160), кај асимптоматски испитаници со ДМТ2, со сочувана ЛКЕФ% и без присуство на КАБ, субклиничката систолна дисфункција на ДК може примарно да ја рефлектира постоечката субклиничка систолна дисфункција на ЛК. Во нашата кохорта, ЛК деформација се идентификуваше како посилна и повеќе конзистентна детерминанта на функцијата на ДК во споредба со гликемиските индекси кај испитаниците со пДМ, што дополнително ја нагласува доминантната улога на коморната меѓузависност во раните фази на дијабетичната срцева болест.

Наспроти овие наоди, Maastricht студијата (264), која опфати 142 испитаници со пДМ, демонстрираше присуство на структурни промени на ДП и ДК, како и нарушувања на систолната и дијастолната функција на ДК, независно од традиционалните кардиоваскуларни ризик-фактори, резултати кои се во согласност со повеќе претходно публикувани истражувања (162,163,249,269-271). Меѓутоа, во наведената студија, промените на десното срце не беа посредувани од структурата или функцијата на ЛК, ниту пак од пулмоналниот артериски притисок, што е во спротивност со резултатите добиени во нашето истражување.

Оваа несогласност во наодите укажува дека пДМ може да влијае врз структурата и функцијата на десното срце преку директно миокардно зафаќање кај одредени популации, додека кај други популации коморната меѓузависност може да има подоминантна улога во патофизиологијата на срцевото зафаќање.

Зголемената брзина на трикуспидна регургитација (ТР) беше значајно асоцирана со поголем број ехокардиографски параметри што укажуваат на присуство на ДД на ЛК, при што овие асоцијации беа поизразени кај испитаниците со ДМТ2.

Поконкретно, зголемената брзина на ТР беше значајно асоцирана со редуцирани вредности на ткивната брзина во рана дијастола мерена на ниво на меѓукоморната преграда ($e'sTDI$) (графикон 89), како и со пониски вредности на просечната ткивна брзина од двата зида ($e'avTDI$), односно со почесто присуство на нејзини редуцирани вредности ($\leq 6,5$). Истовремено, таа беше поврзана со повисоки вредности на индексите на ЛК притисок на полнење, мерени на ниво на меѓукоморната преграда ($E/e's$), на страничниот сид ($E/e'l$) и изразени како нивен просек ($E/e'av$) (графикон 90). Дополнително, зголемената брзина на ТР покажа значајни асоцијации со повисоки вредности на ЛПВи, ЛПВh и ЛПВh² (графикон 87), со повисоки вредности на LASI и почесто присуство на $LASI > 0,26$ на ниво на меѓукоморната преграда, како и со повисоки вредности на LACI (графикон 92) и почеста појава на $LACI > 0,26$.

Зголемената брзина на ТР беше значајно асоцирана со зголемена преваленција на ДД на ЛК дефинирана согласно препораките на ASE од 2016 година.

Во однос на субклиничката/систола дисфункција на ЛК, зголемената брзина на ТР покажа значајни корелации единствено со поголем број сегменти со редуцирана лонгитудинална деформација $< 5\%$ ($LS < 5\%$) и со пониски вредности на $GCSmid\%$, и тоа исклучиво кај испитаниците со ДМТ2.

Повисоките вредности на пулмоналниот артериски притисок во систола (ПАПс) беа значајно асоцирани со поголем број ехокардиографски параметри што исклучиво укажуваат на присуство на ДД на ЛК, и тоа конзистентно кај двете групи испитаници.

Во групата испитаници со ДМТ2, повисоките вредности на ПАПс беа значајно асоцирани со повисоки вредности на ЛПВи (графикон 95), ЛПВh и ЛПВh² (графикон 94), пониски вредности на PACS%, како и со почесто присуство на PACS% под долната граница на нормала. Дополнително, тие беа поврзани со редуцирани вредности на ткивната брзина мерена на ниво на меѓукоморната преграда ($e'sTDI$) (графикон 97) и изразена како просек од двата зида ($e'avTDI$), како и со повисоки вредности на индексите на ЛК притисок на полнење, мерени на ниво на меѓукоморната преграда ($E/e's$) (графикон 98), на страничниот сид ($E/e'l$) и изразени како нивен просек ($E/e'av$). Понатаму, повисоките вредности на ПАПс беа

значајно асоцирани со повисоки вредности на LASI, мерен на ниво на меѓукоморната преграда (графикон 99), со почесто присуство на LACI вредности $>0,26$, како и со вкупно повисоки вредности на LACI (графикон 100).

Од друга страна, кај испитаниците со пДМ, повисоките вредности на ПАПс беа значајно асоцирани единствено со присуство на ЛК хипертрофија, дефинирана врз основа на ЛК маса индексирана за телесна висина крената на $2,7$ ($\text{ЛКМh}^{2,7}$) (графикон 94), како и со повисоки вредности ЛПВи, ЛПВh и ЛПВh2.

Повисоките вредности на ПАПс беа значајно асоцирани со зголемена преваленција на ДД на ЛК, дефинирана согласно препораките на ASE од 2016 година, и тоа кај двете испитувани групи.

Во согласност со добиените наоди, студијата утврди значајна поврзаност меѓу влошената дијастолна функција на ЛК и зголемената брзина на трикуспидна регургитација (ТР), како и повисоките вредности на пулмоналниот артериски притисок во систола (ПАПс), при што овие асоцијации беа најизразени кај испитаниците со ДМТ2.

Овие наоди се конзистентни со резултатите од претходни истражувања (272,273), според кои нарушената дијастолна релаксација на ЛК доведува до покачување на притисоците на полнење и развој на пасивна пулмонална конгестија, што со тек на време резултира со хронични структурни и функционални промени во пулмоналната васкулатура. Дополнително, евидентирано е дека долготрајните васкуларни промени во пулмоналната циркулација, независно од нивната примарна или секундарна етиологија, можат повратно да придонесат кон глобално влошување на дијастолната функција на миокардот (272,274-277). Во овој контекст, присуството на пулмонална хипертензија е асоцирано со прогресивно структурно и функционално ремоделирање на левото и десното срце (278,279), што претставува можна патофизиолошка основа за утврдената поврзаност меѓу зголемената брзина на ТР, повисоките вредности на ПАПс и нарушената дијастолна функција на ЛК, особено кај испитаниците со ДМТ2.

Значајни предиктивни фактори на појава на дијастолна дисфункција и сензитивноста и специфичноста на факторите утврдени ехокардиографски.

Во оваа студија, преку бинарна логистичка регресиона анализа, беа идентификувани значајни клинички, лабораториски и ехокардиографски

предиктивни фактори за појава на ДД. Како зависна варијабла беше користена дијастолната дисфункција, дефинирана согласно трите дијагностички дефиниции применети во студијата, што овозможи сеопфатна и методолошки цврста проценка на оваа состојба.

Во логистичките модели како независни варијабли беа вклучени параметри кои претходно покажаа статистички значајна или гранично значајна корелација со дијастолната дисфункција. Овој пристап овозможи селекција на релевантни предиктори и намалување на ризикот од пренатрупаност на моделите, со што се зголеми нивната стабилност и интерпретибилност.

Особено значајно е што, при спроведувањето на логистичката анализа – како за целата испитувана кохорта, така и во подгрупните анализи кај испитаниците со ДМТ2 и/или пДМ – намерно не беа вклучувани параметрите кои директно ја сочинуваат дефиницијата на дијастолната дисфункција. Овој методолошки пристап беше избран со цел да се избегне логичка замка и да се идентификуваат дополнителни, независни параметри кои би можеле да придонесат кон рано препознавање и подобро разбирање на патофизиолошките механизми на дијастолната дисфункција.

Дијастолна дисфункција дефинирана согласно ASE од 2016 година

Во однос на дијастолната дисфункција дефинирана согласно ASE препораките од 2016 година, во целата кохорта, како независни и статистички значајни предиктори се издвојуваа: возраста, ЛП индекс на крутост пресметан како средна вредност од двата сида (LASIav), како и систолниот пулмонален артериски притисок (ПАПс), при што LASIav се покажа како најсилен предиктор (табела 33). Дополнително, индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) покажа гранично значајна предиктивна вредност.

Извонредната дискриминаторна способност на логистичкиот модел ($AUC = 0,927$) (графикон 101) укажува на висока точност во разликувањето на испитаниците со и без ДД, што ја потврдува клиничката релевантност на избраните предиктори и ја нагласува додадената вредност на напредните ехокардиографски параметри, особено оние поврзани со ЛП деформација.

Во подгрупата на испитаници со пДМ, ПАПс се издвои како единствен независен предиктор за присуство на ДД дефинирана согласно ASE препораките

од 2016 година (табела 34). Овој наод укажува дека кај оваа популација, хемодинамските промени во пулмоналната циркулација може да претставуваат најрана и најчувствителна манифестација на нарушената дијастолна функција на ЛК, дури и пред да се појави манифестен ДМТ2.

Умерената сензитивност и високата специфичност на ПАПс за идентификација на ДД кај испитаниците со пДМ сугерираат дека овој параметар има поголема вредност како специфичен маркер за присуство на рани дијастолни нарушувања, отколку како скрининг алатка со висока сензитивност (графикон 102). Дополнително, идентификуваната гранична вредност на ПАПс $\geq 18,5$ mmHg, која е пониска од традиционално прифатените клинички прагови за пулмонална хипертензија, укажува дека суптилни, субклинички зголемувања на пулмоналниот притисок можат да имаат дијагностичка и прогностичка важност во контекст на рана ДД.

Во подгрупата на испитаници со ДМТ2, резултатите од оваа студија укажуваат дека дијастолната дисфункција, дефинирана согласно ASE препораките од 2016 година, е резултат на мултифакторен процес, при што постарата возраст, пониската ЛП ејекциона фракција (ЛПЕФ%), положата глобална циркумферентна деформација на епикардно ниво (GCSepi%) и зголемената преткоморна крутост, изразена преку индексот на преткоморна крутост пресметан како средна вредност од двата сида (LASIav), се издвојуваат како независни предиктори за присуство на ДД (табела 35). Меѓу анализираните параметри, индексот на преткоморна крутост LASIav се идентификува како најсилен независен предиктор за присуство на ДД и претставува клучен наод во оваа подгрупа.

Дополнително, ROC-анализата покажа дека комбинираниот модел поседува висока дискриминативна способност за идентификација на ДД кај испитаниците со ДМТ2, при што ареата под кривата изнесува 0,873, што укажува на висока дијагностичка точност на моделот (графикон 103). Оптималната рамнотежа помеѓу сензитивноста и специфичноста, со вредности од 85% и 90% (последователно), дополнително ја потврдува неговата клиничка применливост, особено во контекст на рана идентификација и ризик-стратификација на испитаници со зголемен кардиоваскуларен ризик, кај кои конвенционалните ехокардиографски параметри можат да останат во границите на нормалните вредности.

Од клинички аспект, овие наоди сугерираат дека вклучувањето на параметрите за проценка на ЛП функција, особено параметрите добиени од анализа на миокардна деформација и индексите на преткоморна крутост, може значително да ја подобри ризик-стратификацијата кај испитаниците со ДМТ2. Ова е од особена важност со оглед на високата преваленција на СС-СЕФ во оваа популација и ограничената чувствителност на традиционалните ехокардиографски маркери во раните фази на болеста.

Возраста претставува еден од најзначајните и најмногу конзистентни предиктори за појава на ДД (280). Физиолошките и патолошките промени поврзани со стареењето значително придонесуваат за нарушување на дијастолната функција (281). Со напредувањето на возраста доаѓа до задебелување на сидовите на ЛК, како резултат на хипертрофија на кардиомиоцитите и зголемена акумулација на колаген во миокардот, што доведува до зголемена коморна крутост и намалена комплајанса (282). Дополнително, и кај инаку здрави индивидуи се забележува и прогресивно зголемување на ЛП волумен со возраста, што ја одразува хроничната изложеност на ЛК на зголемени притисоци на полнење.

Во истражувањето на Kim и сор.(76), кое опфати испитаници со СС-СЕФ, беше утврдено дека повисоките вредности на индексот на ЛП крутост ($LASI \geq 0,26$) се значајно поврзани со поизразена ДД и неповолна клиничка прогноза. Авторите истакнуваат дека прогностичката вредност на LASI е супериорна во однос на традиционалните индекси за процена на ЛК притисок на полнење. Дополнително Tu и сор. (283) покажаа дека LASI е силно поврзан со параметрите на ЛК дијастолна функција и со зголемени ЛК притисоци.

Zhu и сор. (284) утврдија дека кај испитаници со СС-СЕФ и ДМТ2 постои значајно нарушување на ЛП функција, која се манифестира со намалена функција во фаза кога таа се однесува како резервоар и во фаза на контракција (вклучително и пониска ЛП ејекциона фракција), како и зголемена преткоморна крутост, во споредба со испитаници со СС-СЕФ без ДМТ2. Овие наоди ја потврдуваат тесната поврзаност меѓу параметрите на ЛП дисфункција и напредокот на ЛК дијастолната дисфункција.

Зголемените вредности на ПАПс се тесно поврзани со ЛК ДД кај испитаници со ДМТ2, вклучително и кај оние со пДМ (272,274-277), при што

долготрајните васкуларни промени во пулмоналната циркулација придонесуваат за глобално влошување на дијастолната функција на ЛК.

Дијастолна дисфункција дефинирана согласно Tolvaj M и сор. од 2025 година

Според новата дефиниција за ДД предложена од Tolvaj и сор. од 2025 година, нарушената глобална лонгитудинална деформација на ЛК (GLS%) и зголемениот индекс на крутост на ЛП (LASI) се идентификувани како независни предиктори за присуство на ДД во целата кохорта (табела 36). Конструираниот ROC-крива покажа исклучителна дискриминативна способност на комбинираниот модел, со арена под кривата од 0,960 (95% CI 0,929–0,991; $p=0,0001$) и оптимална сензитивност и специфичност од 95% и 95%, последователно (графикон 104).

Од клинички аспект, овие наоди ја истакнуваат значајноста на интегрирањето на ЛК параметри на миокардна деформација и механичките перформанси на ЛП во современата проценка на дијастолната функција. Таквиот пристап ја истакнува потребата од надминување на традиционалната Доплер-базирана евалуација и воведување поширока механичка проценка на дијастолната функција, со потенцијал за порано откривање на субклинички промени и подобра клиничка ризик-стратификација.

Во подгрупата на испитаници со пДМ, индексот на преткоморна крутост (LASIs) измерен на ниво на меѓукоморна преграда, индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) и бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од $<13\%$ се издвојуваат како потенцијално значајни предиктори за развој на ДД (табела 37). Моделот покажа извонредна дискриминативна способност, со арена под кривата (AUC) од 0,960, што ја нагласува клиничката релевантност на овие индекси (графикон 105). Иако LASI и LACI не постигнаа конвенционална статистичка значајност, тие демонстрираа јасен позитивен тренд, што укажува дека параметрите кои ја одразуваат интеракцијата помеѓу ЛП и ЛК може да играат значајна улога во патофизиологијата на дијастолната дисфункција во раната, субклиничка фаза на метаболна нарушеност. Овие наоди укажуваат дека раното нарушување на систолната функција, заедно со механичките параметри на ЛП, треба да се земе предвид во современата ехокардиографска проценка за оптимална ризик-стратификација кај лица со пДМ.

