

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Elena Fialová

Změny elektrického pole srdce u poruch glukózového metabolismu a možnosti jejich
ovlivnění úpravou narušené autonomní nervové regulace

Changes of the electric field of the heart in disorders of glucose metabolism and ways of
influencing them by correction of impaired autonomic nervous regulation

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Praha, 2017

Poděkování:

V první řadě chtěla bych poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Otomaru Kittnarovi, CSc za pozitivní motivaci, trpělivost, podporu a veškerou pomoc po celou dobu mého studia.

Doc Trefnému, který už není mezi námi, za osudovou možnost spolupráce a předané znalosti a také seznámení s prof. Baevským.

Prof. Baevskému z Institutu Medikobiologických Problémů v Moskvě za možnost účasti ve výjimečném mezinárodním kosmickém vědeckém projektu Mars 500 a konzultace v procesu mé práce.

Profesorům ÚJOP UK v Mariánských Lázních za pomoc v mém jazykovém startu v České Republice.

Obzvláště mé rodině – rodičům a manželovi za podporu a víru v můj úspěch.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 23.06.2017

Elena Fialová

Podpis

Identifikační záznam:

FIALOVÁ, Elena. *Změny elektrického pole srdce u poruch glukózového metabolismu a možnosti jejich ovlivnění úpravou narušené autonomní nervové regulace. [Changes of the electric field of the heart in disorders of glucose metabolism and ways of influencing them by correction of impaired autonomic nervous regulation]*. Praha, 2017. 54 stran. Disertační práce (PhD). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Fyziologický Ústav. Školitel prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is not just a simple metabolic disorder, however, it is considered to be a cardiovascular disease of a metabolic origin. This is apparent especially when speaking about type 2 diabetes (DM II). Patients with DM have a high occurrence of vegetative nervous system (VNS) disorders that manifest themselves as an increased activity of the sympathetic nervous system that correlates with peripheral autonomic neuropathy and is considered to be the major pathophysiological mechanism for the development of DM II.

The objective of our study was to determine whether a comprehensive spa treatment (ST) may affect the level of the sympathetic tone of patients suffering from DM II. As an indicator of the sympathetic tone, selected electrocardiographic parameters derived from the HRV, microvolt T-wave alternans, and microvolt R-wave alternans were evaluated.

The electrophysiological examination of patients was performed before and after a three-week spa treatment using the KARDiVAR system. The method is used to examine the current state of the autonomic nervous system and carry out an analysis of risk factors and adaptive capabilities of the organism.

The results showed favorable changes in DM II patients after the ST, primarily in terms of reduced sympathetic adrenal system activity, improved myocardial stability and increased centrally controlled heart rate variability without overloading the cardiovascular system.

In balneology, we can use the method not only during the initial examination to determine the composition of procedures but also in the discrepancy of the ANS behavior on the applied procedures. Positive changes in HRV spectral parameters during the ST and before releasing the patient are the evidence of improvement of the patient's health condition.

Complex ST leads to improvement of the myocardial stability, patient's transition from functional state with significant tension of regulatory systems, which is related to the active mobilization of protective mechanisms, including an increased sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal system activity, to functional state with moderate tension of control systems and reduction of the myocardial dispersion deviations. ST also reduces the tension of the regulatory systems and shifts the vegetative balance to the side of the parasympathetic parts of the nervous system, improves the perfusion and stability of the myocardium, improves the electromechanical properties of the heart muscle and thereby improves the subjective improvement of the patients' condition and compensates for cardiovascular and metabolic problems in patients with DM.

Key words: Diabetes mellitus type II, ECG, Heart rate variability, Spa treatment

Abstrakt

Diabetes mellitus (DM) není jen metabolickým onemocněním, ale jedná se prakticky o kardiovaskulární onemocnění, což je ještě více nápadné u diabetu II. typu (DM II). Pacienti s DM mají vysoký výskyt poruch vegetativního nervového systému ve smyslu zvýšené aktivity sympatického nervového systému (SNS), které korelují s periferní autonomní neuropatií a jsou považované za hlavní patofyziologický mechanismus rozvoji Diabetes mellitus II. typu (DM II).

Cílem naší studie bylo zjistit, zda komplexní lázeňská léčba může mít vliv na tonus sympatiku pacientů s DM. Jako indikátory nastavení tonu autonomního nervového systému zvoleny vybrané EKG parametry, odvozené z analýzy HRV, mikrovoltové T-wave alternans a mikrovoltové R-wave alternans.

Elektrofyzilogické vyšetření pacientů bylo provedeno před a po třítydenní lázeňské léčbě pomocí systému KARDiVAR. Metoda se používá k vyšetření současného stavu autonomního nervového systému a provádí analýzu rizikových faktorů a adaptačních schopností organismu. Výsledky prokázaly příznivé změny u pacientů s DM II po lázeňské léčbě, především ve smyslu snížení aktivity sympato-adrenálního systému, zlepšení stability myokardu a zvýšení centrálně řízené variability srdeční frekvence bez přetížení kardiovaskulárního systému. V balneologii můžeme používat metodu nejen při vstupní prohlídce k stanovení skladby procedur, ale i při diskrepanci chování ANS na aplikované procedury. Pozitivní změny spektrálních parametrů HRV v průběhu LL a na konci před propuštěním, jsou důkazem zlepšení zdravotního stavu nemocného.

Komplexní LL vede ke zlepšení stability myokardu, k přechodu pacienta od funkčního stavu s výrazným napětím regulačních systémů, který souvisí s aktivní mobilizací ochranných mechanismů, včetně zvýšení aktivity sympaticko-adrenálního a hypofyzárně-adrenálního systému, k funkčnímu stavu s mírným napětím regulačních systémů a zmenšení dispersní odchylky myokardu, vede ke snížení napětí regulačních systémů a posouvání vegetativní balance na stranu parasympatické části nervové soustavy, zlepšení perfuze a stability myokardu, zlepšení elektromechanických vlastností myokardu srdce a tím k subjektivnímu zlepšení stavu pacientů a kompenzaci kardiovaskulárních a metabolických potíží u nemocných s diabetem mellitus.

Klíčová slova: Diabetes mellitus typ II, EKG, Variabilita srdečního rytmu, Lázeňská léčba

Obsah

Abstract.....	5
Abstrakt.....	6
Úvod.....	8
Diabetes mellitus.....	8
Diabetická kardioneuropatie.....	16
Hodnocení autonomní regulace.....	18
Lázeňská léčba v terapii diabetes mellitus.....	19
Cíle práce.....	22
Hypotéza.....	23
Metodika.....	23
Výsledky.....	38
Diskuse.....	41
Závěr.....	48
Použitá literatura.....	50

Úvod

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je název heterogenní skupiny nemocí, jejichž společným znakem je hyperglykemie. Diabetes mellitus 2.typu postihuje okolo 90-95 % nemocných. Počet nemocných s diabetem roste nejen v České Republice, ale na celém světě takovou rychlostí, že se hovoří o celosvětové epidemii diabetu. Rozvoj aterosklerózy je také v příčinné souvislosti s diabetem. U pacientů s prokázanou aterosklerózou jsou zastoupeny osoby s hyperglykemií až v 70 %. A naopak, přibližně $\frac{3}{4}$ pacientů s diabetem umírají v důsledku kardiovaskulárních komplikací, jejichž vznik je v příčinné souvislosti s hyperglykemií a dalšími odchylkami typickými pro diabetes (Kvapil ed. 2013).

Diabetes mellitus není jen metabolickým onemocněním, ale jedná se prakticky o kardiovaskulární onemocnění, což je ještě více nápadné u diabetu II. typu (DM II), protože způsobuje mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace (Alberti et al. 1978, Kannel et al. 1986, Alberti a Zimmet 1998, Beckman et.al. 2002, Pickup a Williams 2003) a je spojen se špatnou kardiovaskulární prognózou (Kannel et al. 1986).

O vztahu mezi inzulinovou senzitivitou a pohlavními hormony existují experimentální a klinické studie. Estrogeny jsou tradičně pojímány jako klíčové hormony pro ženské reprodukční funkce, působí však rovněž na další cílové orgány, jako je kost, játra, kardiovaskulární systém nebo mozek, a uplatňují se v řízení metabolismu glycidů. Na glukózovou homeostázu estrogeny působí na více místech. V centrální nervové soustavě podporují mechanismy pro příjem potravy a výdej energie, v beta-buňkách pankreatu zvyšují sekreci inzulinu, ve svalech záchyt glukózy, snižují jaterní glukoneogenezi a zasahují do tukové bilance v adipocytech (Kvapil ed. 2013, Faulds et al. 2011, Faulds et.al. 2012). U postmenopauzálních žen dochází ke zvýšenému ukládání tuku, ke snížení inzulinové senzitivity a zvyšuje se riziko DM II. Hormonální náhradní terapie tyto nepříznivé změny zmírňuje. Epidemiologické a prospektivní studie ukazují asociaci estrogenních hladin s různými příznaky metabolického syndromu a antidiabetická účinnost estrogenů byla potvrzena na různých modelech, ať již na zvířatech, nebo u některých vzácných klinických případech u lidí (Louet et al, 2004). Muži s blokem aromatázy, kteří nejsou schopni tvořit estrogeny, a podobně muži se ztrátou funkčnosti alfa-receptorů pro estrogeny ($E\alpha$), u nichž

kolující estrogény pozbývají účinnosti, mají porušený glukozový metabolismus, inzulinovou rezistenci a hyperinzulinémií (Zirilli et al., 2008).

U různých modelů hlodavců se spontánním DM II jsou samice před hyperglykemií chráněny, pokud nejsou ovariectomovány, a estradiol podávaný samcům jejich diabetes koriguje. Studie na transgenních myších a myších s geneticky způsobenou změnou buď sekrece estradiolu, nebo jeho účinnosti, umožnily porozumění mechanismu antidiabetického účinku estrogenů. Je do něho zahrnuto působení estrogenů na fyziologii tukové tkáně a prevenci ukládání a redistribuci tuku, na stimulaci jaterního mechanismu mastných kyselin a na funkci a přežívání pankreatických beta-buněk a sekreci inzulinu za podmínek oxidačního stresu. Vyřazení genu pro aromatázy vyvolává u myši (AR knock-out myši) fenotyp s rezistencí na inzulin a podobně u myši s chyběním estrogenního receptoru $ER\alpha$, ale nikoli $ER\beta$ (Foryst-Ludwig et al., 2008). To svědčí pro to, že hlavním mediátorem antidiabetické účinnosti estrogenů je $ER\alpha$.