Во подгрупата на испитаници со ДМТ2 согласно новата дефиниција за ДД на Tolvaj и сор. од 2025 год., како значајни предиктори се издвоија: LASIav даден како просек од обата сида и ЛК глобална лонгитудинална деформација (GLS%) (табела 38). Моделот покажа извонредна дискриминаторна способност (AUC 0,961) (графикон 106).

Клинички гледано, во подгрупата на испитаници со ДМТ2, комбинацијата на LASIav, која ја одразува преткоморната крутост, и GLS%, која ја одразува субклиничката ЛК дисфункција, претставува точен и надежен модел за идентификација на ДД. Високата вредност на ареата под кривата (AUC = 0,961) потврдува дека овие два ехокардиографски индекси заедно можат да служат како неинвазивна дијагностичка алатка со висока прецизност, овозможувајќи рана детекција на ДД кај испитаниците со ДМТ2 и потенцијално идентификување на лица изложени на прогресија кон дијабетично срцево заболување (дијабетично срцево заболување).

Оттука може да се заклучи дека индексот на ЛП крутост (LASI) и намалената глобална лонгитудинална деформација на ЛК (GLS%) претставуваат значајни независни предиктори за присуство на ЛК ДД, дефинирана согласно критериумите предложени од Tolvaj и сор. од 2025 година, кај испитаници со нарушен метаболизам на глукозата. Бројни клинички студии (31,32,188,258-261) покажуваат дека намалената GLS% може да коегзистира, па дури и да ѝ претходи на појавата на ЛК ДД кај испитаниците со ДМТ2 и пДМ, што е во согласност со наодите од нашата студија.

Дијастолна дисфункција дефинирана согласно ASE од 2025 година

Повисоката возраст, зголемената индексирана ЛК маса (ЛКМи), повисоките вредности на LASIav и пониската (патолошка) глобална радијална деформација (GRS%) се идентификуваа како значајни независни предиктори за присуство на ДД во целата кохорта, согласно најновата дефиниција на ASE од 2025 година (табела 39). Комбинираниот модел покажа висока дискриминаторна способност, што укажува на добра клиничка релевантност на овие параметри во проценката на ДД (AUC 0,863) (графикон 107).

Од патофизиолошки аспект, повисоката возраст и зголемената ЛКМи се поврзани со хронично структурно и функционално ремоделирање, кое резултира

со зголемена миокардна крутост и нарушена релаксација, со последователно покачување на притисоците на полнење на ЛК. Зголемениот LASIav го рефлектира токму ова хронично зголемување на притисоците на полнење и ремоделирањето на ЛП, кое често претходи на морфолошките промени како зголемување на волуменот на ЛП. Истовремено овој параметар има способност да го идентификува раното функционално нарушување на ЛП пред структурното зголемување на ЛП (како што е ЛП волумен) да стане евидентно.

Дополнително, редуцираната GRS% го одразува нарушеното радијално задебелување на миокардот, што претставува суптилна систолно-дијастолна абнормалност. Овие промени може да бидат присутни и во услови на сочувана глобална систолна функција, при што редуцираната радијална механика придонесува кон неадекватна рана дијастолна релаксација. Со тоа, GRS% се јавува како чувствителен маркер на рана миокардна дисфункција која може да претходи или да коегзистира со дијастолната дисфункција. Постоечките студии кај испитаници со ДМТ2 и пДМ често прикажуваат намалени вредности на GRS% (141,156,157), но ретко ја анализираат нивната директна поврзаност со ехокардиографските параметри на ЛК ДД. И покрај фактот дека намалените вредности на GRS% во нашата студија се издвојуваат како значаен независен предиктор за присуство на ДД, во актуелната научна литература сè уште недостасуваат доволни систематски прегледи и мета-анализи кои ја евалуираат оваа релација.

Од клиничка перспектива, возраста, ЛКМи, LASIav и GRS% се наметнуваат како комплементарни функционални параметри со значајна улога во раната детекција на дијастолната дисфункција, особено кај испитаници кај кои конвенционалните ехокардиографски показатели, како E/e' и индексираниот волумен на ЛП за BSA, се гранични или недоволно сензитивни. Во таа смисла, LASIav може да има потенцијална улога како алатка за скрининг и ризик-стратификација кај популации со зголемен кардиоваскуларен ризик (повозрасни испитаници, лица со ЛК хипертрофија, ХТА или нарушен гликемиски статус), овозможувајќи поинтензивно следење и навремена оптимизација на хемодинамските и метаболни фактори.

Идентификацијата на возраста како единствен независен предиктор за присуство на ДД, согласно дефиницијата на ASE од 2025 година, кај испитаниците со пДМ ја нагласува доминантната улога на стареењето врз дијастолната функција на ЛК, особено во однос на миокардната крутост и нарушената релаксација (табела 40). Овој наод укажува дека процесите поврзани со стареењето може да имаат пресудно влијание врз дијастолната функција уште во раните фази на метаболно нарушување, пред развојот на манифестен ДМТ2 (280).

Понатаму, анализата на cut-off вредноста со примена на Youden индексот ја идентификуваше возраста $>52,5$ години како оптимален праг над кој значајно се зголемува ризикот за присуство на ДД кај испитаниците со пДМ. При овој праг беше постигната висока сензитивност ($\approx 89,5\%$) и умерена специфичност ($\approx 49,7\%$) (графикон 118). Овие резултати ја потврдуваат возраста како високо чувствителен клинички индикатор за рана ДД во оваа популација, иако релативно пониската специфичност укажува на потребата од комбинирана проценка со дополнителни ехокардиографски и функционални параметри.

Структурните и функционалните промени на миокардот асоцирани со возраста, како што се зголемената интерстицијална фиброза, намалената миокардна комплијанса и нарушената активна релаксација, веројатно се јавуваат рано и може да ги надминат ефектите на другите метаболни или субклинички функционални абнормалности, кои сè уште не се целосно изразени кај оваа популација.

Од клиничка перспектива, овие резултати укажуваат дека возраста треба да се земе предвид како клучен модифицирачки фактор при интерпретацијата на ехокардиографските параметри за дијастолна функција кај испитаници со пДМ, со цел навремено препознавање на раната ДД и соодветна стратификација на ризикот.

Во подгрупата на испитаници со ДМТ2, возраста, ЛК маса индексирана за површина на телото (ЛКМи), ДК глобална лонгитудинална деформација на слободниот сид (ДК GLS%), ЛП индекс на крутост како просек од двата седа (LASIav) и ЛК глобална радијална деформација (GRS%) се идентификуваа како независни предиктори за ДД дефинирана согласно ASE препораките од 2025 година.

Од патофизиолошка перспектива, овие наоди укажуваат на комплексна интеракција на структурни и функционални механизми во генезата на дијастолната

дисфункција кај испитаниците со ДМТ2. Структурните промени, вклучувајќи ЛК хипертрофија, ЛП ремоделирање, зголемена миокардна крутост и нарушена релаксација, се надополнуваат со функционални нарушувања, особено редукација на радијалната миокардна деформација, што ја одразува раната субклиничка систолна дисфункција.

Возраста останува универзална и доминантна детерминанта на дијастолната дисфункција, при што кај испитаниците со ДМТ2 дополнително го потенцира ефектот на хроничниот метаболен стрес, инсулинската резистенција и микроваскуларната дисфункција. Овие процеси го забрзуваат развојот на миокардна фиброза, ја зголемуваат миокардната крутост и доведуваат до одложена активна релаксација (281,282). Зголемената ЛК маса го рефлектира хроничното притисочно и волуменско оптоварување, како и дијабетичното миокардно ремоделирање, што резултира со повисоки притисоци на полнење и повисок ризик за ДД (285-287).

Поврзаноста на пониските вредности на GRS% со дијастолната дисфункција го поддржува концептот дека кај ДМТ2 постои суптилна систолна дисфункција, која може да претходи на развојот на СС-СЕФ. Истовремено, редуцираната деформација на ДК слободен сид (ДК GLS%) може да ја одразува глобалната миокардна зафатеност на двете комори, како последица на дифузна фиброза и микроваскуларна болест, но и секундарно на хронично зголемениот ЛК притисок на полнење. Овој механизам води до пулмонална венска конгестија, зголемен пулмонален артериски притисок и покачено послеоптоварување-afterload на ДК, со последична редукација на нејзината лонгитудинална механика. Дополнително, улогата на коморната меѓузависност, посредувана преку меѓукоморната преграда и перикардното ограничување, може да придонесе за поврзаноста помеѓу ДК механика и ЛК дијастолна перформанса (160,264-268).

Овие наоди сугерираат дека дијастолната дисфункција кај ДМТ2 не претставува изолиран „дијастолен“ феномен, туку е дел од пошироко, глобално нарушување на миокардната механика, кое ги опфаќа и лонгитудиналните и радијалните компоненти на контрактилноста.

Од клиничка перспектива, резултатите ја реafirмираат потребата постарите испитаници со ДМТ2 да бидат подложени на почест ехокардиографски

скрининг за субклиничка ДД, дури и во отсуство на симптоми и при сочувана ЛКЕФ%. Со оглед на тоа што зголемената ЛК маса претставува модифицирачки ризик фактор, нејзината идентификација треба да поттикне поагресивен пристап кон контрола на ХТА, телесната тежина и гликемискиот статус, со цел да се забави прогресијата на дијастолната дисфункција.

Присуството на редуцирани вредности на ДК GLS% и GRS% овозможува идентификација на испитаници со субклинички хемодинамски нарушувања или двекоморно миокардно засегање, кои имаат зголемен ризик од развој на ДД. Зголемената LASIav се наметнува како индикатор на кумулативното дијастолно притисочно оптоварување на ЛК и може да идентификува испитаници со ДМТ2 со повисок ризик од појава на ПФ или СС-СЕФ.

Во таа насока, овие резултати го поддржуваат вклучувањето на параметрите од напредната ехокардиографска проценка (GLS%, GRS% и LASI) во рутинската клиничка евалуација, со цел порана детекција на срцевото засегање и навремена интервенција, пред појавата на симптоматска СС-СЕФ.

Значајни предиктивни фактори на појава на субклиничка систолна дисфункција и сензитивноста и специфичноста на факторите утврдени ехокардиографски

Субклиничката систолна дисфункција претставува рана и често тивка фаза на миокардно оштетување, во која глобалната ЕФ останува сочувана, но постојат суптилни нарушувања на миокардната механика кои можат да претходат на манифестна СС. Раната идентификација на овие промени е од особено клиничко значење, особено кај популации со зголемен кардиоваскуларен ризик, како што се испитаниците со ДМТ2 и пДМ, кај кои метаболниот стрес, микроваскуларната дисфункција и хроничното воспаление придонесуваат за постепено миокардно ремоделирање.

Во таа насока, идентификацијата на клиничките, лабораториските и ехокардиографските параметри кои независно го предвидуваат постоењето на субклиничка систолна дисфункција претставува важен чекор кон подобра стратификација на ризикот и оптимизација на скрининг стратегиите. Дополнително, проценката на дијагностичките перформанси на овие параметри, преку нивната сензитивност и специфичност, овозможува разграничување на оние

маркери кои се најсоодветни за рана детекција од оние кои имаат поголема вредност за потврда на веќе присутно миокардно засегање.

Улогата на поедини ехокардиографски параметри во појава на субклиничка систолна дисфункција

Резултатите од линеарната постепена регресиона анализа, спроведена за целата кохорта, како и одделно за испитаниците со ДМТ2 и пДМ, овозможуваат подлабоко разбирање на релативниот придонес на различните фактори во настанокот на субклиничката систолна дисфункција. Овој пристап не само што ја истакнува комплексната мултифакторна природа на миокардното оштетување, туку и ја нагласува потенцијалната супериорност на напредните ехокардиографски параметри во детекцијата на раните функционални нарушувања, во споредба со традиционалните клинички и лабораториски показатели.

Оттука, во продолжение се дискутира значењето на идентификуваните независни предиктори на субклиничката систолна дисфункција, нивната патофизиолошка основа и нивната дијагностичка вредност, со посебен акцент на сензитивноста и специфичноста на ехокардиографските параметри во различните метаболни подгрупи.

Левокоморна глобална лонгитудинална деформација (GLS%)

Во нашата кохорта, како независни значајни предиктори за промената на ЛК GLS%, како показател на субклиничка систолна дисфункција, се издвојуваат параметрите кои ја одразуваат интегрираната систолна функција на двете комори и функционалната состојба на ЛП. Фактот што во моделот влегоа ДК врвната ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК (DKs'ITDI), FAC%, ЛКЕФ%, како и параметрите на ЛП деформација (PALS% и процентуалната застапеност на PACS% под долната нормална вредност) (табела 42), укажува дека промената на GLS% не претставува изолиран ЛК феномен, туку одраз на глобално нарушување на срцевата механика (160,264-268).

Влошувањето на GLS% се јавува во ситуации кога постои дисфункција на систолните индекси како на ЛК така и на ДК функција (FAC%, ДК s'TDI и ЛКЕФ%), што укажува на постоење на суптилна, но хемодинамски релевантна глобална систолна дисфункција, и покрај сочуваната ЕФ%.

Дополнително, значајната поврзаност на GLS% со параметрите на ЛП функција укажува дека нарушувањето на ЛП механика, како во фазата на резервоар (PALS%), така и во фазата на контрактилност (PACS%), има важна улога во развојот и прогресијата на субклиничката систолна дисфункција. Намалената ЛП деформација веројатно го одразува хроничното зголемување на ЛК притисоци на полнење и намалената комплијанса, што секундарно се рефлектира врз лонгитудиналната деформација на ЛК (258-261).

Од клинички аспект, овие наоди сугерираат дека GLS% се влошува во присуство на комбинирана дисфункција на ЛК и ДК и при нарушена ЛП функција, уште во фаза кога конвенционалните параметри, како ЛКЕФ%, се во нормални граници. Ова ја потврдува улогата на GLS% како сензитивен маркер за рана детекција на субклиничка систолна дисфункција и го оправдува нејзиното место во напредната ехокардиографска проценка.

Во подгрупата на испитаници со пДМ како независни значајни предиктори за промената на GLS% како одраз на субклиничка систолна дисфункција се издвоија: ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ (ДКsTDI), ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%) и крајно-систолниот волумен (табела 43).

Од клинички аспект GLS% кај испитаниците со пДМ се влошува кога постои рана глобална миокардна дисфункција и рано механичко ремоделирање на ЛК. Моделот ја поддржува концепцијата на функционално опаѓање на повеќе кавитети (multichamber functional decline) предизвикано од рани метаболни и микроваскуларни промени пред да се појави манифестен ДМТ2 или значајна ЛК хипертрофија²⁶²⁻²⁶⁴.

Во подгрупата на испитаници со ДМТ2 како независни значајни предиктори за промената на GLS% како одраз на субклиничка систолна дисфункција се издвоија: ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%), ЛП деформација во време кога таа функционира како резервоар (PALS%), ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК (ДКslTDI), промената на фракционата ареа на ДК (FAC%) и процентуалната застапеност на PACS% под долната нормална вредност (табела 44).

Од клинички аспект GLS% кај испитаниците со ДМТ2 се влошува кога постои дисфункција на индексите на систолна функција на ДК и ЛК (FAC, DKS'TDI и ЛКЕФ%) и кога ЛП не функционира добро како во фаза на резервоар (PALS%), така и во фаза на контракција (PACS%) (160,258-268).