Inzulinová rezistence, nebo DM II mohou být u žen vyvolány výraznějším poklesem hladin estrogenů pod normální rozmezí, jako je tomu v menopauze, při předčasném ovariálním selhání, nebo po ovariectomii. Naopak, podávání estrogenů ženám buď ve formě kontraceptiv, nebo jako náhradní hormonální terapie snižuje glykémii nalačno a zlepšuje orální glukózovou toleranci. Některé polymorfismy genu pro $ER\alpha$ jsou asociovány s metabolickým syndromem. Estrogeny inhibují některé intestinální enzymy důležité pro trávení glycidů – maltázu, sacharózu a laktázu, čímž zpomalují vstřebávání sacharidů do oběhu. Estrogeny pak zasahují do regulace glukózové homeostázy na více místech (Kvapil ed. 2013).

Těhotenství charakterizované vysokými hladinami estrogenů i progesteronu je spojeno s vyšší inzulinovou rezistencí (Hollingsworth D et al. 1983). U žen s anamnézou gestačního diabetu užívání kombinované estrogen-gestagenové antikoncepce zvyšuje inzulinovou rezistenci (Godsland et. al. 1992). I samotný progesteron negativně ovlivňuje inzulinovou senzitivitu. Ten v experimentu snižoval množství látky nazývané insulin-receptor substrát (IRS-1), což je nitrobuněčná molekula, která představuje klíčovou strukturu v transdukci signálu po vazbě inzulinu na receptor – progesteron tedy snižoval touto cestou významně autofosforylaci inzulinového receptoru (Kvapil M ed. 2013). Ve srovnání s tím léčba androgeny prokazatelně zhoršovala inzulinovou senzitivitu (Woodward et.al. 1981). Naopak ale bylo zase prokázáno, že substituční dávky pohlavních hormonů (např. testosteronu u mužských hypogonadismů či estrogenu postmenopauzálně) inzulinovou senzitivitu zlepšují (Hollingsworth 1983, Polderman et.al 1994). Tyto studie naznačují, že fyziologické hladiny pohlavních hormonů

jsou nezbytné pro udržení inzulínové senzitivity, zatímco suprafyziologické hodnoty naopak indukují inzulínovou rezistenci (Kumagai et.al. 1993).

Jedním z rizikových stavů vývoje DM II je gestační diabetes mellitus v anamnéze pacientky. GDM je definován jako porucha glukózové tolerance, vyskytující se v průběhu těhotenství, která se samovolně zlepší buď po porodu, nebo do konce šestého týdne těhotenství. Příčinou toho je to, že v graviditě dochází z důvodu vyšší produkce estradiolu, progesteronu a dalších placentárních hormonů s anti-inzulínovým působením a také z důvodu nárůstu tělesné hmotnosti v průběhu 2. trimestru ke zvýšení inzulínové rezistence. Nárůst inzulínové rezistence ve druhé půli gravidity je patogenetickým mechanismem vzniku gestačního diabetu (Kvapil et.al. 2013). Gestační diabetes mellitus (GDM) představuje další riziko pro matku a dítě. Nutnost těsné glykemické kontroly prekoncepčně a v graviditě je klíčová pro prevenci diabetické fetopatie, spojené s makrosomií, nezralostí plodu a s horší poporodní adaptací a v neposlední řadě také zvyšuje riziko kongenitálních malformací plodu (Farrell et.al. 2002). Matky s GDM mají vysoké riziko jak těhotenských komplikací, tak i zvýšené riziko některých patologických stavů dlouho po porodu. Mají zvýšený výskyt hypertenze, nefropatii, nebezpečí rozvoje hypo- a hyperglykémie a ketoacidózy při dekompenzaci. Kromě toho zvyšuje riziko u matek s kardiovaskulárními onemocnění v poporodním období (Medova et. al. 2012). Výskyt hypertenze a metabolického syndromu byl nalezen u více než 40 % žen do 20 let po výskytu GDM (Retnakaran, 2009).

Z endogenních látek s androgenní účinností je nejdůležitější testosteron. Z metabolických účinků testosteronu je dobře znám jeho anabolický účinek, ale v poslední době se dostává do popředí stále větší zájem o jeho působení na glukózovou homeostázu, na metabolismus tuků a na obezitu a kardiovaskulární funkce. V četných studiích o mužích s metabolickým syndromem, nebo u mužů s DM II, se zjišťují nižší hladiny testosteronu než u odpovídající skupiny mužů bez těchto onemocnění (Stanworth et al., 2009).

Koncentrace kolujícího testosteronu je nepřímě úměrná koncentraci glykovaného hemoglobinu. Muži, kteří mají subnormální hladiny androgenů, mají až dvojnásobnou pravděpodobnost vzniku metabolického syndromu nebo DM II a testosteron je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik metabolického syndromu a diabetu. Tato asociace není závislá na obezitě. Ještě užší vztah mezi odchylkami metabolismu glukózy a testosteronem se zjišťuje tehdy, když místo celkového testosteronu je vážen biologicky dostupný nebo volný testosteron. Na rozdíl od DM II, u diabetiků I. typu žádné odchylky v zásobení androgeny nezjišťujeme (Kvapil ed. 2013).

Obezita patří k typickým nálezům u DM II. Dokázán byl jednoznačný vztah tukové tkáně a jejích hormonů ke vzniku a rozvoji inzulínové rezistence a DM II. V současné době je známo, že tuková tkáň produkuje kromě klasických metabolitů typu glycerolu a mastných kyselin několik desítek působků, které jsou díky mechanismu svého účinku řazeny mezi hormony (Haluzík a dal. 2003).

Za klíčové lze považovat minimálně tři signály: leptin, neesterifikované mastné kyseliny a tumor necrosis faktor alfa (TNF- α). TNF- α je cytokinin primárně identifikovaný jako produkt makrofágů u zánětlivých onemocnění a nádorů. Bývá nazýván také kachektin, neboť v experimentu vyvolává anorexii, ztrátu hmotnosti a inzulínovou rezistenci. Tvoří se významně i v tukové tkáni a svalu. Blokování tohoto faktoru protilátkami vedlo u experimentálních zvířat k zvýšení citlivosti na inzulín. Tento efekt se však nepodařilo prokázat u člověka. Hladiny TNF- α byly však u DM II popsány jako zvýšené.

Hladina leptinu koreluje s BMI a je vyšší u žen. Při redukci hmotnosti leptin prudce klesá a po zvýšení diety naopak významně stoupne. Ještě více než s BMI tedy koreluje s aktuálním stavem tukových buněk. Při tvorbě tuku stoupá, při odbourání klesá. Nemá však postprandiální exkurze a mění se v delších intervalech. Leptin však může mít souvislost i s dynamikou sekrece inzulínu. Bylo, například prokázáno, že čím vyšší je leptin bazálně, tím vyšší je hyperinzulinémie během orálního glukózového testu. Leptin tedy pravděpodobně nemá přímý vztah k diabetu. Má však řadu vztahů k inzulínu, a tím i nepřímých vztahů k DM (Svačina 2000).

S nízkým testosteronem koreluje abdominální a subkutánní nahromadění tuku. Příčina, proč testosteron zvyšuje podíl netukové k tukové tkáni, není dosud zcela objasněna. Jedním z faktorů je jistě schopnost testosteronu stimulovat lipolýzu a inhibovat lipoprotein-lipázy. Nahromadění tukových zásob vyvolává zvýšení inzulínové rezistence, ale samotné tukové depozitum nevysvětlí tuto změnu. Sekreci testosteronu Leydigovými buňkami může snižovat snad i přímo hyperinzulinémií, protože v intersticiálních buňkách varlete jsou přítomny receptory pro inzulín (Kvapil ed.2013).

Metabolický syndrom je souhrnem nahromadění zvýšených rizik kardiovaskulárních onemocnění, jako je viscerální obezita, porušená glukózová tolerance, zvýšené triglyceridy, nízký HDL-cholesterol a hypertenze. Nízký testosteron, i když částečně kompenzovaný nízkým SHBG, je silným nezávislým rizikovým faktorem pro metabolický syndrom a tím i pro kardiovaskulární onemocnění (Stanworth et al. 2009), a to i u neobézních mužů.

U starších mužů je celkový testosteron, pokud je v subnormálním rozmezí, asociován s inzulinovou rezistencí nezávisle na ukazatelích centrální obezity (Yaep et al., 2009). Naopak, u žen s hyperandrogenémií, např. u žen se syndromem polycystických ovarií, je častá inzulinová rezistence úměrná stupni nadprodukce androgenů (Vrbíková et al., 2009). Nízký testosteron vede k poruše mitochondriální oxidativní fosforylace jako jednoho z možných míst zásahu do mechanismu působení inzulinu. Testosteronová nedostatečnost přispívá k dyslipidémii, typické pro metabolický syndrom. Pojí se s vyšším HDL-cholesterolem. Přispívá také k prokoagulačním pochodům, snižuje aktivátor plasminogenu a zvyšuje fibrinogen a inhibitor aktivátoru plasminogenu. Nízké hladiny testosteronu obráceně korelují s hodnotami krevního tlaku a jsou asociovány s vyšším diastolickým a systolickým tlakem a hypertrofií levé komory srdeční (Jones a Saad 2009).

Vlastním vztahem inzulinorezistence k hypertenzi se zabývá řada teorií. Inzulin například v experimentu zvyšuje tubulární reabsorpci sodíku a přes receptory IGF 1 stimuluje růst cévní svaloviny. Pod vlivem inzulinu jsou dále pravděpodobně tyto jevy: zvýšená senzitivita k přívodu Na, zvýšená citlivost na angiotenzin, změny transportu Na (intracelulárně je třikrát zvýšen), snížená aktivita Na/K pumpy, zvýšená aktivita Na/H pumpy, zvýšená akumulace intracelulárního Ca, stimulace sympatiku, snížení syntézy vasodilatačních prostaglandinů, omezení vasodilatace. U obézních osob je dále zvýšen angiotenzin konvertující enzym a angiotenzinogen, výrazně je zvýšen tonus katecholaminů, který je dán inzulinémií. Tři čtvrtiny neléčených nebo nedostatečně léčených hypertoniků mají puls nad 75. Tento efekt souvisí právě se zvýšenou sympatikotonií (Svačina 2000).