Број на сегменти со левокоморна лонгитудинална деформација од <13%

Во нашата кохорта, како независни значајни предиктори за промената на бројот на сегменти со лонгитудинална дисфункција под 13% (LS<13%), како одраз на изразеноста на субклиничката систолна дисфункција, се издвоија: ЛП деформација во фаза кога функционира како резервоар (PALS%), присуството на ЛК хипертрофија дефинирана преку ЛК маса индексирана со висина на телото крената на 2.7 (ЛКМh^{2.7}), редуцираните вредности на ЛК врвна ткивна брзина во рана дијастола на меѓукоморната преграда (e's TDI), процентуалната застапеност на PACS% под долната нормална вредност, како и ДК врвна ткивна брзина регистрирана со TDI и нормализирана за должината на ДК (DKslTDI) (табела 45).

Од патофизиолошки аспект, поголемиот бројот на сегменти со LS<13% е тесно поврзано со поголема ЛК маса, што укажува на структурно миокардно ремоделирање поврзано со зголемена крутост и нарушена релаксација, потврдена преку редуцираните вредности на e's TDI. Истовремено, нарушената ЛП функција, како во фазата на резервоар (PALS%), така и во фазата на контрактилност (PACS%), ја одразува хроничната изложеност на зголемени ЛК притисоци на полнење и намалената хемодинамска адаптација (258-261).

Дополнително, поврзаноста со ДК лонгитудинална механика, изразена преку ДК врвна ткивна брзина нормализирана за должината на комората (DKslTDI), укажува на нарушена ЛК–ДК интеракција и претставува маркер на понапредно, системско влошување на срцевата механика (264-268).

Од клинички аспект, овие наоди укажуваат дека бројот на сегменти со LS<13% се зголемува кај испитаници со изразена ЛК хипертрофија, нарушена дијастолна релаксација, компромитирана функција на фЛПфаза на резервоар и контракција, како и при нарушена интеракција помеѓу ЛК и ДК, што ја потврдува нивната улога како чувствителни индикатори за изразеноста на субклиничката систолна дисфункција.

Дури и во предиабетична фаза, оптоварувањето на ЛП, ЛК маса индексирана за површина на телото и CRP нивото во крвта, се појавија како независни предиктори на субклиничка систолна дисфункција на ЛК (табела 46).

Овој модел ја поддржува концепцијата дека структурните промени на ЛК (зголемена маса како одраз на рано концентрично ремоделирање) како и редукцијата на преткоморната деформација како одраз на дијастолна крутост и субендокардна дисфункција се јавуваат пред да се појави манифестен ДМТ2 или опаѓање на ЛКЕФ%. Повисокиот CRP укажува дека воспалението од низок степен игра независна улога во миокардното оштетување, што е во согласност со метаболно-воспалителната хипотеза за развој на дијабетична срцева болест^{123,288}. Скринингот на испитаници со пДМ со ехокардиографска проценка на деформацијата (GLS%, PALS%) и воспалителните маркери може да помогне во раното откривање и превенција од дијабетичната срцева болест.

Во подгрупата на испитаници со ДМТ2, субклиничката ЛК систолна дисфункција (LS<13%) е детерминирана со тријада на меѓусебно поврзани механизми: зголемената ЛК маса го зголемува оптоварувањето на нефункционалните сегменти, покажувајќи дека структурното ремоделирање го усложнува функционалното оштетување.

Моделот демонстрира нарушување на ЛК-ЛП поврзување, манифестирано како повисока вредност на LASI, односно зголемена ЛК крутост релативна на ЛП деформација во време кога ЛП функционира како резервоар, што претставува главно нарушување типично за дијабетичното срцево заболување.

Од клинички аспект бројот на сегменти со LS<13% укажува на системски кардио-метаболен процес на ремоделирање на ЛП и ЛК и значењето на проценката на деформацијата во ехокардиографската проценка со цел детекција на рано дијабетичното срцево заболување пред да дојде до опаѓање на ЛКЕФ%.

Левокоморна глобална радијална деформација (GRS%)

Додека GLS% првенствено го одразува скратувањето на субендокардните миокардни влакна и се нарушува најрано, со прогресија на болеста и со развој на миокардно ремоделирање или хипертрофија доаѓа до нарушување и на другите компоненти на миокардната деформација. Во таа насока, GRS%, која го одразува скратувањето на средните миокардни влакна, и GCS% (циркумферентната

деформација), која го рефлектира скратувањето на средните и субепикардните влакна, се засагаат во подоцнежните фази на миокардното оштетување (148).

Намалувањето на GRS% вообичаено се јавува најдоцна и претставува најмалку репродуцибилен параметар, но кога е присутно и со ниски вредности, тоа веродостојно го одразува постоењето на значајно систолно нарушување.

Односот на обемот на струкот и колкот (waist-to-hip ratio-WHR) се појави како моќен негативен предиктор на GRS%, што укажува дека централната дебелина е независно поврзана со субклиничка систолна дисфункција дури и пред појава на манифестно намалување на ЛКЕФ% (табела 48) (90,96,289). Ова ја поддржува концепцијата дека ремоделирањето на миокардот поврзано со дебелината (особено висцералната маст) негативно влијае на контрактилноста и деформацијата на миокардот (289). Затоа, проценката на GRS% заедно со GLS% може да се користат како рани маркери за визуализација на кардиометаболно оштетување кај лица со зголемен WHR. Поврзаноста со ЛКЕФ% е очекувана и ја потврдува физиолошката кохерентност, што значи помала ЛКЕФ% детерминира и помал GRS% и обратно.

Во подгрупата на испитаници со пДМ, зголемениот ЛК крајно-систолен волумен (ЛКЕСВ) се покажа како моќен сензитивен независен предиктор на помалата GRS%, односно на помалата глобална контракција (табела 49, графикон 117). Ваквите резултати укажуваат дека дури и кај испитаниците со сочувана ЛКЕФ%, суптилни систолни нарушувања (понижок GRS%) може да бидат веќе присутни кај оние со лесно зголемена ЛК или кај оние со лесно редуцирана ефикасна контрактилност. Значи, намалувањето на GRS% со зголемување на ЛКЕСВ укажува на рано миокардно ремоделирање и нарушена контрактилност поврзана со метаболен стрес и абнормалности на дијастолно-систоленото поврзување кај испитаниците со пДМ.

Од клинички аспект, проценката на ЛК деформација, особено GRS% може да открие рано систолно оштетување кај испитаници со пДМ со нормална ЛКЕФ%, истакнувајќи ја потребата за рана интервенција и модификација на ризикот.

Односот на обемот на струкот и колкот (waist-to-hip ratio-WHR) се појави како моќен негативен предиктор на GRS% кај испитаниците со ДМТ2, што укажува дека централната дебелина е независно поврзана со субклиничка систолна дисфункција дури и пред појава на манифестно намалување на ЛКЕФ% (табела 50, графикон

118). Ова ја поддржува концепцијата дека ремоделирањето на миокардот поврзано со дебелината (особено висцералната маст) негативно влијае на контрактилноста и деформацијата на миокардот (289,290). Затоа, проценката на GRS% заедно со GLS% може да се користат како рани маркери за визуализација на кардиометаболно оштетување кај лица со зголемен WHR.

Почестото присуство на PALS <18% како значаен предиктор за редуцирани вредности на GRS% имплицира коегзистирање на ЛП и ЛК механичка дисфункција кај испитаниците со ДМТ2, односно го поддржува концептот на глобално миокардно-преткоморно механичко нарушување, инволвирајќи ги како компонентите на систолната, така и компонентите на дијастолна функција.

Од клинички аспект, важно е да се фаворизира користење на интегрирана ехокардиографска проценка (ЛК и ЛП деформација) со цел да се детектира постоење на дијабетично срцево заболување.

Левокоморна глобална циркумферентна деформација (GCS%)

Глобалната циркумферентна ЛК деформација (GCS%) станува засегната откако ќе се наруши GLS%, но пред GRS% и го одразува нарушеното скратување на средните и субепикардни влакна (148). GCS% е високо сензитивна како на структурни, така и на метаболен миокарден стрес.

Со цел да се идентификуваат клиничките, лабораториските и ехокардиографските параметри кои независно го предвидуваат постоењето на субклиничка систолна дисфункција, беше спроведена линеарна регресиона анализа на три миокардни нивоа: ендокардно, миокардно и епикардно.

Односот на обемот на струкот и колкот (waist-to-hip ratio-WHR) се појави како моќен негативен предиктор на GCSend% во нашата кохорта, што укажува дека централната дебелина е независно поврзана со субклиничка систолна дисфункција (табела 51) (96,289). Централната (висцеларна) дебелина, како и самата дебелина манифестирана со ИТМ ја нарушуваа контрактилноста на миокардните влакна кои се поврзани со циркумферентното скратување (291-293). Механизмот на ова нарушување вообичаено вклучува зголемено после-оптоварување, инфламација од низок степен, експандиран плазма волумен, миокардна липидна инфилтрација и интерстицијална фиброза. Дури и пред да се појави ЛК хипертрофија, концентричното ремоделирање кое е поврзано со висцералната маст ја редуцира

циркумферентната деформација. Што се однесува на $e'TDI$, заедно со $GCS\%$ се намалуваат рано во метаболната и хипертензивна болест на срцето и нивното паралелно нарушување сигнализира рана дисфункција на дијастолно-систоличкото поврзување (260,261). Ваквите промени индицираат миокардно ремоделирање-фаза сè уште на компензација (сочувана $LKEF\%$), но со суптилна компромитација на контрактилната ефикасност. И на крај, меѓукоморната преграда придонесува кон ЛК циркумферентна и ДК лонгитудинална механика, така што влошените ДК перформанси кореспондираат со влошена ЛК деформација (табела 51, графикон 118).

Кај испитаниците со пДМ, повисоката ЛК маса беше значајно и независно поврзана со полоша циркумферентна деформација на ендокардно ниво, рефлектирајќи го субклиничкото концентрично ремоделирање присутно во пДМ (табела 52, графикон 119). Се смета дека инсулинската резистенција и инфламација од низок степен кај пДМ ја промовираат појавата на миоцитна хипертрофија, интерстицијална фиброза, нарушени контрактилитет и релаксација, што ултимативно води до редуцирано скратување на циркумферентните миокардни влакна (25,294). Ваквите промени индицираат миокардно ремоделирање-фаза сè уште на компензација (сочувана $LKEF\%$), но со суптилна компромитација на контрактилната ефикасност. Овие наоди го поддржуваат концептот на преклинично дијабетично срцево заболување во кое хипертрофичната адаптација, како структурна промена, и претходи на компромитацијата на функцијата на ЛК.

Кај испитаниците со ДМТ2, циркумферентната дисфункција се објаснува со комбинација од висцерална дебелина и нарушена релаксација што е главна карактеристика на фенотипот на дијабетично срцево заболување. Дури и ако е сочувана $LKEF\%$, намалената $GCS\%$ идентификува рано систолно нарушување поврзано со метаболно оптоварување и ДД — белег на фенотипот на СС-СЕФ кај ДМТ2 (табела 53, графикон 120).

Согласно добиените резултати за $GCS\%$ од ендокардниот слој, може да се заклучи дека кај испитаниците со пДМ доминира структурното миокардно ремоделирање, додека кај испитаниците со ДМТ2 преовладува метаболно и функционално нарушување кое резултира со редукција на $GCS\%$. Прогресивното влошување на $GCS\%$ го отсликува континуумот од рана концентрична

хипертрофија кон развој на дијабетично срцево заболување, дури и во услови на сочувана ЛКЕФ%.

Во испитуваната кохорта, како независни предиктори за промената (намалувањето) GCS% на средниот сид беа маркерите на систолната функција (ЛКЕФ%), дијастолните перформанси (е' TDI) и индексот на телесна маса (ИТМ) (табела 54, графикон 121). Повисокиот ИТМ се појави како единствена негативна детерминанта, зајакнувајќи го концептот на механичко оштетување поврзано со дебелина дури и во субклиничките фази на дијабетично срцево заболување (291-293). Од друга страна, е'TDI, заедно со GCS% се намалуваат рано во метаболната и хипертензивна болест на срцето и нивното паралелно нарушување сигнализира рана дисфункција на дијастолно-систолното поврзување. Ваквите промени индицираат миокардно ремоделирање-фаза сè уште на компензација (сочувана ЛКЕФ%), но со суптилна компромитација на контрактилната ефикасност. Овие наоди го поддржуваат концептот на предклиничко дијабетично срцево заболување во кое хипертрофичната адаптација како структурна промена и претходи на компромитацијата на функцијата на ЛК.

Кај испитаниците со пДМ, повисоката ЛК маса беше значајно и независно поврзана со полоша циркумферентна деформација на миокардно ниво, рефлектирајќи го субклиничкото концентрично ремоделирање присутно во пДМ (табела 55, графикон 122). Овие наоди го поддржуваат концептот на предклиничко дијабетично срцево заболување во кое хипертрофичната адаптација како примарно структурна промена и претходи на компромитацијата на функцијата на ЛК која се манифестира со нарушување на индексите на систолна и/или дијастолна функција. Детектирањето на зголемената ЛК маса заедно со редуцираните вредности на GCSmid% идентификува испитаници кои се во фаза на транзиција од рано концентрично ремоделирање кон субклиничка миокардна дисфункција, односно како рана скрининг алатка за кардиометаболно ремоделирање пред појава на манифестен ДМТ2.

Кај испитаниците со манифестен ДМТ2, присуството на ДД (дефинирано согласно ASE од 2016 год.) и редуцираната преткоморна деформација во фаза на контракција (PACS%) независно ја предвидоа појавата на редуцирана GCSmid%. Овие резултати рефлектираат постоење на миокардна фиброза, микроваскуларна

болест и интерстицијална крутост кои го нарушуваат циркумферентното скратување на ниво на средниот сид, но истовремено ја нарушуваат и дијастолната релаксација.

Согласно добиените резултати за GCS% од миокардниот слој, може да се заклучи дека во фазата на пДМ зголемената ЛК маса и лесно редуцираната GCS% идентификуваат испитаници во рана, потенцијално реверзибилна фаза на болеста, во која агресивната модификација на кардиометаболните ризик фактори може да придонесе за забавување на прогресијата. Наспроти тоа, во фазата на манифестен ДМТ2, нарушената GCS% е поврзана со напредно дијастолно нарушување, како и со компромитирана преткоморна деформација, што имплицира присуство на миокардна фиброза и помалку реверзибилна фаза на болеста, со повисок ризик од развој на СС-СЕФ и потенцијално полоша прогноза.

Епикардната циркумферентна деформација (GCSepi%) го одразува скратувањето на надворешниот миокарден слој, во голема мера определено од архитектурата на средните до епикардните влакна и механиката на коморната торзија. GCSepi% помалку е чувствителна на метаболни промени од другите два зида или слоеви, но е засегната кога болеста напредува кон фиброза, крутост и структурно нарушување. Патофизиолошки, ова укажува дека фиброзата и крутоста што влијаат на дијастолното полнење се протегаат и на надворешните миокардни слоеви, намалувајќи ја нивната контрактилна ефикасност и торзија (295). Така, намалувањето на GCSepi% и дијастолната дисфункција веројатно делат заеднички структурен супстрат - миокардна фиброза и експанзија на вонклеточниот матрикс. Во групата со ДМТ2 ефектот на дијастолната дисфункција врз GCSepi% е поголем од оној на целата кохорта што укажува на напредното миокардно ремоделирање во кое коегзистираат систолната и ДД. Отсуството, пак, на независни предиктори во групата со пДМ покажува дека епикардната циркумферентна деформација е сè уште сочувана и дека субклиничките промени се ограничени на субендокардниот слој и слојот на средниот сид.