Patogeneze myokardiálních poruch zahrnuje několik základních mechanismů: poškození kardiomyocytů, mikrocirkulaci a neurovegetativní poruchy. První mechanismus zahrnuje metabolickou poruchu kardiomyocytů, snížení efektivity energetických a plastických procesů, změny iontového metabolismu, což snižuje kompenzační schopnosti kardiovaskulárního systému, vede k poruchám kontraktilní funkce myokardu a ke snížení tolerance k fyzické zátěži. Druhý mechanismus je založen na poruchách mikrocirkulace v malých koronárních tepnách jako lokální projev generalizované mikroangiopatie. Třetí mechanismus zahrnuje poruchu autonomního nervového systému v důsledku rozvoje neurovegetativní dystrofie (Kovalenko 2008).

Morfologické změny cév diabetického myokardu jsou charakterizovány mikroangiopatií arteriol, kapilár a venul a hyalinní arteriosklerózou. Tyto změny zahrnují ztlustění bazální membrány, kapilární mikroaneuryzmata, nižší hustotu kapilár v důsledku intersticiální

fibrózy, subendoteliální fibrózu a vyšší permeabilitu stěn kapilár. Histopatologické studie odhalily mikrovaskulární spasmus u obou typů DM v časném stadiu onemocnění s malými okrsky myocytolytické nekrózy následované fibrózou. Vznik spasmu souvisí s nižší produkcí oxidu dusnatého (NO) endotelem. V buňkách hladké svaloviny cév koronárního řečiště NO aktivuje guanylycyklázu (zodpovědnou za vznik cyklické GMP) a kinázy zodpovědné za koronární dilataci. NO indukuje cévní relaxaci snížením aktivity fosfatázy a aktivací kinázy lehkých řetězců myozinu. Omezené působení inzulínu snižuje produkci NO a zvyšuje jeho degradaci. Tím dochází k vzestupu koncentrace intracelulárního vápníku a vazokonstrikci. Inzulinová rezistence a hyperinzulinémie vede ke ztuhlosti velkých a malých cév v důsledku ovlivnění diferenciací buněk hladké svaloviny získávajících fenotyp osteoblastů, které se mohou na tuhosti cév podílet. Vzestup hladiny inzulínu může přispívat k tuhosti cév i vzestupem aktivity alkalické fosfatázy, expresí osteokalcinu a mineralizací hladké svaloviny. Z těchto studií vyplývá, že porucha funkce endotelu a hladké svaloviny cév koronárního řečiště jsou rizikovými faktory vzniku ischemické choroby srdeční při diabetické kardiomyopatii (Slavíková et al. 2016).

Termín diabetické kardiomyopatie byl navrhnout v roce 1972 (Rubler S. et al.) po pitvě pacientů s diabetem, komplikovaným nefropatií a městnavým srdečním selháním bez hypertenze a koronární aterosklerózy.

Kardiomyopatie, nespojená s porušením koronárního oběhu, se vyskytuje u mladých pacientů s juvenilním diabetem, pro které není charakteristický vznik aterosklerózy, nebo u starších pacientů bez ischemické choroby srdeční v anamnéze.

Inzulín má přímý vliv na srdce, který spočívá ve zvýšení příjmu a stimulaci oxidaci glukózy a laktátu, zvýšení tvorby glykogenu v myokardu. Nepřímý účinek spočívá ve snižování koncentrací mastných kyselin v krevní plazmě a snížení jejich příjmu myokardem.

Patogeneze a morfogeneze diabetického postižení srdce spočívají nejenom ve vlivu hyperinzulinémií na cévní endotel, energetických a metabolických procesů v myokardu, ale také přímo souvisí s toxickým a metabolickým poškozením kardiomyocytů.

Předpokládá se, že příčinou porušení struktury kardiomyocytů a sarkolemy, změn v iontové rovnováze a snížení aktivity aktinomyozinového komplexu kardiomyocytů je přímá toxicita glukózy.

Chronická hyperglykemie působí jak na cirkulující krevní elementy, tak na endotelové buňky a nepřímo i na fibroblasty a další buňky intersticia. Vlivem zvýšené koncentrace glukózy se

mění nejen kvantitativní průběh reakcí, ale jsou vystupňovány pochody, při nichž vznikají produkty podmiňující poruchu regulace funkce buněk i pojiva. Podstata spočívá ve struktuře samotné glukózy, která umožňuje, aby jednak reagovala s proteiny a měnila jejich vlastnosti, jednak aby se spontánně oxidovala (tzv. autooxidace) a vytvářela tak reaktivní meziproducty (glyoxal, metylglyoxal) a přitom umožnila vznik reaktivním formám kyslíku. Zatímco původně jednotlivé teorie patogeneze diabetických komplikací se snažily vysvětlit vztah glukózy k cévním změnám samostatně, řada experimentálních prací využívajících inhibice těchto mechanismů doložila, že efekt je pouze částečný. Bližší objasnění přinesly práce Brownleeho, který poukázal na vnitřní vztahy a souvislosti mezi jednotlivými pochody formulováním jednotícího mechanismu. Buňky reagují na okolní zvýšenou koncentraci glukózy odlišně. Zatímco u jedněch je vytvořen ochranný mechanismus, který snižuje při vyšší koncentraci vstup glukózy do buňky (např. ve svalů hyperglykemie snižuje transport glukózy zprostředkovaný transportéry GLUT4 „regulovanými dolů“), jiné nejsou chráněny a u nich pak dochází k transportu glukózy podle koncentračního spádu. K těmto buňkám patří i endotelie, u nichž glukózový transportér GLUT1 nepodléhá při hyperglykemii regulaci dolů (tzv. down-regulaci), která by pak snížila vstup glukózy do buňky. Podobně jako hyperglykemie působí stejným mechanismem volné mastné kyseliny, jejichž koncentrace je zvýšená u diabetiků 2. typu též vlivem inzulínové rezistence. Beta-oxidací vznikající acetylkoenzym A se stává stejným zdrojem pro Krebsův cyklus jako glukóza. Zvýšený tok elektronů přes dýchací řetězec má pak stejné důsledky pro blokádu glykolýzy. Znamená to, že i změny postihující arterie v rámci diabetické makroangiopatie mají obdobný původ, neboť zpracování glukózy i volných mastných kyselin přes Krebsův cyklus je identické. Vedle toho se však účastní na poruše cévní stěny i lipidy modifikované kombinovaně oxidací a glykací (glykoxidované lipidy), které jsou významným urychlovačem aterosklerotických změn. Pro celkový průběh a úroveň (hladinu) oxidačního stresu mají význam antioxidantní mechanismy, jejichž selhání může být nakonec mohutným stimulatorem změn. Dokonce se zdá, že právě selhání antioxidantních mechanismů je hlavní příčinou diabetických změn včetně angiopatie.

Náchylnost jedinců k pozdním komplikacím při diabetu je rozdílná. U některých výborně kompenzovaných diabetiků byl pozorován poměrně časný rozvoj komplikací, a naopak diabetici s dlouhodobě neuspokojivou kontrolou diabetu měli poměrně malé změny ve smyslu diabetické mikroangiopatie. Zdá se tedy, že genetické změny antioxidantních enzymů mohou způsobit nedostatečnou ochranu před reaktivními molekulami kyslíku a tím usnadnit vznik komplikací. Naopak dobře a pružně reagující komplex enzymů může snížit úroveň oxidačního

stresu a tím působit protektivně. Oxidační stres má úzký vztah k rozvoji endotelové dysfunkce, jak vyplývá ze snížené dostupnosti oxidu dusnatého při jeho likvidaci superoxidovým radikálem a přeměnou na peroxynitritový radikál. Tato nestabilní látka reaguje s tyrozinem obsaženým v proteinech za vzniku nitrotyrozinu, který má cytotoxické účinky. V endotelové buňce reaguje oxid dusnatý se superoxidovým radikálem tvořeným při přeměně prostanoidů vlivem zvýšené koncentrace glukózy. Tím se snižuje množství, a tedy i dostupnost oxidu dusnatého pro vazodilatační efekt a další jeho příznivé účinky. Dále se nedostatek oxidu dusnatého projevil i poruchou angiogeneze v myokardu. Nitrotyrozin obsažený v molekule enzymu snižuje jeho katalytickou aktivitu, což bylo popsáno u superoxid-dismutázy nebo prostacyklinsyntázy.

Uvedené mechanismy, u nichž je hyperglykemie základním spouštěcím podnětem, jsou úzce spojeny s oxidačním stresem, což dokládá i samotný význam oxidačního stresu pro rozvoj cévních změn. Posun rovnováhy mezi tvorbou reaktivních forem kyslíku a jejich likvidací ve prospěch jejich zvýšené koncentrace znamená vystupňování řady dějů, které se podílejí na chronických komplikacích diabetu. Dosažení co nejlepší kompenzace diabetu je tudíž zdůvodněnou prevencí pozdních komplikací (Škrha 2010).

V patogenezi kardiomyopatie hraje důležitou roli tkáňová hypoxie. Velký význam v rozvoji hypoxie hraje porušení transportu kyslíku krve, porušení funkce respiračních enzymů v důsledku vlivem výrazné acidózy. U diabetu je zvýšená potřeba tkáni, včetně myokardu, v kyslíku. Ischemická choroba srdeční (ICHS) – bývá u diabetiků častější a má těžší a často atypické příznaky a průběh. Diabetes patří mezi významné rizikové faktory také rozvoje chronického srdečního selhání. DM může mít nepříznivý vliv na přirozený průběh srdečního selhání, zejména u pacientů s ischemickou kardiomyopatií. DM a ICHS mohou společně urychlit zhoršení srdeční dysfunkce, progresi srdečního selhání, a nepříznivě tak ovlivnit i prognózu. Zatímco vztah mezi zvýšenou glykemií a rizikem vzniku srdečního selhání je u diabetiků znám, přímý benefit ze snížení glykémie v redukci rizika srdečního selhání ještě přesvědčivě prokázán nebyl. (Kvapil ed. 2013).

U diabetiků je narušena metabolická plasticita myokardu, snižuje se schopnost utilizace glukózy se zvýšeným hromaděním mastných kyselin. To má za následek poruchu funkce myocytů. Jednak dochází ke snížení produkce energie se snížením kontraktility, jednak se zvyšuje lipotoxicita vedoucí až k apoptóze s následnou fibrózou myokardu. Prokázaná porucha prokrvení myokardu se vyskytuje u 20–40 % asymptomatických diabetiků. Rovněž se u diabetiků prokázala snížená vasodilatační kapacita i bez postižení epikardiálních tepen. U

diabetiků byla rovněž prokázána změna regionální distribuce sympatické inervace v myokardu levé komory (Lang 2013).

Diabetická neuropatie patří mezi obvyklé komplikace DM. Vyskytuje se častěji u DM I, ale může postihovat i zcela lehké formy DM II a vést dokonce k odhalení DM. Patologickoanatomicky dochází k porušení nervových vláken, utlačení axonů, rozrušení lamel myelinových pochev a ztluštění bazální membrány Schwannových buněk i zásobování kapilár. Také vasa nervorum mohou být postižena ve smyslu diabetické mikroangiopatie a zhoršovat vlastní diabetickou polyneuropatie.

Diabetická kardiopatie

Důležitým faktorem v rozvoji myokardiální dystrofie je porušení neuroendokrinní regulace srdce, ve smyslu zvýšené aktivity kontra-inzulinových hormonů. Je prokázáno, že u pacientů je zvýšená produkce adrenokortikotropního a somatotropního hormonu, a také glukokortikoidů, katecholaminů a glukagonu, což vede k zahájení celé řady metabolických a ultrastrukturálních procesů, které způsobují vývoji metabolické kardiomyopatie.

Patogeneze vyztužení myokardu je spojená s poruchou transportu vápníku, elektromechanickou nerovnováhou, které je doprovázeno asynchronností relaxací a mechanickými faktory (Kovalenko 2008).

Srdeční autonomní neuropatii můžeme považovat za projev generalizované poruchy autonomního nervového systému při diabetu, jako komplikace diabetu charakterizované pokročilou neuronální degenerací malých nervových vláken sympatického a parasympatického oddílů nervového systému (Balabolkin et.al.2001).

Rizikové faktory pro vznik diabetické kardiopatie jsou velmi početné a zahrnují mimo jiné zejména delší trvání diabetu, nedostatečnou kompenzaci poruch metabolismu sacharidů, periferní neuropatii, retinopatii, mikroalbuminurii, vysoký krevní tlak, kouření tabáku, vysoký index tělesné hmotnosti (Reichard et.al. 2000, Larsen et.al.2004, Low et.al. 2004, Seung-Hyun Ko et.al. 2008, Valensi et.al.,2003).

Různé neurovegetativní poruchy u diabetu jsou popsány u mnohých autorů. Tyto poruchy se mohou buď postupně rozvíjet, nebo vzniknout náhle během dekompenzace onemocnění. Na základě doporučení American Diabetes Association, ke klinickým projevům srdeční autonomní neuropatie patří klidová tachykardie, snížená tolerance fyzické zátěže, ortostatická

hypotenze, syndromy ortostatické tachykardie a bradykardie, intraoperační labilita kardiiovaskulárních parametrů, asymptomatická ischemie myokardu (Boulton et.al. 2005). Nejčastějším projevem neurovegetativní dysfunkce je porušení tolerance k fyzické zátěži, sinusová tachykardie (Weiling W. et al., 1997), ortostatická hypotenze (Hilsted J. et al., 1998), různé gastrointestinální a urogenitální onemocnění. V rámci diabetické encefalopatie se můžou vyčlenit různé poruchy kognitivních funkcí: ztráta paměti, pomalé myšlení, apatie, deprese, astenie (Kotov S.V. et al 2000).

Pacienti s diabetes mellitus (DM) mají vysoký výskyt poruch vegetativního nervového systému – poruch rovnováhy mezi sympatickým (SNS) a parasympatickým nervovým systémem (PSNS) ve smyslu zvýšené aktivity SNS, které korelují s periferní autonomní neuropatií a jsou považovány za hlavní patofyziologický mechanismus rozvoje DM II a zvyšují kardiometabolické riziko (Stuckey and Petrella 2013).

Srdeční autonomní neuropatie (SAN) je výsledkem poškození nervových vláken, která inervují svalovinu srdce a cévy koronárního řečiště. SAN postihuje aferentní i eferentní složku parasympatické a sympatické inervace srdce a byla zjištěna již v časných fázích obou typů DM. Periferní neuropatie zasahuje nejdříve dlouhá nervová vlákna, začíná distálně a postupuje progresivně proximálně. Protože n. vagus je nejdelším autonomním nervem, prvním projevem SAN diabetických jedinců je porucha parasympatické inervace, charakterizovaná převahou tonu sympatiku s následkem vzestupu klidové srdeční frekvence se sníženou variabilitou. Experimentální i klinické studie dokládají příčinný vztah mezi vývojem a progresí srdečních komplikací u diabetických pacientů a aktivací sympatického nervového systému. Vzestup exprese β 1-adrenergických receptorů s následným vzestupem jejich funkce indukuje hypertrofii kardiomyocytů a intersticiální fibrózu, což vede k redukcii kontraktility doprovázené zvýšenou apoptózou kardiomyocytů. Mechanismus vzniku SAN není zcela objasněn a je pravděpodobně kombinací metabolických a neurovaskulárních faktorů. Zvýšená hladina glukózy spouští aktivaci proteinkinázy C vedoucí k vazokonstrikci, sníženému krevnímu zásobení nervové tkáně a jejímu poškození. Oxidační stres vede k poškození cévního endotelu a snížení biologické dostupnosti NO, jehož nízká hladina opět vede k poškození endotelu a nervové tkáně. Nedostatek růstových faktorů

a esenciálních mastných kyselin, společně se vzniklými AGEs vede ke snížení krevního zásobení, nervové hypoxii a poškození funkce nervů. Podíl na poškození nervového přenosu má také autoimunitní zánět (Slavíková et al. 2016).

Aktivovaný centrální SNS vede k vyšší tepové frekvenci, většímu srdečnímu výdeji, k vazokonstrikci a také k větší reabsorpci iontů sodíku a vody, to vše vede ke zvyšování krevního tlaku. Na zvyšování krevního tlaku se podílí rovněž řada mechanismů způsobených hyperinzulinémií, která je kompenzatorním mechanismem inzulinové rezistence. Z klinického hlediska není rozhodující, který z regulačních mechanismů je primární, tj. zda inzulinová rezistence či rozvinutý DM nebo SNS.

Srdce je poměrně citlivý indikátor všech událostí probíhajících v organismu. Srdeční rytmus, a také míra jeho změn ovlivněná sympatickou a parasympatickou částí autonomního nervového systému, velmi citlivě reaguje na jakýkoli stresový vliv a také navíc odráží vliv vyšších úrovní regulace. Klinické projevy autonomní kardi neuropatie jsou: přecitlivost cév na katecholaminy, změny elektrokardiografického nálezu (změny ST-segmentu, pseudokoronární elevace ST (Balabolkin et.al.2001), zvýšená tepová frekvence, prodloužený úsek QTc (Palova *et al.* 2010), zvýšená disperse QT intervalů (Zdarska *et al.* 2007)). Pacienti s DM mají sníženou variabilitu srdeční frekvence (Stuckey and Petrella 2013).

Hodnocení autonomní regulace

Pro hodnocení autonomní regulace při různých patologických procesech, včetně diabetu, se používají analýzu neurovegetativního statusu pomocí studia variability srdeční frekvence (HRV). Snížení HRV se považuje za ranní prediktor kardi neuropatie (Vinik et.al.2007, Vinik et.al.2003, Barkai et.al. 1995).

Hodnocení analýzy HRV, jako indikátoru autonomních poruch, definovalo obsah doporučení American Diabetes Association, v kterých studie HRV je nutnou součástí diagnostiky a léčby kardiovaskulárních onemocnění u diabetu. První hodnocení autonomní regulace na základě analýzy variability sinusového rytmu bylo zformulováno v pracích Sayers B. (1971, 1973).

Prakticky všechny teoretické modely HRV jsou věnovány dvěma ukazatelům spektrálních charakteristik srdečního rytmu - pomalým vlnám prvního řádu (LF), nebo vazomotorickým vlnám, charakterizujícím stav regulačního systému vaskulárního tonusu a respiračním, nebo vysokofrekvenčním vlnám (HF), charakterizujícím vagovou modulaci srdečního rytmu. Pomalé vlny druhého řádu (VLF), charakterizující sympatickou aktivitu, jsou nejméně prozkoumané (Fleishman AN, 1999, 2003; Akselrod SD et al, 1981), ale mají vztah k neurohumorální regulaci a metabolickým procesům, probíhajícím s potřebou energií. Toto je

často pro analýzu HRV ignorováno, což značně omezuje prediktivní a praktický význam metody při hodnocení neurovegetativního stavu (Fleishman AN, 1998, 2003).

Pomocí analýzy HRV a citlivosti baroreceptorů bylo prokázáno, že kardiovaskulární adaptační mechanismy jsou značně narušeny u pacientů s dlouholetým DM (Lengyel et al. 1998).

Jednou z možností ovlivnění zvýšené aktivity SNS, v důsledku toho pravděpodobné snížení rizika rozvoje DM a také kompenzace již rozvinutého DM, zejména pak ve stadiu dekompenzace onemocnění, je lázeňská léčba (LL) jako součást komplexního přístupu k léčbě a rehabilitaci těchto pacientů.

Řada výzkumů ukázala, že u pacientů s DM bez zřetelných kardiovaskulárních komplikací je významně častější tachykardie, zkrácení QRS a QT intervalu, zvýšení disperze QT intervalu, snížení amplitudy depolarizace vlny, zkrácení doby aktivace komorového myokardu a zploštění T vln, u nichž byla potvrzena nižší hodnota maxima a minima v povrchových mapách repolarizačních isopotencialových mapách. Většina těchto změn je ještě výraznější u pacientů se autonomní kardiopatií. Srovnání s podobnými změnami EKG u dalších onemocnění naznačuje, že elektrokardiografické změny u pacientů s DM nejsou specifické a jsou zejména způsobeny zvýšeným tónem sympatického nervového systému, což se nepřímo potvrzuje analýzou variability srdeční frekvence u těchto pacientů (Kittnar 2015).

Lázeňská léčba v terapii diabetes mellitus

Klíčovou úlohu v balneologii a balneoterapii má zřejmě hypotalamus (Jandová 2009). Je integrální součástí limbického systému a de facto hlavní ganglion ANS. Díky bohaté empatii v balneologii můžeme cíleně ovlivnit funkce určitých tkání a jednotlivých vnitřních orgánů – viz například výzkumy kolektivu lékařů z Luhačovic s využitím stanovení glykovaného hemoglobinu a glykosylovaných albuminů plasmy, kteří prokázali po lázeňské léčbě (LL) pozitivní změny indexu glykosylovaných proteinů u 88,9% pacientů diabetiků (Jandová 2009). Kromě toho, bylo prokázáno, že přísná kontrola glykémie vede ke zlepšení autonomního nervového systému (Vinik *et al.*, 2003, Ziegler 1994).