Од клинички аспект епикардното оштетување на GCS% се појавува само кога дијастолната дисфункција е веќе присутна, што укажува на понапредна или фиброзна инволвираност на миокардот кога е тој навлезен во фаза што е помалку

реверзибилна. Затоа, GCSepi% би можело да послужи како маркер за прогресија на болеста, а не како рана субклиничка промена.

8. Ограничување на студијата

Во оваа студија беа вклучени 203 испитаници со дијагностициран пДМ и ДМТ2. Иако бројот на испитаници беше релативно задоволителен за детален физикален преглед, лабораториски испитувања и сеопфатна ехокардиографска анализа, тој е помал во споредба со големите мултицентарски студии во светската литература, што може да влијае врз екстерната валидност и пошироката применливост на резултатите. Студијата беше дизајнирана како аналитичка, опсервациона пресечна (cross-sectional) студија, при што сите клинички, лабораториски и ехокардиографски податоци беа собрани во еден временски момент. Овој дизајн овозможува анализа на асоцијации помеѓу испитуваните параметри, но не дозволува утврдување на причинско-последични односи ниту проценка на динамиката на промените со текот на времето. Дополнително, испитаниците беа регрутирани со методата на целно избирање (purposive sampling) по принцип на достапност, а не преку рандомизиран избор, што носи потенцијален ризик од селекциска пристрасност и претставува дополнително ограничување на студијата. Кардиолошката проценка беше спроведена во една здравствена установа (ЈЗУ ОБ Куманово), при што добиените резултати се базираат на експертизата и клиничката пракса на еден центар. Отсуството на контролна група од здрави испитаници и нерамномерната големина на споредбените групи (ДМТ2 наспроти пДМ) претставуваат потенцијални ограничувања при интерпретацијата на резултатите. Кај испитаниците со ЕКГ или ехокардиографски наоди што сугерираа КАБ, за исклучување на асимптоматска миокардна исхемија беше применет коронарен стрес тест, додека други дијагностички модалитети (стрес ехокардиографија, миокардна перфузиона сцинтиграфија или коронарна КТ ангиографија) не беа достапни. Овие ограничувања оставаат простор за идни истражувања спроведени на поголем број испитаници, со проспективен дизајн кој ќе овозможи следење на испитаниците со текот на времето, како и со примена на поширок спектар на напредни дијагностички модалитети, со цел подетална и подлабока проценка на структурните и функционалните срцеви промени кај испитаници со пДМ и ДМТ2.

9. Заклучоци

1. Во вкупната кохорта од 203 испитаници со ДМТ2 и пДМ со средна возраст од 54 години, половата распределба беше приближно рамномерна, со благо доминирање на женскиот пол (54,2%), особено во групата со пДМ (73,5%). Повисоката возраст беше значајно поврзана со понеповолен лабораториски профил, што укажува на прогресивна кардиометаболна и кардиоренална дисфункција со стареењето. Повисоката возраст се издвои и како независен предиктор за појава на ДД дефинирана било со Препораките од 2016 и/или 2025 година, како кај пациентите со ДМТ2, така и кај оние со пДМ. Возраста од >52,5 години се појави како гранична вредност над која значајно се зголемува ризикот од присуство на ДД кај испитаниците со пДМ.

2. Во испитуваната кохорта речиси 90% од испитаниците имаа прекумерна телесна тежина или дебелина. Повисоки вредности на ИТМ кај пациенти со ДМТ2 беа конзистентно поврзани со структурни промени на ЛК, како и со параметрите на миокардна деформација што укажува на присуство на субклиничко нарушување на систолната функција поврзано со телесната тежина. Оваа асоцијација, која се одржува и по корекција за крвен притисок и други хемодинамски фактори, ја потврди директната врска помеѓу зголемената телесна тежина и субклиничкото срцево ремоделирање. Поголемиот ИТМ беше значајно поврзан и со зголемени димензии на ДК и со ДК индексирана со нејзината должина, особено кај пациентите со пДМ, што укажува на структурни промени на ДК поврзани со прекумерната телесна тежина дури и во рани фази на нарушен гликозен метаболизам. Постоеше значајна поврзаност на ИТМ и со параметрите кои ја дефинираат дијастолната функција на ЛК, како и со големината, волуменот и структурното ремоделирање на ЛП, како во целата кохорта, така и во двете анализирани групи на пациенти.

3. Од присутните ризик-фактори за кардиоваскуларни заболувања (КВЗ), најчесто беа застапени дислипидемијата и артериската хипертензијата (ХТА). Нашите резултати ја потврдија централната улога на ХТА како клучен модификатор на срцевите структурни и функционални карактеристики кај пациентите со ДМТ2, при што комбинираното дејство на хемодинамските и метаболните фактори доведува до ремоделирање, субклиничка систолна дисфункција и рани знаци на ДД.

4. Физикалниот преглед покажа нормални средни вредности на артерискиот крвен притисок и срцевата фреквенција, без клинички знаци на СС. Електрокардиограмот кај најголем дел од испитаниците беше во рамки на нормалата, со ретко присуство на неспецифични ST-T промени, нарушувања на спроводливоста и поединечни ектопични удари. Обемот на струкот и колкот, како и нивниот однос покажаа дека се работеше за популација со присутна абдоминална дебелина. Односот на обемот на струкот и колкот се издвои како моќен негативен предиктор на глобалната радијална деформација (GRS%) кај испитаниците со ДМТ2, укажувајќи дека централната дебелина е независно поврзана со субклиничка систолна дисфункција пред манифестното намалување на левокоморната ејекциона фракција (ЛКЕФ%).

5. Лабораториските анализи укажаа на метаболни абнормалности со субоптимална гликемска контрола ($HbA1c \geq 7\%$) кај приближно една четвртина од испитаниците и лесно редуцирана бубрежна функција, додека воспалителните и срцевите биомаркери во најголем дел беа во референтни граници. Повисоките вредности на серумската гликемија, $HbA1c$ како и повисоките вредности на $HbA1c > 7\%$, како маркер на недоволна гликемска контрола, беа значајно асоцирани со поголемата дебелина на ЛК сидови и ЛК маса, со пониската ЛКЕФ% и поизразена ДД на ЛК, како и со поизразена субклиничка систолна дисфункција, како на ЛК, така и на ДК. Од друга страна, повисоките нивоа на инсулин во плазма беа значајно поврзани со рани субклинички нарушувања на ДК и ЛП функција.

6. Вредностите на внатрешните димензии на ЛК во дијастола (ЛКДд) и систола (ЛКДс) беа во рамки на референтните вредности во двете подгрупи. Највисока преваленција на хипертрофија на ЛК, индексирана на висина крената на $2,7$ ($LKMh^{2,7}$), беше утврдена кај испитаниците со ДМТ2, додека релативната дебелина на сидот (RWT) остана во рамки на референтните вредности. Дебелините на сидовите и зголемената ЛК маса беа во корелација со нарушената гликемска контрола.

7. Во однос на систолна функција на ЛК, ЛКЕФ% беше сочувана, а индексираниите вредности на ударниот и минутниот волумен, како и ткивната брзина на митралниот прстен во систола ($LKs'TDI$), беа во референтни рамки без значајни разлики меѓу двете подгрупи. Индексот на сидни абнормални движења

(САД) изнесуваше околу 1, што укажува на сочувана сегментна кинетика во обете групи. Пониската ЛКЕФ% беше во позитивна корелација со отсуството на ефикасна гликемиска контрола. Пониските вредности на ЛКs'TDI, измерени со ткивен Доплер, во целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 беа значајно поврзани со ДД дефинирана според ASE критериумите од 2016 и 2025 година, додека кај целата кохорта и кај испитаниците со пДМ беше утврдена значајна асоцијација со ДД дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор.

8. Во однос на субклиничката ЛК систолна дисфункција, резултатите го покажаа следново:

Левокоморна глобална лонгитудинална деформација (GLS%)

– проценката на GLS% покажа нормални средни вредности на кој било од трите пресеци/прозорци, како и глобално како во кохортата како целина, така и кај пациентите поделени според присуство на ДМ или пДМ, но испитаниците со ДМТ2 имаа значајно пониски вредности на GLS% ($p = 0,035$).

– беше утврдена значајна корелација помеѓу параметрите на GLS% и повеќето ехокардиографски параметри на ДД, особено кога таа беше дефинирана согласно најновите ASE критериуми од 2025 година. Притоа како значајни се издвоија редуцираната ЛП деформација во фаза на резервоар (PALS%), почестото присуство на нејзини вредности од $<23\%$ и $<18\%$, повисоки вредности на LASI и почесто присуство на вредности на LASI над 0,26 како на ниво на меѓукоморна преграда (септум), така и земено како просек од двата зида за цела кохорта.

– значајна корелација на поголемиот број на сегменти на LS $<13\%$ и LS $<5\%$ постоеше и со повеќето ехокардиографски параметри на ДД дефинирана со која било Препорака, особено со пониски вредности на PALS%, вредности на PALS од $<23\%$ и од $<18\%$ за целата кохорта и за двете групи посебно, пониски вредности на PACS% за цела кохорта, повисоки вредности на LASI и почесто присуство на вредности на LASI над 0,26 како на ниво на меѓукоморна преграда (септум), така и земено како просек од двата зида за цела кохорта, како и за пациентите со ДМТ2 и пДМ.

– зголемената (патолошка) GLS% се појави како значаен независен предиктор за ДД дефинирана согласно Tolvaj и сор. од 2025 год. во целата кохорта и само кај пациентите со ДМТ2

– како независни значајни предиктори за влошувањето на ЛК GLS% и зголемување на бројот на сегменти со $LS < 13\%$ и $< 5\%$ се издвоија параметрите кои ја одразуваат интегрираната систолна функција на двете комори и функционалната состојба на ЛП како во целата кохорта, така и кај пациентите со ДМТ2 и пДМ.

Глобална радијална деформација (GRS%)

– во целата кохорта GRS% беше над долната граница на нормалата, без статистички значајна разлика меѓу ДМТ2 и пДМ.

– помалата GRS% беше значајно поврзана со почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на ASE од 2025 год. за цела кохорта и само за пациентите со ДМТ2; со поголема ЛК маса само за пациентите со пДМ; со пониски вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') мерени на меѓукоморната преграда за цела кохорта и земени како просек за цела кохорта и за пациентите со ДМТ2; почесто присуство на вредности на PALS од $< 18\%$ за целата кохорта и пониски вредности на ДК s'TDI кај пациентите со пДМ, односно пониски вредности на FAC% само кај пациентите до ДМТ2.

– помалата (патолошка) GRS% се појави како значаен независен предиктор за ДД дефинирана согласно дефиницијата на ASE од 2025 год. во целата кохорта и само кај пациентите со ДМТ2.

– како независни значајни предиктори за влошувањето на ЛК GRS% се издвоија односот обем струк/колк за цела кохорта и пациентите со ДМТ2 како одраз на кардио-метаболично оштетување, ЛКЕФ% за цела кохорта, односно ЛК крајно-систолен волумен за пациентите со пДМ како одраз на физиолошката кохерентност и PALS од $< 18\%$ само за пациентите со ДМТ2 како одраз на коегзистенција на ЛП и ЛК механичка дисфункција, односно глобално миокардно-преткоморно механичко нарушување.

Глобална циркуферентна деформација (GCS%)

– во целата кохорта GCS% на ендакардниот слој беше во рамки на референтните вредности, додека на средниот и епикардниот слој беше пониска кај испитаниците со ДМТ2, со статистички значајна разлика во однос на пДМ.

– зголемената (патолошка) GCS% мерена на ниво на ендакард беше значајно поврзана со почесто присуство на ДД дефинирана по сите три критериуми за целата кохорта и само за пациентите со ДМТ2; со поголеми вредности на ЛК маса

индексирана со телесна висина крената на 2.7 за цела кохорта и само кај пациентите со пДМ; со почесто присуство на вредности на E/A од $\leq 0,8$ за цела кохорта и пациентите со ДМТ2; со редуцирани вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') на ниво на меѓукоморна преграда за цела кохорта, а на страничниот сид и земена како просек од двата сида за цела кохорта и пациентите со ДМТ2; и со почесто присуство на вредности на PALS од $<18\%$ за целата кохорта и само за пациентите со ДМ, како и почесто присуство на вредности на LASI над 0,26 земено како просек од двата сида за цела кохорта и само за пациентите со ДМ;

– зголемената (патолошка) GCS% мерена на ниво на миокард беше значајно поврзана со почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на ASE 2016 год и Tolvaj и сор. од 2025 год за целата кохорта и само за пациентите со ДМТ2, додека дефинирана според ASE од 2025 год. почесто беше присутна само во целата кохорта; со поголеми вредности на ЛК маса индексирана со телесна висина крената на 2.7 само кај пациентите со пДМ; со почесто присуство на вредности на E/A од $\leq 0,8$ за цела кохорта и пациентите со ДМТ2; со редуцирани вредности на ткивната брзина на миокардот во рана систола (e') на ниво на меѓукоморна преграда, на страничниот сид и земена како просек од двата сида за цела кохорта и кај пациентите со ДМТ2; со почесто присуство на пониски вредности на PALS за целата кохорта и само за пациентите со ДМТ2; со почесто присуство на пониски вредности на PACS само за пациентите со ДМТ2; како и почесто присуство на повисоки вредности на LASI за цела кохорта и пациентите со ДМТ, како и LASI над 0,26 земено како просек од двата сида само за пациентите со ДМТ2.

– како значајни предиктори за зголемената (патолошка) GCS% на ниво на ендокард за целата кохорта се издвоија: зголемен ИТМ, повисок однос на обемот на струкот и колкот, редуцирана ЛК e'TDI, намалената ЛКЕФ% и намалена DKs'TDI. За пациентите со пДМ како независен предиктор за зголемената (патолошка) GCS% на ниво на ендокард се појави ЛК маса индексирана за телесна висина крената на 2,7. И само за пациентите со ДМТ2 како независни предиктори се појавија: редуциран ЛК e'TDI, намалена ЛКЕФ%, поголем однос обем на струк/колк и намалена DKs'TDI.

– како значајни предиктори за зголемената (патолошка) GCS% на ниво на миокард за целата кохорта се издвоија: зголемен ИТМ, повисок однос на обемот на

струкот и колкот, редуцирана ЛК е'ITDI, намалената ЛКЕФ% и намалена ДКs'TDI. За пациентите со пДМ како независен предиктор за зголемената (патолошка) GCS% на ниво на миокард се појави ЛК маса индексирана за телесна висина крената на 2,7. И само за пациентите со ДМТ2 како независни предиктори се појавија: присутна ДД дефинирана согласно ASE од 2016 год и присуство на вредности за PACS под средна нормална вредност.

– како значајни предиктори за зголемената (патолошка) GCS% на ниво на епикард за целата кохорта и пациентите со ДМТ2 се издвои присутна ДД дефинирана согласно ASE од 2016 год.