V Mariánských Lázních se k lázeňské léčbě používá několik balneologických zdrojů:

- a) Prameny: *vodní prameny* (využívané buď ve formě pitné kúry nebo ve formě minerálních koupelí, které obsahují volný oxid uhličitý rozpuštěný ve vodě v

disociované formě), *plynové prameny* oxidu uhličitého (používaný ve formě suchých plynových obálek, plynových injekcí).

- b) Slatina: kardiovaskulární onemocnění je ovšem pro tento typ LL relativní kontraindikací.

Při užití přírodních minerálních vod se uplatňují fyzikální, chemické a klinické, tj. fyziologické účinky. U zevní balneologie se uplatňují tlak a vztlak vody, viskozita, osmotické poměry, teplota. U vnitřní balneoterapie jsou z fyzikálních vlivů hlavní tři faktory působení – objem, teplota a osmotické poměry. Při užití přírodních minerálních vod se uplatňují fyzikální, chemické a klinické, tj. fyziologické účinky. U zevní balneologie se uplatňují tlak a vztlak vody, viskozita, osmotické poměry, teplota. U vnitřní balneoterapie jsou z fyzikálních vlivů hlavní tři faktory působení – objem, teplota a osmotické poměry.

Obecný účinek balneologie vodními prameny se projevuje v odezvě řídicích struktur nejen zvýšením kvantity reakcí, ale kvalitativně na vyšší úrovni regulací samoozdravných dějů organismu. Spektrální analýza HRV opakovaně potvrzuje pozitivní efekt balneologie, vedoucí k descensu sympatikotonie a pozitivním změnám vzájemné reaktivity sympatiku a parasympatiku (Jandová 2009).

Oxid uhličitý, buď rozpuštěný ve vodě, buď přes vlhkou pokožku formou iontů disociované kyseliny uhličitě, sorbuje prostou difuzí kůže.

Fyziologicky se molekuly CO₂ v rámci bazálního metabolismu na určitých místech organismu přechodně „deponují“ – ve svalech a v ledvinách. CO₂ není konečným produktem intracelulárního metabolismu, ale aktivním účastníkem nejrůznějších reakcí. Ovlivňuje biosyntetické procesy, oxidoredukční pochody, účastní se energetické výměny intracelulárního metabolismu. Někdy se v tkáních a intracelulární tekutině chová jako substrát reakcí, jindy jako katalyzátor biochemických procesů.

Lokálně, v místě ovlivnění CO₂, zmenšuje viskozitu krve v drobných kapilárách a také flexibilitu erytrocytů a tím vede ke zlepšení prokysličení tkání, zvyšuje přísun živin. Klinické účinky: vazodilatace cév (otevírají se arteriovenózní anastomózy, zvýšení svalového prokrvení); prostřednictvím neurogení aference do řídicích struktur CNS a přes hypotalamus se termoregulační mechanismy vyrovnávají se změněnou termoregulací snížením bazálního metabolismu a omezení spotřeby O₂; snížení periferního cévního odporu; snížení elastického koeficientu aorty; v rámci kompenzačních reflexních reakcí ANS dochází k snížení

prokrvení splanchnické oblasti a uvolnění krve z krevních depozit; pokles periferního odporu cév krevního oběhu vede k zvýšení srdečního minutového objemu o 30-50%, tlaková práce srdce se zmenšuje ve prospěch ekonomicky příznivější objemové zátěže srdce; pokles systolického a diastolického tlaku, pokles tepové frekvence, prodloužení diastoly, zvyšuje se ekonomika činnosti myokardu. Série procedur vede sumací efektů k adaptaci kardiovaskulárního systému a mnohem lepší toleranci srdce na fyzickou zátěž.

Změny v periferním ANS vedou cestou centrálních řídicích struktur přes hypotalamus ke snížení celkové hladiny adrenalinu a noradrenalinu v celém těle, snižuje se reaktivita sympatiku, nastupuje celkový relaxační a sedativní účinek. Klinickými výzkumy HRV bylo prokázáno, že po celkové vanové koupeli v přírodní minerální vodě s oxidem uhličitým se mění tonus ANS směrem k descensu sympatikotonie, ve vzájemném poměru sympatiku a parasympatiku se tak zvýrazňuje parasympatikus. Proto toto je doporučováno pro pacienty se zvýšeným tonem sympatiku, u psychosomatických poruch a dalšími funkčními poruchami ANS (Jandová 2009).

Při podkožní aplikaci CO₂ na Th4-6 vzniká reflektorně vazodilatace koronárních arterií, zvýšení perfuze myokardu, zvýšení minutového srdečního objemu a souběžně pokles krevního tlaku a srdeční frekvenci.

Vlivem pravidelného pohybu dochází k poklesu hladin katecholaminů v plazmě i v moči a snižuje se vysoké nastavení tonu sympatiku (Jandová 2009). Některé studie vycházející především z retrospektivních a anamnestických dat o fyzické aktivitě naznačovaly, že redukce kardiovaskulárního rizika vyžaduje poměrně významnou a intenzivní fyzickou aktivitu. Na tuto otázku asi nejlepší odpověď přinesly výsledky studie Women's Health Initiative. Rozsah studie pomohl prokázat, že fyzická aktivita se uplatňuje nezávisle na věku, rasové příslušnosti či BMI. V každé kategorii byl prokazatelný jasný trend k poklesu kardiovaskulárních příhod se zvyšující se aktivitou. Jak naznačily další výsledky Honolulu Heart Program, je pravděpodobně většina efektu chůze na kardiovaskulární onemocnění zprostředkována vlivem na známé rizikové faktory, jakými jsou hypertenze, dyslipidémie a diabetes. Středně intenzivní vytrvalostní zátěž je schopna snížit jak systolický, tak i diastolický krevní tlak. Je prokázáno, že fyzická aktivita je schopna zvýšit expresi eNO syntázy a zlepšit tak významně endoteliální funkci. Na té se může podílet i ovlivnění antioxidantních mechanismů, včetně up-regulace superoxiddismutáz a down-regulace NADPH oxidázy. Fyzická aktivita snižuje inzulínovou rezistenci a spolu s modifikací diety je u nemocných s poruchou glukozové tolerance schopna redukovat riziko rozvoje diabetu. Cvičení včetně

chůze redukuje efektivně objem tukové hmoty. Dokumentováno je i zlepšení celkové kvality života se snížením stresu. Je nepochybně, že i fyzická aktivita má své stinné stránky. Při nevhodně zvoleném typu sportování hrozí přetížení pohybového aparátu a úrazy a stoupá i riziko smrtelných nehod. S ohledem na spektrum našich pacientů je proto zásadní, že většinu benefitů můžeme dosáhnout již prostou chůzí, která je v zásadě velmi bezpečnou, a především také dostupnou aktivitou. Pro lékaře je zásadním poznatkem, že dosažení vyššího objemu a intenzity chůze je spojeno s redukcí morbidit a mortality, které v primární prevenci daleko přesahuje efekt jakékoli farmakologické intervence (Kvapil ed. 2013).

V průběhu balneologických procedur se zvyšuje baroreflexní citlivost a aktivita – barosenzitivita, s následným zlepšením řízení funkcí srdce a cév, řízením TK a HR. Pravidelná pohybová aktivita vede k převaze parasymptiku (Jandová 2009). Středně intenzivní vytrvalostní zátěž je schopna snížit jak systolický, tak i diastolický krevní tlak (mírná vytrvalostní aktivita redukuje krevní tlak dokonce více než intenzivní fyzická zátěž). Je prokázáno, že fyzická aktivita je schopna zvýšit expresi eNO syntázy a zlepšit tak významně endoteliální funkci. Na té se může podílet i ovlivnění antioxidantních mechanismů, včetně up-regulace superoxidodismutáz a down-regulace NADPH oxidázy (Kojda et.al. 2005, Kvapil M. et.al. 2013). Fyzická aktivita snižuje inzulínovou rezistenci a spolu s modifikací diety je u nemocných s poruchou glukozové tolerance schopna redukovat riziko rozvoje diabetu (Ernest et.al. 2012).

Cíle práce

Cílem studie bylo zjistit:

- a) zda komplexní lázeňská léčba (tedy lázeňské léčebné procedury a pitná kúra minerálních vod) může mít vliv na tonus sympatiku a tím i na elektromechanické vlastnosti srdce u pacientů s DM (Hennersdorf et al. 2000).
- b) zda lze detekovat pozitivní změny spektrálních parametrů HRV, vyvolaných pravidelnou fyzickou aktivitou a lázeňskými procedurami během balneoterapie, což by ukazovalo na zlepšení zdravotního stavu pacientů (Jandova 2009, Xhyheri et al., 2012).

Pro splnění těchto cílů byly jako indikátory nastavení tonu autonomního nervového systému zvoleny vybrané EKG parametry, odvozené z variability srdečního rytmu a z microwave alternans.

Hypotéza

Komplexní lázeňská léčba vede ke zlepšení stability myokardu, k přechodu pacienta od funkčního stavu s výrazným napětím regulačních systémů, který souvisí s aktivní mobilizací ochranných mechanismů, včetně zvýšení aktivity sympaticko-adrenálního a hypofyzárně-adrenálního systému, k funkčnímu stavu s mírným napětím regulačních systémů a zmenšení dispersní odchylky myokardu.

Komplexní lázeňská léčba vede ke snížení napětí regulačních systémů a posouvání vegetativní balance na stranu parasympatické části nervové soustavy, zlepšení perfuze a stability myokardu, zlepšení elektromechanických vlastností myokardu srdce a tím k subjektivnímu zlepšení stavu pacientů a kompenzaci kardiovaskulárních a metabolických potíží u nemocných s diabetem mellitus.

Z těchto dílčích hypotéz vyplývá výsledná hypotéza k potvrzení nebo vyloučení:

Komplexní lázeňská léčba zlepšit nastavení tonu autonomního nervového systému u pacientů s DM.

Metodika

Do vyšetření bylo zařazeno 96 pacientů léčebných lázní, 47 z nich s DM II typu (9 pacientů s kompenzovaným DM s maximální hladinou glykémie 6.5mmol/l, hladinou glykovaného hemoglobinu do 42.0 % a průměrným věkem 62,7 ± 9,2 let, 38 pacientů s nekompenzovaným DM s hladinou glykémie 6,5-13,7mmol/l, vyššími hodnotami glykovaného hemoglobinu, průměrným věkem 62,7 ± 8,0 let) a kontrolní skupina 49 pacientů průměrného věku 60,4 ± 7,4 let bez diabetu a jiných poruch metabolismu glukózy.

Všichni dostávali komplexní lázeňskou léčbu ve formě procedur a pitné kúry, pokračovali ve zvyklé medikamentózní léčbě.

Režimový plán lázeňské léčby pacienta zahrnoval: balneologické procedury, fyziotrické procedury, dietní léčbu, pohybovou a medikamentózní léčbu. Součástí léčby byla kontrola a případná eliminace rizikových faktorů. V Mariánských Lázních se k lázeňské léčbě používá několik balneologických zdrojů: prameny - vodní (ve formě pitné kúry, minerálních koupele, které obsahují volný CO₂ rozpuštěný ve vodě v disociované formě, pitná kúra), plynové

prameny oxidu uhličitého (používaný ve formě suchých plynových obálek, plynových injekcí); slatina - kardiovaskulární onemocnění je relativní kontraindikace.

Elektrofyzilogické vyšetření pacientů bylo provedeno před a po třítydenní lázeňské léčbě pomocí systému KARDiVAR. Zařízení umí definovat vlivy autonomního nervového systému na jednotlivé orgánové soustavy. Může být dále účelně využito pro kontrolu účinnosti léčby pacienta při různých diagnózách. Výsledky získané pomocí přístroje KARDiVAR jsou interpretovány s ohledem na zvyšování úrovně zdraví a omezení stresu. Toto zařízení umožňuje během 5-minutového měření HRV stanovit celkový zdravotní stav, stresovou zátěž a specifické výsledky měření.

KARDiVAR provádí záznam, elektrokardiosignálu lidského těla, registrací, zpracování a analýzu tohoto signálu, dále formulaci závěrů o funkčním stavu organismu, o hladině stresu a stavu zdraví. Komplex mimoto může poskytnout obecná ozdravná a preventivní doporučení, sledovat dynamiku funkčního stavu při různých vlivech na organismus a hodnotit účinnost některých speciálních metod zdravotní péče.

Podmínky měření byly – relativní klid v průběhu vyšetření, nejdříve 1,5-2 hodiny po jídle, EKG záznam se provádí v poloze vsedě při klidném dýchání, čas autonomního záznamu EKG signálu je 5 minut.

Studované parametry byly odvozeny z analýzy HRV, mikrovoltové T-wave alternans a mikrovoltové R-wave alternans. Dalším z řady sledovaných parametrů byl parametr srdeční frekvence (HF), který je jednoduchým projevem autonomní nervové soustavy (Xhyheri B. et al. 2012).

Jedním ze základních parametrů HRV je index centralizace (IC), který ukazuje stupeň prevalence nerespiračních sinusových arytmií v porovnání s respiračními, a je kvantitativní charakteristikou poměru mezi centrální a autonomní úrovní regulace srdečního rytmu. Sinusová respirační arytmie byla objevena již v 19.století (Ludwig, 1847). Na respirační arytmií neexistuje jednotný názor, ačkoliv většina vědců považuje respirační arytmií za důsledek vlivu respirace na srdeční rytmus s aktivní účastí jader bloudivého nervu, útlum a excitace se přenáší na sinusový uzel přes příslušná nervová zakončení a tím je vyvoláno zkrácení kardiointervalů při vdechu a jejich prodloužení při výdechu. Podle Sayerse (1973), dýchání ovlivňuje délku kardiointervalů změnami interpleurálního tlaku a aktivitou baroreceptorů.

Nerespirační sinusová arytmie představuje fluktuace srdečního rytmu s periodami delšími než 7 až 8 sekund (frekvence pod 0,15 Hz). Pomalé (nerespirační) fluktuace srdečního rytmu korelují s obdobnými vlnami arteriálního a žilního tlaku. Rozlišují se pomalé vlny prvního, druhého a vyšších řádů. Krátké záznamy (v délce do 5 minut) umožňují identifikovat vlny s periodami kratšími než 1,5 – 2 minuty. U delších záznamů však pozorujeme fluktuace srdečního rytmu s periodami v délce minut, nebo až desítek minut, což hovoří o přítomnosti vzájemných vztahů mezi pomalými vlnami srdečního rytmu a fluktuacemi v obsahu katecholaminů a kortikosteroidů v krvi. Byl zaznamenán vztah mezi pomalými vlnami srdečního rytmu a aktivitou hypofyzárně-nadledvinového systému (Karpenko, 1977, Navakatikjan, Kryjanovská, 1979), (Baevsky et.al.2004).

IC je kalkulován z dat spektrální analýzy HRV, která se používá pro přesné kvantitativní stanovení periodických procesů srdečního rytmu. Fyziologický význam analýzy spočívá v možnosti stanovit aktivity různých úrovní řízení rytmu srdce. Názvy spektrálních komponent odrážejí frekvenční strukturu: vysokofrekvenční fluktuace (HF), nízkofrekvenční fluktuace (LF), fluktuace s velmi nízkou frekvencí (VLF) a fluktuace s ultranízkou frekvencí (ULF). $IC = (VLF+LF) / HF$. Z pomalých vln druhého řádu (VLF), charakterizujících sympatickou aktivitu; z pomalých vln prvního řádu (LF), nebo vazomotorických vln, charakterizujících stav regulačního systému vaskulárního tonusu a z respiračních, nebo vysokofrekvenčních vln (HF), charakterizujících vagovou modulaci srdečního rytmu.

Parametr index aktivity regulačních systémů (IRSA) (Baevsky R.M., 1979) komplexně hodnotí HRV a umožňuje: rozlišovat různé stupně napětí regulačních systémů, hodnotit adaptabilitu organismu.

I.M. Sechenov psal, že organismus bez vnějšího prostředí, podporujícího jeho existenci, nemůže existovat, a proto do vědecké definice pojmu stavu organismu by mělo být zahrnuto i životní prostředí, které ho ovlivňuje. Podle názoru I.P. Pavlova, živý organismus jako systém existuje v přírodním prostředí pouze prostřednictvím neustálé homeostázy tohoto systému s vnějším prostředím, tj. díky určitým reakcím živých systémů na podráždění vnějšího prostředí. Z biologického hlediska učení o zdraví lze definovat jako vědu o zákonech harmonické spoluexistence biologických, fyzikálně-chemických a informačně výměnných procesů jak v samém organismu, tak i s jeho okolím, projevující se v optimální práci orgánů a systému člověka při maximální přizpůsobivosti ke komplexu přírodních a průmyslových faktorů.

Lidský organismus, zažívající v dnešních podmínkách technického pokroku neustálé stresové vlivy (průmyslové, sociální, psychoemotivní atd.), bychom měli považovat za dynamický systém, který zajišťuje nepřetržité přizpůsobování k podmínkám životního prostředí cestou změny úrovně fungování jednotlivých systémů a jim odpovídajícího napětí mechanismů regulace. Adaptace k novým podmínkám probíhá na základě ztráty funkčních zdrojů organismu. Organismus neustále ztrácí své životní rezervy a neustále je doplňuje také během odpočinku a spánku. Ztráta a obnova funkčních rezerv organismu a jeho jednotlivých systémů, tj. neustále probíhající životní proces.

Práce adaptačních mechanismů potřebuje určité napětí regulačních systémů – to je hladina stresu, která je závislá na funkčních rezervách organismu. Čím jsou větší funkční rezervy, tím je menší napětí regulačních systémů, potřebné k udržení homeostázy. Adaptivní odpověď je do značné míry závislá na jednotlivci (věk, pohlaví, typ regulace) a podmínkách prostředí.

Koncept zdraví, vyvinutý v kosmické a preventivní medicíně, považuje přechod od zdraví k nemoci za proces postupného poklesu adaptačních schopností organismu a vývoje donosologických stavů, ke kterému dochází v důsledku poklesu funkčních rezerv jeho regulačních systémů. Donosologická diagnostika, kterou lze nazvat jedním z odvětví učení o zdraví, používá klasifikaci funkčního stavu organismu, obsahující čtyři body:

1. norma – je to třída funkční stavů s dostatečnou adaptivní schopností organismu.

Hodnocení funkčního stavu organismu není nemožné bez použití pojmu norma. Metodologický aspekt normy jí umožňuje definovat jako výraz funkčního optima (R.M.Baevsky, 1979). Biologické systémy jsou vždy charakterizovány nestabilitou, která se projevuje ve variabilitě jejich funkčních parametrů. Proto norma pro jakýkoliv parametr zahrnuje nejen středně statistickou hodnotu, ale i řadu odchylek od ní. Tyto odchylky jsou spojeny s původem biologických parametrů, a také s individuální variabilitou a specificitou. Individuální optimum organismu není vždy (nebo spíše, velmi zřídka) shodné se středně statistickými parametry. Individuální norma je vždy konkrétní a specifická. Je stanovena v souladu s podmínkami, v nichž se nachází člověk. Nicméně, soubor jednotlivých parametrů poskytuje pouze statický obraz současného stavu organismu, což lze při hodnocení zařadit do určité třídy stavů. Pojem normy zahrnuje schopnost organismu se adaptovat k určitým vlivům faktorů životního prostředí. Člověk se neustále přizpůsobuje ke změnám životního prostředí, spojeným s časovým obdobím, pracovním prostředím atd. Adekvátnost odezvy organismu na vliv různých faktorů – je také jednou z důležitých součástí normy.

2. donosologický stav – je to stav, při kterém jsou optimální adaptační schopnosti organismu

zajištěny vyšším napětím regulačních systémů než v normě. To vede ke zvýšeným nákladům funkčních rezerv organismu, zvýšení energo-informačního zajištění interakce fyziologických systémů organismu a udržování homeostázy. Charakteristickou vlastností donosologických stavů je přítomnost zvýšeného funkčního napětí mechanismů adaptace. Můžeme rozlišit tři stadia funkčního napětí: přiměřené, výrazné a prudce výrazné.

3. premorbidní stav - stav, který je charakterizován snížením funkčních schopností organismu a projevuje se ve dvou stádiích: 1) s převahou nespecifických změn při zachování homeostázy základních životně důležitých systémů organismu, včetně kardiovaskulárního systému; 2) s převahou specifických změn ze strany určitých orgánů a systémů, u kterých je homeostáza narušená. Díky kompenzačním mechanismům se nemoc může buď projevit, nebo je v počáteční fázi a má kompenzační charakter. Významnou vlastností této skupiny funkčních stavů je to, že se rozvíjejí a projevují se na pozadí přetížení regulačních mechanismů.

4. selhání adaptace – stav s prudkým poklesem funkčních kapacit organismu v důsledku

porušení mechanismů kompenzace. V tomto stavu, se zpravidla projevují různá onemocnění ve fázích subkompenzace, nebo dekompenzace.