9. Ехокардиографската проценка на големините и функцијата на ДК покажа средни вредности кои се наоѓаа во референтни рамки, и не постоеше нивна значајна разлика меѓу пациентите ДМТ2 и пДМ. Маркерите на недоволна гликемиска контрола, беа значајно поврзани со намалени вредности на TAPSE индексиран за должината на ДК и со патолошките вредности на ДК деформација како одраз на ДК субклиничка систолна дисфункција. Беше утврдена значајна асоцијација помеѓу систолната дисфункција на ДК и присуството на дијастолна и/или субклиничка систолна дисфункција на ЛК, најизразена кај испитаниците со пДМ. Индексираните параметри на TAPSE и ДК s' TDI во однос на должината на ДК (TAPSEI и ДК s'I TDI) покажаа подобри и поконзистентни корелации со параметрите на систолната и дијастолната функција на ЛК. ДК деформација на слободниот сид се појави како значаен независен предиктор за ДД дефинирана според ASE од 2025 год само кај пациентите со ДМТ2. ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК се појави како значаен независен предиктор за големината на ЛК GLS% и бројот на сегменти со LS <13% во целата кохорта, а ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ се појави како значаен независен предиктор за големината на ЛК GCS% мерена на ниво на ендокард во цела кохорта и кај пациентите со ДМТ2.

10. Средната вредност на димензијата на ЛП, како и ЛП волумен (ЛПВ), било индексиран според површината на телото (ЛПВи) или според телесната висина (ЛПВh) беа во референтни рамки. Но сепак, кај повеќе од две третини од испитаниците беше констатирана дилатација на ЛП, особено кај женскиот пол, откако беше направена индексација на ЛП волумен со квадратот на телесната

висина ($LPIBh^2$). ЛП деформацијата во фазата на резервоар (PALS%) беше под очекуваната средна вредност, со статистички значајно пониски вредности кај испитаниците со ДМТ2 во споредба со оние со пДМ ($p = 0,020$), додека ЛП деформацијата во фазата на контрактилна функција (PACS%) остана во нормални граници, без значајни разлики меѓу групите.

11. Зголемените вредности на обата нови параметри на ЛП крутост (LASI) и индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) беа значајно поврзани со повисоката возраст, со поголемиот ИТМ во цела кохорта и пациентите со ДМТ2, додека само LASI мерен на ниво на обата сида или земен како просек беше значајно поврзан со параметрите на лошата гликемиска регулација. Зголемените вредности на LASI беа значајно поврзани со присуство на ЛК систолна дисфункција мерена како s'TDI, со субклиничка дисфункција (GLS%, GRS%, GCS%endo и mid) во цела кохорта и кај пациентите со ДМТ2, а обата индекси (LASI, LACI) со бројот на сегменти со $LS < 13\%$ и $LS < 5\%$ во цела кохорта, односно во двете подгрупи. LASI се издвои како најзначаен независен предиктор за појава на ДД, дефинирана согласно сите три применети дијагностички дефиниции во оваа студија.

12. Дијастолната функција на ЛК беше оценета според ASE препораките од 2016 и 2025 година, како и според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година. Највисока преваленција на ДД беше забележана според најновите ASE 2025 препораки, кај околу 20% од испитаниците, со статистички значајни разлики меѓу двете подгрупи. Во оваа студија, индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) и особено индексот на ЛП крутост (LASI) се покажаа како нови, клинички корисни и независни предиктивни параметри за идентификација на ДД кај испитаниците со ДМТ2.

13. Во однос на дијастолната дисфункција дефинирана според ASE препораките од 2016 година, кај испитаниците со ДМТ2 како независни и статистички значајни предиктори се издвоија постарата возраст, пониската ЛПЕФ%, полошата глобална циркумферентна деформација на епикардно ниво (GCSe π %) и зголемената преткоморна крутост, изразена преку индексот на преткоморна крутост (LASIav). Моделот покажа извонредна дискриминаторна способност ($AUC = 0,927$).

14. Во однос на дијастолната дисфункција дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година, кај испитаниците со ДМТ2 како независни и статистички значајни предиктори се издвоија индексот на преткоморна крутост LASIav, пресметан како просек од двата сида, и GLS%. Моделот покажа извонредна дискриминаторна способност ($AUC = 0,961$).

15. Во групата на испитаници со ДМТ2, возраста, ЛК маса индексирана за површината на телото (ЛКМи), ДК-GLS%, индексот на ЛП крутост како просек од двата сида (LASIav) и GRS% се идентификуваа како независни предиктори за ДД дефинирана според ASE препораките од 2025 година. Комбинираниот модел покажа висока дискриминаторна способност ($AUC 0,863$).

10. Примена на резултатите и очекуван научен придонес

Резултатите од оваа докторска дисертација обезбедуваат значаен придонес кон подобро разбирање на раните морфолошки и функционални промени на срцето кај асимптоматски пациенти со пДМ и ДМТ2, во услови на сочувана ЛКЕФ%. Идентификацијата на субклиничка систолна и ДД уште во раните фази на болеста укажува дека дијабетичното срцево заболување започнува многу пред појавата на клинички манифестна СС.

Вредноста на резултатите за секојдневната клиничка практика произлегува од можноста за рана и подобрена стратификација на кардиоваскуларниот ризик кај пациенти со пДМ и ДМТ2, преку вклучување на напредни ехокардиографски параметри, со посебен акцент на speckle tracking ехокардиографијата. Параметрите на глобалната и сегментната лонгитудинална деформација на ЛК, како и параметрите на ЛП деформација, се покажаа како чувствителни маркери за рана миокардна и преткоморна дисфункција, дури и кога конвенционалните ехокардиографски показатели, вклучително и ЛКЕФ%, се во референтни граници. Особено значаен клинички придонес претставува идентификацијата на индексот на ЛП крутост (LASI) како силен, независен и конзистентен предиктор на ДД, дефинирана согласно различни современи дијагностички критериуми. Овој параметар има потенцијал да стане дел од клиничките алгоритми за рана детекција на дијабетично срцево заболување и фенотипот на СС-СЕФ, особено кај асимптоматски пациенти.

Научниот придонес на студијата се состои и во демонстрирање на тесната поврзаност помеѓу субклиничката систолна дисфункција, дијастолната дисфункција и ЛП ремоделирање, што го поддржува концептот на глобално миокардно-преткоморно механичко нарушување кај метаболно оптоварени пациенти.

Дополнително, утврдените асоцијации помеѓу ехокардиографските параметри на миокардна деформација и биохемиските маркери на гликемиска регулација ја нагласуваат улогата на метаболниот дебаланс како клучен патофизиолошки механизам во развојот на раното срцево оштетување.

Најденото засегање на функција на ДК преку редукција на лонгитудиналната миокардната деформација на нејзиниот слободен сид и/или редукција на ДК врвна ткивна брзина во систола при постоење на ЛК систолна дисфункција, односно ЛК ДД кај пациентите со пДМ, ја поддржува концепцијата на функционално опаѓање на повеќе кавитети (multichamber functional decline) предизвикано од рани метаболни и микроваскуларни промени пред да се појави манифестен ДМТ2 или значајна хипертрофија. Од друга страна, пак, ваквите резултати може да го одразуваат глобалното миокардно засегање на обете комори во ДМТ2, како и да претставуваат сензор за хронично зголемен ЛК притисок на полнење. Поврзаноста на ДК лонгитудинална механика со ЛК дијастолна перформанса може да оди и преку коморна интерзависност (преку септумот и перикардното затегање) што сугерира дека дијастолната дисфункција во дијабетот не е само строго „дијастолен“ феномен, туку е дел од глобалното миокардно механичко нарушување.

Користењето на телесната висина и висината на квадрат во индексирањето на левопреткоморниот волумен води до негова значајна рекласификација од нормален во дилатиран како кај пациентите со ДМТ2 и особено кај оние со пДМ. Ова зборува дека сегашниот стандарден метод на индексирање може да го потцени постоењето на левопреткоморната дилатација и со тоа да не успее да идентификува пациенти со ДД и/или ризик од појава на идни несакани збиднувања.

Од клинички аспект нашите резултати ја истакнуваат важноста на интегрирањето на левокоморните индекси на деформација и левопреткоморните механички перформанси во современата проценка на дијастолната функција, со

употреба и на неопходната и препорачана индексација на миокардната маса, преткоморни волумени и деснокоморни перформанси, што укажува на промена на парадигмата од чисто Доплер-базирана евалуација кон посеопфатна механичка карактеризација на дијастолните перформанси.

Резултатите од оваа студија можат да послужат како основа за идни проспективни и клинички насочени истражувања насочени кон рана превенција, навремено терапевтско интервенирање и персонализиран пристап кај пациенти со пДМ и ДМТ2, со цел намалување на инциденцата на СС и други кардиоваскуларни компликации.

11. Референци

1. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 2019; 576: 51–60. doi:10.1038/s41586-019-1797-8.
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–46. doi:10.1016/S0140-6736(05)61032-X.
3. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes: Developed by the Task Force on the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023; Aug 25; 44: 4043–140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36:1718–27. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
6. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972; 30(6):595–602. doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4.
7. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; 34:29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: e147–e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
9. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013; 34:3035–87. doi:10.1093/eurheartj/ehd108.
10. Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019 Mar 27; doi:10.2042018819834869.
11. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association- European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018; 39: 4243–54. doi:10.1093/eurheartj/ehy596.
12. Zhang J, Duncker DJ, Ya X, et al. Effect of left ventricular hypertrophy secondary to chronic pressure overload on transmural myocardial 2-deoxyglucose uptake. A 31P

- NMR spectroscopic study. *Circulation* 1995; 92: 1274–83. doi: 10.1161/01.CIR.92.5.1274.
13. Brindley DN, Kok BP, Kienesberger PC, et al. Shedding light on the enigma of myocardial lipotoxicity: the involvement of known and putative regulators of fatty acid storage and mobilization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E897–E908. doi:10.1152/ajpendo.00509.2009.
 14. Steadman CD, Jerosch-Herold M, Grundy B, et al. Determinants and functional significance of myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 182–89. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.09.022.
 15. Korosoglou G, Humpert PM, Ahrens J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus is associated with myocardial triglyceride content but not with impaired myocardial perfusion reserve. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 804–11. doi:10.1002/jmri.22879.
 16. Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK, et al. Screening for left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus in the community. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10:29. doi: 10.1186/1475-2840-10-29.
 17. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:695-792. doi: 10.3389/fmed.2021.695792.
 18. Bayes-Genis A. Hypertrophy and inflammation: too much for one heart. *Eur Heart J.* 2007; 28:661-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehm008.
 19. Gamrat A, Surdacki MA, Chyrchel B, et al. Endothelial dysfunction: a contributor to adverse cardiovascular remodeling and heart failure development in type 2 diabetes beyond accelerated atherogenesis. *J ClinMed.* 2020; 9:2090. doi: 10.3390/jcm9072090.
 20. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008; 117:43–51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
 21. Ivey MJ, Tallquist MD. Defining the cardiac fibroblast. *Circ J.* 2016;80:2269–76. doi: 10.1253/circj CJ-16-1003.
 22. Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000; 101: 899–907. doi: 10.1161/01.CIR.101.8.899.
 23. Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, et al. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis, and therapeutic implications. *Heart Fail Clin.* 2019; 15:341–7. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.003.
 24. Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, et al. The diabetic cardiomyopathy. *Acta Diabetol.* 2011; 48:173–81. doi: 10.1007/s00592-010-0180-x.
 25. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018;122: 624–38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
 26. Chen MM, Lam A, Abraham JA, et al. CTGF expression is induced by TGF- beta in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32:1805–19. doi: 10.1006/jmcc.2000.1215.
 27. Ha JW, Lee HC, Kang ES, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical

- myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart*. 2007; 93:1571–6. doi: 10.1136/hrt.2006.101667.
28. Felício JS, Koury CC, Carvalho CT, et al. Present insights on cardiomyopathy in diabetic patients. *Curr Diabetes Rev*. 2016; 12:384–95. doi: 10.2174/1573399812666150914120529.
 29. Semeniuk LM, Kryski AJ, Severson DL. Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-hGLUT4 mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283:H976–82. doi: 10.1152/ajpheart.00088.2002.
 30. Celentano A, Vaccaro O, Tammaro P, et al. Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol*. 1995; 76:1173–6. doi: 10.1016/S0002-9149(99)80330-0.
 31. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24:1268–75. e1. doi: 10.1016/j.echo.2011.07.017.
 32. Faden G, Faganello G, De Feo S, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 101:309–16. doi: 10.1016/j.diabres.2013.07.004.
 33. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25:543–67. doi: 10.1210/er.2003-0012.
 34. Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy--fact or fiction? *Herz* 2011; 36:102–15. doi: 10.1007/s00059-011-3429-4.
 35. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29: 270–76. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
 36. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007; 116:2216–33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093.
 37. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, et al. MONICA/KORA Investigators. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1982–9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.034.
 38. Takeda Y, Sakata Y, Mano T, et al. Competing risks of heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:664–9. doi: 10.1093/eurjhf/chr108.
 39. Borlaug BA, Redfield MM, Melenovsky V, et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail* 2013; 6:944–52. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000383.
 40. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the

- European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.
41. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29:277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
 42. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, et al; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23: e34–e61. doi: 10.1093/ehjci/jeab154.
 43. Tolvaj M, Zhubi Bakija F, Fábíán A, et al. Integrating left atrial reservoir strain into the first-line assessment of diastolic function: Prognostic implications in a community-based cohort with normal left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(7):570–82. doi: 10.1016/j.echo.2025.03.012.
 44. Nagueh SF, Sanborn DY, Oh JK, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography and for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Diagnosis: An Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025 Jul;38(7):537–69. doi: 10.1016/j.echo.2025.03.011.
 45. Tu Y, Liu X, Li X, et al. Left atrial stiffness index - an early marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Jul 17;24(1):371. doi: 10.1186/s12872-024-04047-y.
 46. Dong TX, Li SW, Pan XF, et al. Normal values of echocardiographic left atrioventricular coupling index and left atrial stiffness index reflecting left ventricular diastolic function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(9):794–803. doi: 10.1016/j.echo.2025.04.011.
 47. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Echocardiography Study Group of The Italian Society of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011; 30:71–83. doi: 10.7863/jum.2011.30.1.71.
 48. Omar AMS, Sengupta PP. Myocardial deformation imaging. *Echocardiography* 2018; 129–57. doi: 10.1007/978-3-319-71617-6_7.
 49. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: A systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014; 100:1673–80. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
 50. Aepfelbacher FC, Yeon SB, Weinrauch LA et al. Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2004; 94:47–51. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.04.012.
 51. Grandi AM, Piantanida E, Franzetti I, et al. Effect of glycemic control on left ventricular diastolic function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006; 97:71–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.110.
 52. Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: Usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet Med*. 2005;22(12):1720–5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01685.x.

53. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction. A population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:300-5. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.003.
54. Strom JA. Diabetic heart disease: Insights from cardiac mechanics. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27: 489-92. doi: 10.1016/j.echo.2014.03.008.
55. Ng ACT, Bertini M, Ewe SH, et al. Defining subclinical myocardial dysfunction and implications for patients with diabetes mellitus and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2019; 124:892-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.06.011.
56. Stevanovic A, Dekleva M. The importance of subclinical left ventricular dysfunction and blood pressure pattern in asymptomatic type-2 diabetic patients: the diagnostic and prognostic significance of Tissue Doppler parameters, left ventricular global longitudinal strain, and night. *J Diabetes Complications* 2018; 32:41-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.07.022.
57. Deng J, Yan F, Tian J et al. Potential clinical biomarkers and perspectives in diabetic cardiomyopathy. *Diabetology&Metabolic syndrome*.2023.15. doi: 10.1186/s13098-023-00998-y.
58. Vepsalainen T, Soinio M, Marniemi J, et al. Physical activity, high-sensitivity C-reactive protein, and total and cardiovascular disease mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:1492–6. doi: 10.2337/dc11-0469.
59. Cui X, Chopp M, Zacharek A, et al. Angiopoietin/Tie2 pathway mediates type 2 diabetes induced vascular damage after cerebral stroke. *Neurobiol Dis*. 2011; 43:285–92. doi: 10.1016/j.nbd.2011.04.005.
60. Rosin NL, Falkenham A, Sopel MJ, et al. Regulation and role of connective tissue growth factor in AngII-induced myocardial fibrosis. *Am J Pathol*. 2013; 182:714–26. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.11.014.
61. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 2022; 45 (Supplement_1): S17–S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
62. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39:3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
63. Lang RM, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2015; 16:233–71. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
64. Lancellotti P, Cosyns B (eds). *The EACVI Echo Handbook* (Oxford, 2015; online edn, ESC Publications, 1 Jan.2016), <https://doi.org/10.1093/med/978018713623.001.0001>, Пристапено во 17 Октомври.2023.
65. Davis E, Crousillat DR, He W, et al. Indexing left atrial volumes. Alternative indexing methods better predict outcomes in overweight and obese populations. *J Am Coll Cardiol Img*. 2022; 15:989-97. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.02.006.
66. Lancellotti P, Zamorano JL, Habib G, et al. *The EACVI Textbook of Echocardiography*, 2 edn, The European Society of Cardiology Textbooks (Oxford,

- 2016; online edn, ESC Publications, 1 Dec. 2016), Пристапено во 21 Октомври 2023. doi: 10.1093/med/9780198726012.001.0001.
67. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24:277-313. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.015.
 68. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16:1-11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184.
 69. Abou R, VD Bijl P, Bax JJ, et al. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart* 2020; 106:1438-44. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316215.
 70. Park JH. Two-dimensional Echocardiographic Parameter Readily Useful in Clinical Field. *Korean Circ J.* 2019; 49:908-31. doi: 10.4070/kcj.2019.0200.
 71. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18:833-40. doi: 10.1093/ehjci/jex140.
 72. Camelli M, Lisi M, Righini FM, et al. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound* 2012; 10:4. doi: 10.1186/1476-7120-10-4.
 73. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:1531-40. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02164-2. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2006 Oct 17;48(8):1731. PMID: 12392846.
 74. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 128:873-934. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
 75. Huang W, Hodovan J, Sharma A, et al. Impact of Length Indexing of Deformation in Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2025 Mar;38(3):187-94. doi: 10.1016/j.echo.2024.11.011.
 76. Kim D, Seo JH, Choi KH, et al. Prognostic Implications of Left Atrial Stiffness Index in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol: Cardiovascular Imaging.* 2023 Apr; 16(4):435-45. doi:10.1016/j.jcmg.2022.11.002.
 77. Fortuni F, Galloo X, Meucci MC, et al. Left Atrioventricular Coupling Index: A Novel Diastolic Parameter in Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2024 Nov;37(11):1038-46. doi: 10.1016/j.echo.2024.06.013.

78. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48: 27-49. doi: 10.2337/dc25-S002.
79. Schnell O, Standl E, Khunti K, et al. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Nov, (26): 7-14. doi: 10.1177/2047487319881021.
80. Zaccardi F, Davies MJ, Khunti K. The present and future scope of real-world evidence research in diabetes: what questions can and cannot be answered and what might be possible in the future? *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):156. doi: 10.1111/dom.13929.
81. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, et al. EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun;19(6):591–600. doi:10.1093/ehjci/jeu042.
82. Smokovski I, Milenkovic T, Cho NH. First stratified diabetes prevalence data for Republic of Macedonia derived from the National eHealth System. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Sep; 143:179-83. doi: 10.1016/j.diabres.2018.07.015.
83. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Pre-Diabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health*. 2021;42:59–77. doi: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644.
84. Bullard KM, Saydah SH, Imperatore G, et al. Secular changes in the age-specific prevalence of diagnosed diabetes in the U.S., 1997–2010. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2690-6. doi: 10.2337/dc12-2074.
85. Eades C, France E, Evans JM. Prevalence of impaired glucose regulation in Europe: a meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2016;26(4):699-706. doi:10.1093/eurpub/ckw085.
86. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *National Diabetes Statistics Report, 2022*. Atlanta, GA: CDC; 2022. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/148231/cdc_148231_DS1.pdf.
87. Vatcheva KP, Fisher-Hoch SP, Reininger BM, et al. Sex and Age Differences in Prevalence and Risk Factors for Prediabetes in Mexican-Americans. *BMC Public Health*. 2019;19(1):73. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107950.
88. Gómez-Peralta F, Abreu C, Barahona I, et al. Influence of Gender in Diabetes Mellitus and Its Complications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):8850. doi: 10.3390/ijms23168850.
89. Abdullah A, Peeters A, de Courten B, et al. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2010 Nov;53(12):2917-27. doi: 10.1016/j.diabres.2010.04.012.
90. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S, et al. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2022;376 doi: 10.1136/bmj-2021-067516.
91. Janez A, Muzurovic E, Bogdanski P, et al. From Overweight/Obesity to Prediabetes/Type 2 Diabetes: epidemiology and pathophysiology review. *Adv Ther* (or relevant journal as indexed). 2024; (review). doi: 10.1007/s13300-024-01615-5.

92. Ilić M, Pang H, Vlaški T, et al. Prevalence and associated factors of overweight and obesity among medical students from the Western Balkans (South-East Europe Region). *BMC Public Health*. 2024; 24:29. doi: 10.1186/s12889-023-17389-7.
93. Prgomet L, Skelin J, Domislović M, et al. Prevalence of prediabetes and risk factors in the general adult population of Croatia – EH-UH 2 study. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti*. 2023;556(62-63):10-33. doi: 10.21857/mzvkapl719.
94. Field A.E, Coakley E.H, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch. Intern. Med*. 2001; 161:1581–6. doi: 10.1001/archinte.161.13.1581.
95. Yu HJ, Zeng J, Li W, et al. Weight status and risks of prediabetes and type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohorts. *Obes Rev*. 2022;23(8):e13411. doi: 10.1038/s41366-022-01096-1.
96. Vázquez G, Duval S, Jacobs Dr Jr, et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and wais/hip ratio in predicting incident diabetes: meta-analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:115-28. doi: 10.1093/epirev/mxm008.
97. Aghaei M, Joukar F, Hasanipour S, et al. The association between waist-to-hip ratio (WHR) with diabetes in the PERSIAN Guilan cohort study population. *BMC Endocr Disord*. 2024; 24:113. doi: 10.1186/s12902-024-01641-1.
98. Hadaegh F, Zabetian A, Harati H, et al. Waist/Height ratio as a better predictor of type 2 diabetes compared to body mass index in Tehranian adult men — a 3.6-year prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(6):310–5. doi: 10.1055/s-2006-924123
99. Zafirova B, Zhivadinovik J, Matveeva N, et al. Waist circumference, waist-to-hip ratio cut-off points to predict obesity and metabolic syndrome among student population in Skopje, North Macedonia. *Acad Med J*. 2021;1(1):63–71. <https://amj.mk/index.php/amj/article/view/31> Пристапено во 3 Декември 2025.
100. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(32):2952–3059. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
101. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
102. Liu HH, Cao YX, Li S, et al. Impacts of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on the coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2018;71(6):1039-46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11063.
103. Li Y, Teng D, Shi X, et al. The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different glucose metabolism status: a population-based study. *PLOS One*. 2018;13(2): doi: 10.1371/journal.pone.0205709.
104. Al Amri T, Al-Habeeb W, AlShammari S, et al. The Association Between Prediabetes and Dyslipidemia Among Attendants of Primary Care Health Centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019;12:175-82. doi: 10.2147/DMSO.S233717.
105. Li J, Wang X, Gao Y, et al. Prevalence of dyslipidemia, treatment rate and its control among patients with type 2 diabetes mellitus in Northwest China: a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*. 2022; 21:107. doi: 10.1186/s12944-022-01691-1.

106. Zhao M, Chen L, Xu L, et al. Temporal changes in lipid concentrations and the prevalence of dyslipidemia in Chinese adults with different glucose status (2011–2015): a population-based cohort study. *Lipids in Health and Disease*. 2024; 23:90. doi: 10.1186/s12944-024-02375-8.
107. Cheung JTK, Lau E, Tsui CCT, et al. Combined associations of family history and self-management with age at diagnosis and cardiometabolic risk in 86,931 patients with type 2 diabetes: Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) Register from 11 countries. *BMC Med*. 2022; 20:249. doi: 10.1186/s12916-022-02424-y.
108. Einarson T.R, Acs A, Ludwig C. et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17:83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.
109. Hussein A, Mahmoud SED, Awad MS, et al. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes in Upper Egypt Villages. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Dec 3; 13:4737-46. doi: 10.2147/DMSO.S282888.
110. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000; 49:2201–07. doi:10.2337/diabetes.49.12.2201.
111. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, et al. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance: a population-based twin study. *Diabetologia*. 1999; 42:139-45. doi:10.1007/s001250051131.
112. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114–123. doi: 10.4239/wjd.v4.i4.114.
113. Menke A, Knowler WC, Cowie CC. Physical and metabolic characteristics of persons with diabetes and prediabetes. *Diabetes in America, 3rd Edition*. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2018. NIH Pub No. 17-1468. p. 915-955.
114. Zhou TL, Reesink K, Schram M, et al. Blood pressure variability in individuals with and without (pre)diabetes: the Maastricht Study. *J Hypertens*. 2018 Feb;36(2):259-67. doi:10.1097/HJH.0000000000001543.
115. Alexescu T-G, Nechita A, Alexander P, et al. Electrocardiographic Changes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus—A Meta-Analysis. *J Mind Med Sci*. 2025;12(1):14. doi: 10.3390/jmms12010014.
116. Kittnar O. Electrocardiographic changes in diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2015;64(Suppl 5): S559-S66. doi: 10.33549/physiolres.933230.
117. Srivastava MC, Nagar AC, & Gautam A, et al. A Study of Changes in Lipid Profile among Pre-diabetics and Diabetics in Population of Lucknow. *International Journal of Contemporary Medical Research [IJCMR]*. 2019;6:21-4. doi: 10.21276/ijcmr.2019.6.12.37.
118. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106(4):453–8. doi:10.1172/JCI10762.
119. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46(6):733–49. doi:10.1007/s00125-003-1111-y.
120. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886–99. doi:10.1007/s00125-015-3525-8.
121. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events. *JAMA*. 2007; 298(3):309–16. doi: 10.1001/jama.298.3.309.
122. Safari S, Amini M, Aminorroaya A, et al. Patterns of changes in serum lipid profiles in prediabetic subjects: results from a 16-year prospective cohort study among

- first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Lipids Health Dis.* 2020; 19:193. doi:10.1186/s12944-020-01366-3.
123. Sibianu M, Slevin M. The pathogenic role of C-reactive protein in diabetes-linked unstable atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(14):6855. doi:10.3390/ijms26146855.
 124. Cheng ZJ, Wang YF, Jiang XY, et al. High-sensitivity C-reactive protein and prediabetes progression and regression in middle-aged and older adults: a prospective cohort study. *J Diabetes Investig.* 2024; 15(1):78–86. 10.1111/jdi.14090.
 125. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(14):1387–97. doi:10.1056/NEJMoa032804.
 126. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004; 350(7):655–63. doi:10.1056/NEJMoa032804.
 127. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and echocardiographic abnormalities in diabetes: A population study. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6(3):297–303. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.11.016.
 128. Buggey J, Ho JE, DeFilippis EM, et al. NT-proBNP and the prediction of cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes: The Rancho Bernardo Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6): e004947. doi:10.1161/JAHA.116.004947.
 129. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, et al. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016 Dec; 33(12):1615–24. doi:10.1111/dme.13111.
 130. Li W, Wang A, Jiang J, et al. Risk of chronic kidney disease defined by decreased estimated glomerular filtration rate in individuals with different prediabetic phenotypes: results from a prospective cohort study in China. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Apr;8(1): e000955. doi:10.1136/bmjdr-2019-000955.
 131. Markus MRP, Ittermann T, Baumeister SE, et al. Prediabetes is associated with microalbuminuria, reduced kidney function and chronic kidney disease in the general population: The KORA (Cooperative Health Research in the Augsburg Region) F4-Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Mar;28(3):234–42. doi:10.1016/j.numecd.2017.11.004.
 132. Tenenbaum A, Fisman EZ, Schwammenthal E, et al. Increased prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive women with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2003; 2:14. doi:10.1186/1475-2840-2-14.
 133. Levelt E, Mahmood M, Piechnik SK, et al. Relationship Between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodeling in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(1):44–52. doi:10.2337/db15-0627.
 134. Anwar AM, Mostafa MM, Nosir YFM. Left Ventricular Remodeling in Diabetic Patients with and without Hypertension. *J Diabetes Metab.* 2010; 1:108. doi:10.4172/2155-6156.1000108.
 135. Skali H, Shah A, Gupta DK, et al. Cardiac structure and function across the glycemic spectrum in elderly men and women free of prevalent heart disease: the Atherosclerosis Risk in the Community Study. *Circ Heart Fail.* 2015;8(3):448–54. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001912.

136. Schmitt VH, Billaudelle A-M, Schulz A, et al. Disturbed Glucose Metabolism and Left Ventricular Geometry in the General Population. *J Clin Med*. 2021;10(17):3851. doi:10.3390/jcm10173851.
137. Palmieri V, Bella JN, Celentano A, et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens*. 2002;20(2):323–31. doi:10.1097/00004872-200202000-00011.
138. Cuspidi C, Meani S, Negri F, et al. Indexation of left ventricular mass to body surface area and height to allometric power of 2.7: is the difference limited to obese hypertensives? *J Hum Hypertens*. 2009 Nov;23(11):728–34. doi:10.1038/jhh.2009.27
139. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive and hypertensive adults. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov;20(5):1251–60.
140. Eguchi K, Kario K, Hoshida S, et al. Type 2 diabetes is associated with left ventricular concentric remodeling in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2005;18(1):23–9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.024.
141. Ghoreyshi-Hefzabad SM, Jeyaprakash P, Vo HQ, et al. Subclinical systolic dysfunction detected by 2D speckle-tracking echocardiography in adults with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of 6668 individuals with diabetes mellitus and 7218 controls. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(5):977–89. doi: 10.1007/s10554-023-02810-4.
142. Thomas JD, Edvardsen T, Abraham T, et al. Clinical Applications of Strain Echocardiography: A Clinical Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the European Association of Cardiovascular Imaging of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(11):985–1020. doi: 10.1016/j.echo.2025.07.007.
143. Silva TRW, da Silva RL, Martins AF, et al. Role of Strain in the Early Diagnosis of Diabetic Cardiomyopathy. *ABC Imagem Cardiovasc*. 2022;35(2): eabc293. doi:10.47593/2675-312X/20223502eabc293.
144. Stevanovic A, Dekleva M. The importance of subclinical left ventricular dysfunction and blood pressure pattern in asymptomatic type-2 diabetic patients: the diagnostic and prognostic significance of Tissue Doppler parameters, left ventricular global longitudinal strain, and night. *J Diabetes Complications*. 2018;32(1):41–7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.002.
145. Chen Y, Zhang Y, Wang Y, et al. Assessment of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: Relationship with HbA1c and microvascular complications. *J Diabetes*. 2023;15(3):264–74. doi:10.1111/1753-0407.13369.
146. 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, 10:926–32. doi:10.1093/ejechocard/jep086.
147. Khair LA, Ali S, Alansari M. Usefulness of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Detecting Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2025;17(6): e85682. doi:10.7759/cureus.85682.
148. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(11): E1–E9. doi: 10.1016/j.echo.2009.08.012.