Je třeba poznamenat, že pokles adaptačních schopností organismu, spojený se změnou fyziologických funkcí, a to zejména se změnami v myokardiálně-hemodynamické homeostáze, je charakterizován růstem krevního tlaku, snížením vnější práce srdce. Nicméně, během donosologických stavů sledované změny fyziologických parametrů, zpravidla, nepřekračují hranice takzvaných klinických norem, a proto obvykle zůstávají mimo dohled lékařů během dispenzárních a preventivních prohlídek (Baevsky et.al., 2009).

Změny vegetativní rovnováhy, ve formě aktivace sympatické komponenty, považujeme za nespecifickou komponentu reakce adaptace organismu, jako odpověď na stresovou reakci.

IRSA se vypočítává pomocí speciálního algoritmu, který zahrnuje statistické parametry, parametry histogramu a spektrální analýzy kardiointervalů, tj. všechny hlavní parametry HRV: celkový účinek regulace na základě hodnot tepové frekvence (HR), celkovou aktivitu regulačních mechanismů na základě hodnot směrodatné odchylky SD (nebo celkové energie spektra TP), vegetativní rovnováhu na základě komplexu: SI – stresový index, index napětí

regulačních systémů, který odráží centralizace řízení srdečního rytmu a základním způsobem charakterizuje aktivitu sympatické části autonomního nervového systému. SI našel také široké použití ve sportovní medicíně, ve fyziologii práce, kosmickém výzkumu a také v klinické praxi. Hodnota SI se normálně pohybuje v mezích od 50 do 150 jednotek, při emoční zátěži a fyzické práci se hodnota SI u zdravých lidí zvyšuje na 300 až 500 jednotek, u starších osob s redukovanými rezervami jsou tyto hodnoty pozorovány dokonce v klidu, a například při objevení stenokardií SI dosahuje hodnot 600-700 jednotek, u předinfarktových stavů dokonce 900-1100 jednotek; RMSSD – rozdílový parametr, odrážející aktivitu parasympatické části autonomního nervového systému a aktivity autonomní regulace, je to druhá odmocnina součtu čtverců rozdílů, vypočítá se z dynamické řady rozdílů hodnot po sobě jdoucích párů kardiointervalů a neobsahuje pomalé vlny srdečního rytmu, čím vyšší jsou jeho hodnoty, tím vyšší je aktivita parasympatické regulace; HF; IC, aktivitu vazomotorického centra na základě energie spektra pomalých vln prvního řádu (LF), aktivitu subkortikálního kardiovaskulárního nervového centra, nebo suprasegmentálních úrovní regulace na základě energie spektra pomalých vln druhého řádu (VLF). Hodnoty se vyjadřují ve stupnici od 1 do 10.

Na základě analýzy hodnot lze stanovit následující funkční stavy:

1. stav optimálního napětí regulačních systémů, nezbytný pro udržení aktivní rovnováhy organismu s vnějším prostředím (normální stav IRSA=1-2)
2. stav mírného napětí regulačních systémů, kdy pro adaptaci organismu je potřeba použít dodatečné funkční rezervy. Takový stav vzniká během adaptace na pracovní zatížení, při emočním stresu, vlivem nežádoucích ekologických faktorů (IRSA=3-4)
3. výrazné napětí regulačních systémů, které souvisí s aktivní mobilizací ochranných mechanismů, včetně zvýšení aktivity sympaticko-adrenálního a hypofyzárně-adrenálního systému (IRSA=5-6)
4. stav přetížení regulačních systémů, charakterizovaný nedostatečnými obrannými a adaptačními mechanismy, jejich neschopností dosáhnout adekvátní reakce organismu na vlivy faktorů vnějšího prostředí (IRSA=7-8)
5. stav vyčerpání (astenizace) regulačních systémů, nedostatečnost regulačních mechanismů, jsou přítomny charakteristické patologické příznaky. Specifické změny převládají nad nespecifickými (IRSA=9-10).

Na obrazce tyto stavy lze znázornit tzv. „žebříčkem stavu“, který byl vyvinutý pro oblast prenosologické diagnostiky (Baevsky, 1979, Baevsky, Berseneva, 1997).



Obr.č.1 klasifikace funkčních stavů organismu podle analýzy systému HRV, „dopravní semafor“ nebo „žebřík stavů“.

BAEVSKY R.M., BERSENEVA A.P.: Použití hardware-software komplexu KARDiVAR ke stanovení hladiny stresu a orientačnímu hodnocení adaptability organismu. Standardy měření a fyziologická interpretace. Moskva-Praha: 2004. obr.10 str. 26

Metoda KARDIVIZOR jako součást systému KARDiVAR hodnotí nízkofrekvenční fluktuaci (10-30 mkV) elektrokardiografického signálu existující při normě a patologii, které jsou přítomny v průběhu celého srdečního cyklu, od cyklu k cyklu, tj. „beat to beat“, je to disperzní analýza nízkofrekvenčních fluktuací intervalů komplexu PQRST. Termín disperze se definuje v kardiologii jako rozdíl mezi největší a nejmenší hodnotou různé velikosti. Pro sledování a měření takových náhodných fluktuací, je nutné naložit signály stejných kmitů EKG signálů, tj. synchronizovat začátek elektrického vzruchu několika po sobě následujících kmitů.

Rozdíl mezi metodou disperzního mapování a elektrokardiografickou metodou: teoretickým základem EKG je membránová teorie excitace myokardu. Podle této teorie je vznik elektrických potenciálů srdečního svalu spojen s pohybem iontů přes buněčnou membránu. Hlavní roli zde hraje kationty Na a K (B. E. Hoffman, 1976).

Vzhledem k tomu, že výkyvy amplitudy EKG signálu od cyklu k cyklu jsou velmi malé, pro jejich registraci se používá nový, elektrodynamický model vzniku povrchových potenciálů, který je odlišný od dipólového. V důsledku malé amplitudy a náhodného charakteru,

zákonitostí změn těchto fluktuací ve všeobecných metodách EKG analýzy, nebyly zkoumány (Katelnitskaya et.al., 2008).

Genese oscilací s nízkou amplitudou je poměrně známa. Procesy de- a repolarizace myokardu jsou zajištěny fungováním iontových kanálů v membránách kardiomyocytů. Změny pH, hladiny extracelulární iontů Ca⁺ a další faktory ovlivňují změny prahu akčního potenciálu. Reakce membránových kanálů na změny ve složení extracelulárního prostředí, mediátory nebo farmakologické prostředky jsou různé. Důsledkem přítomnosti tenkých a citlivých mechanismů fyziologických oscilací těchto procesů je, že i ve zdravém srdce periodické procesy de- a repolarizace myokardu při každé kontrakci mají nepatrné fluktuace amplitud, velikost kterých (disperze) může být změřena u každého snížení mít menší výkyvy v amplitudě, jehož hodnota (rozptyl) může být změřena. Pravděpodobně, že změny koronárního průtoku, rychlosti metabolismu, složení extracelulárního prostředí atd. v různých procesech vede ke zvýšení amplitudy těchto fluktuací a čím je lepší a stabilnější stav, tím méně tyto výkyvy.

Proto lze předpokládat, že základem identifikovaných rychlých a dynamických změn nízkoamplitudních disperzi EKG signálu v této metodice jsou poruchy iont transportní funkce (iontové homeostázy kardiomyocytů) a struktury buněčných membrán, výroby mitochondriální energie, což odráží krátká období ischemie a reperfuze, a výrazné změny v aktivitě enzymů a metabolismu (Ivanov et.al. 2007).

Ve zdravém srdci periodické procesy de- a repolarizace v myokardu při každém srdečním stahu vyvolává výkyvy s nízkou amplitudou, jejichž velikost se projevuje ve formě kmitů s nízkou amplitudou (disperze) v EKG signálu. Odchylky, jakýchkoliv elektrofyziologických charakteristik při různých patologických procesech, vedou ke změně amplitudy těchto oscilací. Z tohoto důvodů, charakteristiky těchto oscilací s nízkou amplitudou, mohou být použity jako účinné diagnostické markery se blížících strukturních změn (Ivanov et.al., 2008). Microalternace EKG signálu v mnoha klinických situacích jsou účinné prediktory, tj. predikátory skryté, ještě nijak se neprojevující patologické změny v srdečním svalu. Měření microalternací není určeno k diagnostice typu patologie, ale hlavně k prognóze patologických, nebo život ohrožujících stavů myokardu na preklinickém, nebo latentním období vývoje patologie.

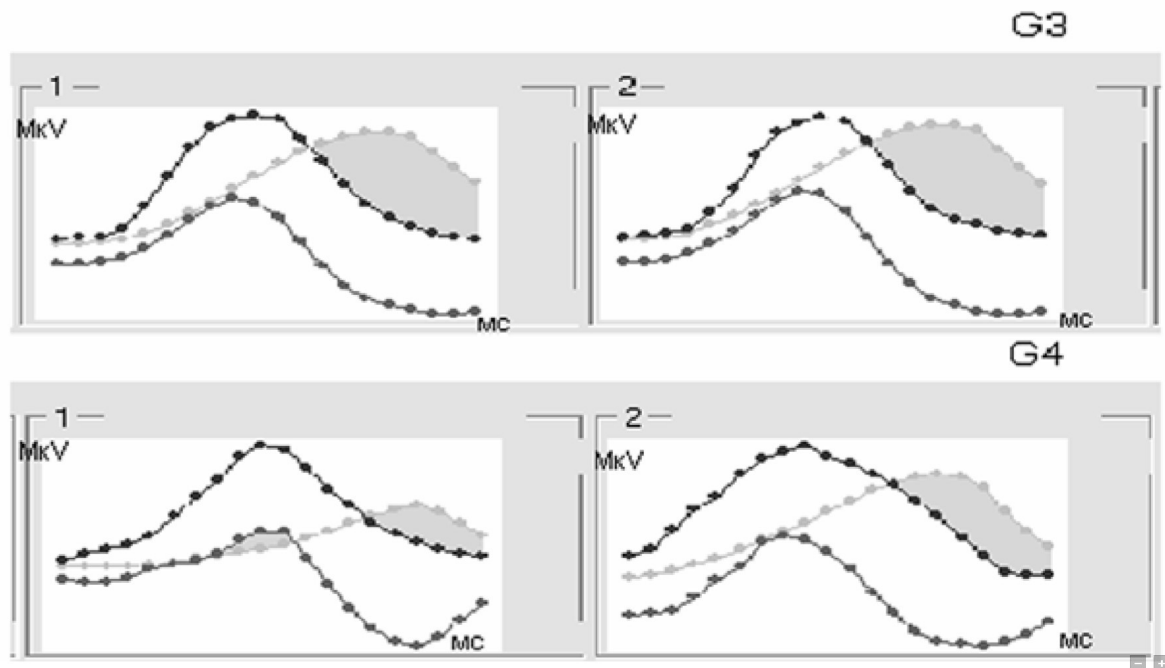
Technologie měření KARDIOVIZOR se liší od jiných metod analýzy microalternací EKG signálu tím, že kromě tradiční analýzy T-wave alternans (MTWA), se spolehlivě evidují elektrické microalternace vlny R, mikrovoltové R-wave alternans. Využití metody MTWA, určené pouze pro analýzu T-vlny, pro analýzu R-vln přímo není možné, protože na intervalu kmitu R se výrazně zvětšují ruchy a podíl signál / ruch se stává velmi malým.