149. Weber TR, Silva RL, Cossul S, et al. The use of echocardiography in type 1 diabetes. *Rev Port Cardiol.* 2021;40(10):757–65. doi: 10.1016/j.repc.2020.11.012.
150. Philouze C, Obert P, Nottin S. et al. Dobutamine stress echocardiography unmasks early left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with uncomplicated type 2 diabetes: a comprehensive two-dimensional speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(5):587–97. doi: 10.1016/j.echo.2017.12.006.
151. Mochizuki Y, Tanaka H, Matsumoto K, et al. Impact of left ventricular longitudinal functional mechanics on the progression of diastolic function in diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(12):1905–14. doi: 10.1007/s10554-017-1198-8.
152. Wu T, Gong L, Guo J, et al. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of left ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(10):1023–31. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
153. El-Hini SH, Sorour SS, Abd El-Wahab HM, et al. Early detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in diabetic and prediabetic patients. *J Saudi Heart Assoc.* 2018;30(2):140–47. doi: 10.1016/j.jsha.2017.06.003.
154. Yalçın İD, Ekşi Duran N. The evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction in prediabetic patients with a new echocardiographic modality. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(10_Supplement):C123–C124. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2013.08.458>. Пристапено во 6 Декември. 2025.
155. Reis JP, Allen NB, Banks MP, et al. Duration of diabetes and prediabetes during adulthood and subclinical atherosclerosis and cardiac dysfunction in middle age: the CARDIA study. *Diabetes Care.* 2018;41(1):98–106. doi:10.2337/dc17-2233.
156. Wu T, Gong L, Zhang C, et al. Three-dimensional echocardiography and strain cardiac imaging in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(12):7753–64. doi:10.21037/qims-23-685.
157. Ernande L, Rietzchek E.R, Bergerot C, et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: A speckle tracking imaging study. *J.Am.S.Echocardiogr.* 2010; 23:1266-72. doi: 10.1016/j.echo.2010.07.008.
158. Kang Y, Wang S, Huang J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(1):H113–H122. doi:10.1152/ajpheart.00440.2018.
159. Di Salvo G, Drago M, Pacileo G, et al. Comparison of strain rate imaging for quantitative evaluation of regional left and right ventricular function after surgical versus percutaneous closure of atrial septal defect. *Am. J. Cardiol* 2005;96: 299-302. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.064.
160. Todo S, Tanaka H, Yamauchi Y, et al. Association of left ventricular longitudinal myocardial function with subclinical right ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20:212. doi: 10.1186/s12933-021-01404-5.
161. Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG, et al. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle. *Int J Cardiol.* 2007; 114:218–23. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.022.
162. Mohammed YR, Hablas WR, Anwar AM, et al. Subclinical Right Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: An Echocardiographic Strain/Strain Rate Study. *Med J Cairo Univ.* 2018;86(1):153–62. doi:10.21608/mjcu.2018.55054.
163. Parsaee M, Bahmanziari P, Ardeshiri M, et al. Obvious or subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus (type II): an echocardiographic tissue

- deformation study. *J Tehran Univ Heart Cent.* 2012;7(4):177-81. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3537202/> Пристапено во 06 Декември 2025.
164. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus-an ultrasonic strain/strain rate study. *Diabet Med* 2007; 24:656-63. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02105.x.
 165. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117(11):1436–48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576.
 166. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685–713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
 167. To AC, Flamm SD, Marwick TH, et al. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging.* 2011;4: 788–98. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.007.
 168. Cuspidi C, Carugo S, Tadic M. Looking at the best indexing method of left atrial volume in the hypertensive setting. *Hypertens Res.* 2021;44(6):722–4. doi:10.1038/s41440-021-00679-1.
 169. Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S, et al. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012; 13:1016–23. doi:10.1093/ehjci/jes111.
 170. Huang G, Zhang L, Xie M, et al. Assessment of left atrial function in diabetes mellitus by left atrial volume tracking method. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2010; 30:819–23. doi:10.1007/s11596-010-0552-5.
 171. Zapolski T, Wysokiński A. Left atrium volume index is influenced by aortic stiffness and central pulse pressure in type 2 diabetes mellitus patients: a hemodynamic and echocardiographic study. *Med Sci Monit.* 2013; 19:153–64. doi:10.12659/MSM.883768.
 172. Eyyupkoca F, Hidayet Ş, Özyalın F, et al. Evaluation of left atrial volume and functions by 3D echocardiography in patients with prediabetes and investigation of its correlation with NT-pro ANP levels. *Northwestern Med J.* 2022;2(1):40-50. doi:10.54307/NWMJ.2022.33043.
 173. Thomas L, Muraru D, Popescu BA, et al. Evaluation of Left Atrial Size and Function: Relevance for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020 Aug;33(8):934-52. doi: 10.1016/j.echo.2020.04.016.
 174. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1018–23. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.055.
 175. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:24 –31. doi:10.1161/circimaging.109.871786.
 176. Davis E, Crousillat DR, He W, et al. Indexing left atrial volumes. Alternative indexing methods better predict outcomes in overweight and obese populations. *J Am Coll Cardiol Img.* 2022; 15:989-97. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.02.006.

177. Singh M, Sethi A, Mishra AK, et al. Echocardiographic imaging challenges in obesity: guideline recommendations and limitations of adjusting to body size. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e014609. doi:10.1161/JAHA.120.014609.
178. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(6):577–605. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.002.
179. Harkness A, Ring L, Augustine DX, et al. Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Research Practice.* 2020; 7: G1–G18. doi:10.1530/ERP-20-0022.
180. Volkanoska-Ilievska C, Andova V, Georgievska-Ismail Lj. Frequency of left atrial enlargement according to different modes of indexing in overweight and obese individuals. *Pril* 2023;44(1):97-103. doi:10.2478/prilozi-2023-0011.
181. Mangia M, D'Andrea E, Cecchetto A, et al. Current and Clinically Relevant Echocardiographic Parameters to Analyze Left Atrial Function. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(8):241. doi:10.3390/jcdd11080241.
182. Li X, Dong Y, Zheng C, et al. Assessment of real-time three-dimensional echocardiography as a tool for evaluating left atrial volume and function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging (Albany NY).* 2020;13: 991–1000. doi:10.18632/aging.202218.
183. Javadi N, Bismee NN, Abbas MT, et al. Left Atrial Strain: State of the Art and Clinical Implications. *J Pers Med.* 2024;14(11):1093. doi:10.3390/jpm14111093.
184. Mondillo S, Cameli M, Caputo M.L, et al. Early Detection of Left Atrial Strain Abnormalities by Speckle-Tracking in Hypertensive and Diabetic Patients with Normal Left Atrial Size. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011, 24, 898–908. doi: 10.1016/j.echo.2011.04.014.
185. Georgievska-Ismail Lj, Zafirovska P, Hristovski Z. et al. Evaluation of the role of left atrial strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diabetes mellitus and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Diab Vasc Dis Res.* 2016;13: 384–94. doi: 10.1177/1479164116655558.
186. Ofstad AP, Urheim S, Dalen H, et al. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: a cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls. *J Diabetes.* 2015;7(6):779–90. doi:10.1111/1753-0407.12239.
187. Andersen NH, Poulsen SH, Eiskjaer H, et al. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study. *Clin Sci (Lond).* 2003;105(1):59–66. doi:10.1042/CS20030024.
188. Ceyhan K, Kadi H, Koc F, et al. Longitudinal left ventricular function in normotensive prediabetics: a tissue Doppler and strain/strain rate echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(3):349–56. doi: 10.1016/j.echo.2011.12.012.
189. Stefanidis A, Bousboulas S, Kalafatis J, et al. Left ventricular anatomical and functional changes with ageing in type 2 diabetic adults. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(5):647–53. doi:10.1093/ejechocard/jep040.

190. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, et al. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2014;31(4):456–63. doi:10.1111/echo.12393.
191. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):380–6. doi:10.1093/ehjci/jex252.
192. Khan JN, Wilmut EG, Leggate M. Subclinical diastolic dysfunction in young adults with type 2 diabetes mellitus: a multiparametric contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance pilot study assessing potential mechanisms. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1263–9. doi:10.1093/ehjci/jeu121.
193. Sliem H, Nasr G. Left ventricular structure and function in prediabetic adults: Relationship with insulin resistance. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2(1):23–8. doi:10.4103/0975-3583.78583.
194. Sirkeci O, Sirkeci EE, Ozad U. Doppler echocardiography evaluation of the relationship between insulin resistance and early diastolic dysfunction in prediabetes patients. *J Fam Med Dis Prev*. 2017;3(2):054. doi:10.23937/2469-5793/1510054.
195. Yazici M, Ozdemir K, Gonen MS, et al. Is there any relationship between metabolic parameters and left ventricular functions in type 2 diabetic patients without evident heart disease? *Echocardiography* 2008; 25: 675–82. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00690.x.
196. Seyfeli E, Duru M, Saglam H, et al. Association of left ventricular diastolic function abnormalities with aortic elastic properties in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a tissue Doppler echocardiographic study. *Int J Clin Pract*. 2008;62(9):1358–65. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01381.x.
197. Segar MW, Khan MS, Patel KV, et al. Prevalence and prognostic implications of diabetes with cardiomyopathy in community-dwelling adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(16):1587–98. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.020.
198. Patil VC, Patil HV, Shah KB, et al. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2(4):213–22. doi:10.4103/0975-3583.89805.
199. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, et al. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):10–15. doi:10.1161/CIRCIMAGING.108.813071.
200. Zhao Y, Sun Q, Han J, et al. Left atrial stiffness index as a marker of early target organ damage in hypertension. *Hypertens Res*. 2021;44(3):299–309. doi:10.1038/s41440-020-00551-8.
201. Pezel T, Venkatesh BA, De Vasconcellos HD, et al. Left atrioventricular coupling index as a prognostic marker of cardiovascular events: the MESA study. *Hypertension*. 2021;78(3):661–71. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17339.
202. Zornitzki L, Topilsky Y, et al. Left atrioventricular coupling index: when minimal left atrial volume is actually ‘more’ than maximal left atrial volume. *J Am Soc Echocardiogr*. 2024;37(11):1047–50. doi: 10.1016/j.echo.2024.09.001.
203. Meng F, Li J, Zhao R, et al. Left atrioventricular coupling index assessed with three-dimensional echocardiography: a prognostic marker of short-term outcomes in light-chain cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2025;32(1):63–71. doi:10.1080/13506129.2024.2448435.

204. Ning X, Ding N, Ballew SH, et al. Diabetes, its duration, and the long-term risk of abdominal aortic aneurysm: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2020; 313:137–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.031.
205. Tanaka A, Ishii H, Oshima H, et al. Inverse association between diabetes and aortic dilatation in patients with advanced coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):123–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.016.
206. Pawade T, Newby D, Dweck M, et al. Calcification in aortic stenosis: the skeleton key. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(5):561–77. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.066.
207. Nkomo V, Gardin J, Skelton T, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005–11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
208. Briand M, Lemieux I, Dumesnil J, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2229–36. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.073.
209. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension*. 2003;41(6):1268–72. doi: 10.1161/01.HYP.0000070029.30058.59.
210. Mathieu P, Boulanger MC, Bouchareb R, et al. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(7):851–62. doi:10.1586/14779072.2014.923756.
211. Bauters C, Lemesle G. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16:90. doi.org/10.1186/s12872-016-0256-9.
212. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(1):28–41. doi: 10.1053/j.ackd.2010.10.003.
213. Wang Z, do Carmo JM, Aberdein N, et al. Synergistic interaction of hypertension and diabetes in promoting kidney injury and the role of endoplasmic reticulum stress. *Hypertension*. 2017;69(5):879–91. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08560.
214. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):73–81. doi:10.1038/nrneph.2015.173.
215. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
216. Modin D, Biering-Sørensen SR, Mogelvang R, et al. Prognostic value of echocardiography in hypertensive versus nonhypertensive participants from the general population *Hypertension*. 2018;71(4): 742–51. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10674.
217. Lønnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3): e004152. doi:10.1161/JAHA.116.004152.
218. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens*. 2009;27(12):2458–64. doi:10.1097/HJH.0b013e328330a0ce.

219. Armstrong AC, Jacobs DR Jr, Gidding SS, et al. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):350–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.217.
220. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.* 1997;100(5):1166–73. doi:10.1172/JCI119628.
221. Xu C, Zhou G, Zhao M, et al. Bidirectional temporal relationship between obesity and hyperinsulinemia: longitudinal observation from a Chinese cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1): e002059. doi:10.1136/bmjdr-2020-002059.
222. Lakka HM, Salonen JT, Tuomilehto J, et al. Obesity and weight gain are associated with increased incidence of hyperinsulinemia in non-diabetic men. *Horm Metab Res.* 2002;34(9):492–8. doi:10.1055/s-2002-34788.
223. Lewis AJM, Rayner JJ, Abdesselam I, et al. Obesity in the absence of comorbidities is not related to clinically meaningful left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(7):2277–81. doi:10.1007/s10554-021-02207-1.
224. Movahed MR, Saito Y. Obesity is associated with left atrial enlargement, E/A reversal and left ventricular hypertrophy. *Exp Clin Cardiol.* 2008;13(2):89–91. doi:10.1007/s10554-021-02207-1.
225. Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, et al. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):116–20. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.063.
226. Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, et al. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1957–62. doi:10.1016/S0735-1097(01)01242-6.
227. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, et al. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001;87(3):320–3. doi:10.1016/S0002-9149(00)01366-7.
228. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004;93(7):870–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.12.026.
229. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004;110(19):3081–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000147184.13872.0F.
230. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, et al. Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(8):1063–71. doi: 10.1016/j.echo.2006.03.033.
231. Tumuklu MM, Etikan I, Kisacik B, et al. Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: assessment by tissue Doppler imaging and strain/strain rate imaging. *Echocardiography.* 2007;24(8):802–9. doi:10.1111/j.1540-8175.2007.00484.x.
232. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, et al. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2008;168(9):928–35. doi:10.1001/archinte.168.9.928.
233. Di Stante B, Galandauer I, Aronow WS, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in obese persons with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2005;95(12):1527–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.02.031.

- 234.Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, et al. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1957–62. doi:10.1016/S0735-1097(01)01242-6.
- 235.Ng ACT, Prevedello F, Dolci G, et al. Impact of diabetes and increasing body mass index category on left ventricular systolic and diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(8):916–25. doi: 10.1016/j.echo.2018.02.012.
- 236.Pott J, Kirchner M, Hennigs JK, et al. Body Mass Index and Right Ventricular Structure: Insights from Observational and Mendelian Randomization Analyses. *Pulm Circ.* 2025;15(2): e70103. doi:10.1002/pul2.70103.
- 237.Ma JJ, Zern EK, Parekh JK, et al. Obesity Modifies Clinical Outcomes of Right Ventricular Dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2023;16(11): e010524. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010524.
- 238.Chirinos JA, Sardana M, Satija V, et al. Effect of Obesity on Left Atrial Strain in Persons Aged 35–55 Years (The Asklepios Study). *Am J Cardiol.* 2019;123(5):854–61. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.11.035.
- 239.Steele JM, Urbina EM, Mazur WM, et al. Left atrial strain and diastolic function abnormalities in obese and type 2 diabetic adolescents and young adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19:163. doi:10.1186/s12933-020-01139-9.
- 240.Evin M, Broadhouse KM, Callaghan FM, et al. Impact of obesity and epicardial fat on early left atrial dysfunction assessed by cardiac MRI strain analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15:164. doi:10.1186/s12933-016-0481-7.
- 241.Pham I, Cosson E, Nguyen MT, et al. Evidence for a Specific Diabetic Cardiomyopathy: An Observational Retrospective Echocardiographic Study in 656 Asymptomatic Type 2 Diabetic Patients. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:743503. doi:10.1155/2015/743503.
- 242.Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1943–9. doi:10.1016/S0735-1097(01)01250-2.
- 243.Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1991;68(1):85–9. doi:10.1016/0002-9149(91)90684-P.
- 244.Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2000;101(19):2271–6. doi: 10.1161/01.CIR.101.19.2271.
- 245.Dawson A, Morris AD, Struthers AD, et al. The epidemiology of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005;48(10):1971–9. doi:10.1007/s00125-005-1902-3.
- 246.Fang ZY, Schull-Meade R, Downey M, et al. Determinants of subclinical diabetic heart disease. *Diabetologia.* 2005; 48:394–402. doi:10.1007/s00125-004-1632-z.
- 247.Lavine SJ, Prcevski P. The effect of glycemic control on left ventricular function in clinical and experimental diabetes. *CJC Open.* 2023;5(10):728–38. doi: 10.1016/j.cjco.2023.06.007.
- 248.Zhang Y, Li Y, Lin Y, et al. Association of glycemic control with right ventricular function assessed by two-dimensional speckle-tracking and three-dimensional echocardiography in type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2024; 37:1156-66. doi.org/10.1016/j.echo.2024.09.002.

249. Benchea LC, Anghel L, Dubei N, et al. Unmasking subclinical right ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A speckle-tracking echocardiographic study. *Medicina* 2025; 61:1516 doi.org/10.3390/medicina61091516.
250. Vinereanu D, Nicolaides E, Tweddel AC, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci (Lond)*. 2003; 105:591–9. doi:10.1042/CS20030168.
251. Guria RT, Prasad MK, Mishra B, et al. Association of glycosylated haemoglobin (HbA1c) level with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Cureus*. 2022;14(11): e31626. doi:10.7759/cureus.31626.
252. Li N, Zhao M, Yuan L, et al. Association between glycosylated hemoglobin levels, diabetes duration, and left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes and preserved ejection fraction: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1326891. doi:10.3389/fendo.2023.1326891.
253. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001;24(1):5–10. doi:10.2337/diacare.24.1.5.
254. Tarumi N, Iwasaka T, Takahashi N, et al. Left ventricular diastolic filling properties in diabetic patients during isometric exercise. *Cardiology*. 1993; 83:316–23. doi:10.1159/000175987.
255. Di Pino A, Mangiafico S, Urbano F, et al. HbA1c identifies subjects with prediabetes and subclinical left ventricular diastolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3756–64. doi:10.1210/jc.2017-00954.
256. Sliem H, Nasr G. Left ventricular structure and function in prediabetic adults: Relationship with insulin resistance. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2(1):23–8. doi:10.4103/0975-3583.78583.
257. Shigematsu Y, Norimatsu S, Ogimoto A, et al. The influence of insulin resistance and obesity on left atrial size in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2009;32(6):500–4. doi:10.1038/hr.2009.41.
258. Nghiem TP, Tran HM, Nguyen DNQ, et al. Subclinical Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from Left Ventricular Diastolic Function and Global Longitudinal Strain Assessment. *Medical Sciences (Basel)*. 2025;13(4):237. doi:10.3390/medsci13040237.
259. Mochizuki Y, Tanaka H, Matsumoto K, et al. Impact of left ventricular longitudinal functional mechanics on the progression of diastolic function in diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33:1905–14. doi:10.1007/s10554-017-1198-8.
260. Morris DA, Ma X-X, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open Heart*. 2017;4(2): e000630. doi:10.1136/openhrt-2017-000630.
261. Wu T, Gong L, Zhang C, et al. Three-dimensional echocardiography and strain cardiac imaging in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Quant Imaging Med Surg*. 2023;13(12):7753–64. doi:10.21037/qims-23-560.
262. Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Mitral annular systolic velocity by tissue Doppler imaging as a marker of left ventricular systolic function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(5):414–22. doi:10.1093/ehjci/jes010.

263. Zoppini G, Bergamini C, Bonapace S, et al. Association between subclinical left ventricular systolic dysfunction and glycemic control in asymptomatic type 2 diabetic patients with preserved left ventricular function. *J Diabetes Complications*. 2017;31(6):1035–40. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.021.
264. Linssen PBC, Veugen MGJ, Henry RMA, et al. Associations of (pre)diabetes with right ventricular and atrial structure and function: the Maastricht Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19:18. doi:10.1186/s12933-020-01055-y.
265. Jedrzejewska I, Krol W, Swiatowiec A, et al. Left and right ventricular systolic function impairment in type 1 diabetic young adults assessed by 2D speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):438–46. doi:10.1093/ehjci/jev164.
266. Friedberg MK, and Redington AN. Right versus left ventricular failure. *Circulation* 2014; 129:1033–44. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001375.
267. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40(4):289–308. doi:10.1016/s0033-0620(98)80049-2.
268. Zhang G, Shi R, Li XM, et al. Impact of diabetes mellitus on right ventricular dysfunction and ventricular interdependence in hypertensive patients with heart failure with reduced ejection fraction assessed via 3.0T cardiac MRI. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23:375 doi.org/10.1186/212933-024-02472-z.
269. Gorter TM, Streng KW, van Melle JP, et al. Diabetes mellitus and right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2018;121(5):621–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.11.0140.
270. Ahmed TA, Ahmet YA, Arafa AI et al. Detection of occult right ventricular dysfunction in young Egyptians with type 1 diabetes mellitus by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2018; 70(5):665–71. doi: 10.1016/j.ihj.2018.06.019.
271. Rigal P, Kumar B, Barnwal S, et al. Subclinical right ventricular dysfunction in patients with asymptomatic type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Indian Heart J*. 2023; 75:451–6. doi. 10.1016/j.ihj.2023.10.005.
272. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126(8):975–90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761.
273. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JSR, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):368–78. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.047.
274. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119–26. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.051.
275. Nelson GS, Sayed-Ahmed EY, Kroeker CA, et al. Compression of interventricular septum during right ventricular pressure loading. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(6):H2639–H2648. doi:10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2639.
276. Gorter TM, Willems TP, van Melle JP. Ventricular interdependence in pulmonary arterial hypertension: providing small pieces of a complex puzzle. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):1–2. doi:10.1002/ehf.195.
277. Agrawal V, Byrd BF 3rd, Brittain EL. Echocardiographic evaluation of diastolic function in the setting of pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894019826043. doi:10.1177/2045894019826043.

- 278.Chang SM, Lin CC, Hsiao SH, et al. Pulmonary hypertension and left heart function: insights from tissue Doppler imaging and myocardial performance index. *Echocardiography*. 2007;24(4):366–73. doi:10.1111/j.1540-8175.2007.00394.x.
- 279.Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):306–22. doi:10.1016/S2213-2600(16)00013-0.
- 280.Asrar ul Haq M, Wong C, Hare DL. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection. *Rev Cardiovasc Med*. 2015;16(1):20–7. doi:10.3909/ricm0725.
- 281.Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev*. 2002;7(1):29–49. doi: 10.1023/A:1013797722156.
- 282.Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res*. 1991;68(6):1560–8. doi: 10.1161/01.RES.68.6.1560
- 283.Tu Y, Liu X, Li X, et al. Left atrial stiffness index – an early marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24:371. doi:10.1186/s12872-024-04047-y.
- 284.Zhu S, Lin Y, Zhang Y, et al. Prognostic relevance of left atrial function and stiffness in heart failure with preserved ejection fraction patients with and without diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:947639. doi:10.3389/fcvm.2022.947639.
- 285.Miura H, Koseki M, Ide S, et al. Stronger positive correlation of the left ventricular mass index and extracellular volume fraction with diastolic function in diabetic patients without myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2024;408:132099. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132099.
- 286.Loncarevic B, Trifunovic D, Soldatovic I, et al. Silent diabetic cardiomyopathy in everyday practice: a clinical and echocardiographic study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:242. doi:10.1186/s12872-016-0395-z.
- 287.Soufi Taleb Bendiab N, Ouabdesselam S, Henaoui L, et al. Impact of diabetes on cardiac function in patients with high blood pressure. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):6553. doi:10.3390/ijerph18126553.
- 288.Ramesh P, Yeo JL, Brady EM, et al. Role of inflammation in diabetic cardiomyopathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13:20420188221083530. doi:10.1177/20420188221083530.
- 289.Abbasi SA, Hundley WG, Bluemke DA, et al. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Jul;25(7):667–76. doi:10.1016/j.numecd.2015.03.016.
- 290.Martinez-Dominguez P, Gomez-Aviles P, Bautista-García K, et al. Visceral adipose tissue mediates the relationship between left ventricular global longitudinal strain and insulin resistance among adults living with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24:2. doi:10.1186/s12933-024-02547-x.
- 291.Homsí R, Yücel S, Schlesinger-Irsch U, et al. Epicardial fat, left ventricular strain, and T1-relaxation times in obese individuals with a normal ejection fraction. *Acta Radiol*. 2019;60:1251–7. doi:10.1177/0284185119826549.
- 292.Saltijeral A, Isla LP, Pérez-Rodríguez O, et al. Early myocardial deformation changes associated to isolated obesity: a study based on 3D-wall motion tracking analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:2268–73. doi:10.1038/oby.2011.157

- 293.Koopman LP, McCrindle BW, Slorach C, et al. Interaction between myocardial and vascular changes in obese children: a pilot study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:401–10.e1. doi:10.1016/j.echo.2011.12.018.
- 294.Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018;61(1):21–8. doi:10.1007/s00125-017-4390-4.
- 295.Sun J, Zhou R, Liu M, et al. The role of myocardial fibrosis in the diabetic cardiomyopathy. *Diabetol Metab Syndr.* 2025;17:242. doi:10.1186/s13098-025-01783-9.

ИЗЈАВИ

Изјавувам дека овој докторски труд е резултат на моја сопствена научноистражувачка работа, дека сите искористени извори и литература се уредно цитирани, и дека истиот не е предходно користен во рамките на други универзитетски студии ниту за стекнување на друго академско звање.

с.р

Изјавувам дека електронската верзија на овој докторски труд е идентична со неговата печатената форма.

с.р

12. Употребени кратенки

A2c – Апикален дво- шуплински поглед
A4c – Апикален четири- шуплински поглед;
Ang II – Ангиотензин II
APLAX – Апикален надолжен пресек;
Aa-A траење – Разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција
ASCVD – Атеросклеротска кардиоваскуларна болест;
ASE – American Society of Echocardiography;
BNP – B-type natriuretic peptide
CK-MB – Креатинин-киназа MB
CRP – Ц-реактивен протеин
cTnI – Тропонин I;
cTnT – Тропонин T;
CW – Континуиран Доплер;
DT – Децелерационо време;
e' – Ткивна брзина мерена на ниво на митрален прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер;
EACVI – European Association of Cardiovascular Imaging;
ESC – European Society of Cardiology;
FAC% – Промена на фракциона ареа
GCS% – Глобална циркумферентна деформација;
GFR – Гломеруларна филтрациона рата;
GLS% – Глобална лонгитудинална деформација;
GRS% – -Глобална радијална деформација;
HbA1c – Гликозилиран хемоглобин;
HDL – Липопротеини со висока густина
ICC – Intraclass Correlation Coefficient
IVRT – Изоволуметриско релакционо време
LACI – Индекс на левата преткоморно-коморна спојка;
LASI – Индекс на левопреткоморна крутост;

LDL – Липопротеини со ниска густина
 LS < 13% – поголем број на сегменти со лонгитудинална деформација од < 13%;
 LS < 5% – поголем број на сегменти со лонгитудинална деформација од < 5%;
 NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
 PACS% – Врвната преткоморна контракциона деформација;
 PALS% – Врвна преткоморна лонгитудинална деформација;
 PW – Пулсен Доплер;
 ROC – Receiver Operating Characteristic
 RWT – Relative wall thickness
 s'TDI – Врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со
 Ткивен Доплер;
 SD – Стандардна девијација
 САДи – Индекс на сидни абнормални движења;
 TAPSE – Систолна екскурзија на трикуспиден прстен
 TC – Вкупен холестерол
 TDI – Ткивен Доплер;
 TG – Триглицериди
 TOD – Оштетување на таргетен орган;
 TSH – Тиреостимулирачки хормон
 A – Брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола
 Ar – Брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени
 AAA – Абдоминална аневризма на аортата
 AP – Аортна регургитација
 БДГ – блок на десна гранка;
 БЛГ – Блок на лева гранка;
 ВЕС – Вентрикуларни екстрасистоли
 ДК – Десна комора;
 ДКИТ – Деснокоморен истенчен тракт
 ДКП – Дијастолен крвен притисок
 ДМТ2 – Дијабетес мелитус тип 2;
 E – Брзина на трансмитрален проток во рана дијастола;
 E/e' – Односот E/e';

ЕКГ – Електрокардиограм
 ЗS – Заден зид на лева комора
 ИТМ – Индекс на телесна маса;
 КАБ – Коронарна артериска болест;
 KB3 – Кардиоваскуларно заболување;
 ЛК – Лева комора;
 ЛК – Лева комора;
 ЛКЕДВи – Левокоморен крајно-дијастолен волумен индексирани за површина на телото;
 ЛКЕДВ – Левокоморен крајно-дијастолен волумен;
 ЛКЕСВ – Левокоморен крајно-систолен волумен;
 ЛКЕСВИ – Левокоморен крајно-систолен волумен индексирани за површина на телото;
 ЛКЕФ% – Левокоморна ејекциона фракција;
 ЛКИТ – Левокоморен истенчен тракт
 ЛКМ – Левокоморна маса
 ЛКМh^{2,7} – Левокоморна маса индексирани за телесна висина крената на 2,7
 ЛКМи – Левокоморна маса индексирани за површина на телото
 ЛП – Лева преткомора;
 ЛПВh – Левопреткоморен волумен индексирани за телесната висина;
 ЛПВh² – Левопреткоморен волумен индексирани за квадратот на телесната висина;
 ЛПВи – Левопреткоморен волумен индексирани за телесната површина;
 МВ – Минутен волумен
 МВи – Минутен волумен индексирани за површина на телото;
 МКП – Меѓукоморна преграда
 МР – Митрална регургитација
 ПАПс – Пулмонален систолен притисок
 пДМ – Предијабетес;
 ПФ – Преткоморна фибрилација;
 СВЕС – Вуправентрикуларни екстрасистоли;
 СКП – Систолен крвен притисок
 СС – Срцева слабост;

СС-ЛРЕФ – Срцева слабост со лесно редуцирана ејекциона фракција;

СС-РЕФ – Срцева слабост со редуцирана ејекциона фракција;

СС-СЕФ – Срцева слабост со сочувана ејекциона фракција;

УВ – Ударен волумен

УВи – Ударен волумен индексиран за површина на телото;

ХТА – Артериска хипертензија;