Pro zvětšení parametru signál / ruch při měření R-wave alternans v KARDIOVIZORu, byla použita nepřímá metoda měření amplitudy microalternace, založená na "metodě disperzního mapování." Toto technické odlišení dalo možnost kontrolovat microalternaci obou vln R a T souběžně, což zvýšilo spolehlivost měření změn amplitudy fluktuací EKG signálu v rozmezí 5-30 mkV.

Disperzní vlastností v přístroji KARDIOVIZOR se vypočítává v 9 analyzovaných skupinách odchylek. Ve skupinách G1-G9 se analyzuje disperze, odrážející stupeň výraznosti a lokalizaci elektrofyziologických poruch v myokardu síní a komor ve fázi de- a repolarizace.

Pro různá onemocnění se používají následující kritéria změn fluktuací PQRST:

- hodnoty plochy disperze EKG signálu během depolarizace pravé ($DisP_{rv}$) a levé síně ($DisR_{lv}$), tedy (G1 a G2),
- hodnoty plochy disperze EKG signálu na konci depolarizace levé a pravé komory (QRS_{ENDRV}) a (QRS_{ENDLV}), tedy (G3 a G4),
- jejich repolarizace ($DisT_{RV}$) a ($DisT_{LV}$), tedy (G5 a G6),
- ukazatel symetrie depolarizace ve střední části QRS komplexu ($QRS_{MEAN-RV-LV}$) - G7,
- indikátor poruch intraventrikulárního vedení vzruchu – G8,
- indikátor symetrie depolarizace v počáteční části komplexu QRS ($QRS_{BEG-RV-NN}$) - G9.



Obr. 2 příklad disperzních funkcí (1), (2) ve skupinách parametrů G3, G4 u patologie. Po horizontální ose – 20 časových úseků „zprůměrněného“ QRS-komplexu. Oblasti východu mimo hranice normálních intervalů jsou zabarvené.

IVANOV G.G., SULA A.S.: Metoda disperzního mapování EKG v klinické praxi. Moskva, 2008. str. 10

Na obrázku č.2 se znázorňuje příklad dvou vypočítaných funkcí (1) a (2) pro dvě skupiny disperzních charakteristik G3 ($DQRS_{END-RV}$) a G4 ($DQRS_{END-LV}$), odpovídajících různým oblastem lokalizace v myokardu. Střední čára na grafech představuje vypočtenou disperzní funkci pacienta. Pokud odchylky od normálních hodnot nejsou, tak se disperzní křivka nachází mezi hranicemi normálních hodnot. V přítomnosti patologických změn příslušné části disperzních linií pacienta, vybočují za horní, nebo dolní hranici normálních hodnot. Stupeň odchylky změn se hodnotí velikostí plochy oblasti vybočení za hranice.

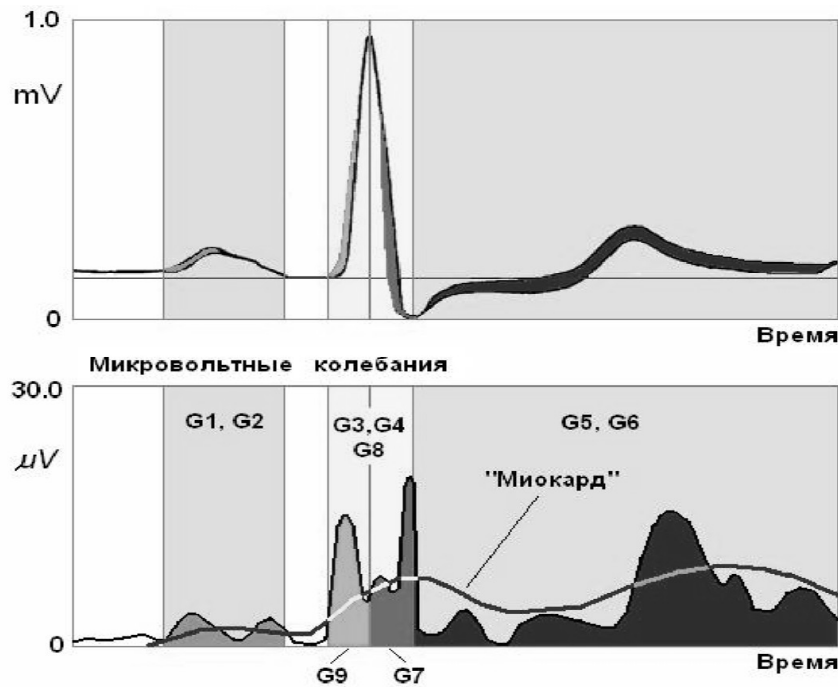
Velikost této plochy, tedy fakticky výraznost odchylek, se hodnotí integrálním indexem, který se jmenuje "myokard", nebo index elektrofyziologických změn v myokardu. Index "myokardu" (IM) se mění v rozmezí od 0% do 100% a představuje relativní parametr odchylky od normy. Když IM se rovná 0%, tak se stav charakterizuje úplnou nepřítomností jakýchkoliv významných odchylek, tj. umístěním všech ploch disperzních linek v mezích normy (obr.1). Čím je větší hodnota IM, tím jsou větší odchylky od normy.

Parametry G1-G9 jsou více dynamické ve srovnání s IM a jsou závislé na druhu lokalizace, charakteru poruch, nebo patologických změn myokardu a metabolických změn, které charakterizují synchronnost elektrického vzruchu myokardu.

Nejméně dynamický je IM, který představuje integrál všech registrovaných microalternací. Skupiny G3, G4, G5, G6, G7, G8 jsou více statické než G9. Jestli se součet G3 + G4 + G7 trvale zvyšuje, je to důležitým příznakem poruch koronárního průtoku krve a perfuzí myokardu. Součet hodnot G5 + G6 ($DisT_{RV}$, $DisT_{LV}$) také často doprovází nedostatečnou oxygenaci myokardu, ale zvýšené hodnoty mohou být způsobené také i jinými příčinami. Takovými jako je například aktivace simpatoadrenalového systému, změny bilance elektrolytů atd.

Skupina G9 je nejcitlivějším ukazatelem kompenzačních a patologických reakcí komorového myokardu v případě vzniku elektrofyziologických odchylek od normy. Čím je větší hodnota G9 ($QRS_{BEG-RV-LV}$), tím je větší asymetrie vzruchu komor na počátku depolarizace. V případě, že tento parametr v několika následujících vyšetřeních má stabilně zvětšené hodnoty, jde o příznak stabilních poruch procesu depolarizace myokardu. Tato situace může být pozorována jak při hypertrofie, tak i při ischemii myokardu levé komory. I když na echokardiografii nejsou přítomné žádné příznaky hypertrofie levé komory, stabilně zvýšený G9 je často prvním EKG příznakem jejího projevu. Kromě toho, parametr G9 znázorňuje dynamiku kompenzačních reakcí, například během zátěžového testu, tj. umožňuje sledovat proces obnovení metabolismu a perfuzi srdečního svalu po námaze. Z pohledu standardní elektrokardiografie, parametr G9 – odpovídá začátku QRS komplexu a odráží parametry mikroamplitudných fluktuací a rychlostních charakteristik počáteční aktivace.

Vztahy mezi skupinami G1-G9 a intervaly PQRST komplexu, obsahujících původní mikroalternaci, je znázorněno na obrázku č.3.



Obr.3 Výchozí EKG a jí odpovídající intervaly výpočtu amplitud mikro alternací EKG signálu, ve skupinách G1-G9.

IVANOV G.G., SULA A.S.: Metoda disperzního mapování EKG v klinické praxi. Moskva, 2008. str.12

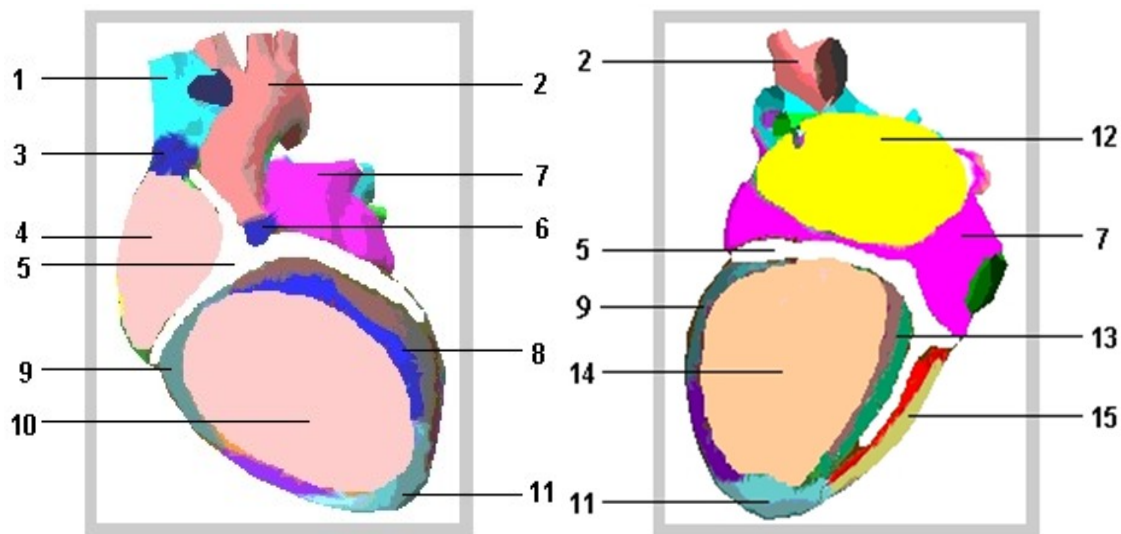
V případech, kdy nejsou přítomny značné odchylky od normy registrovaných průměrných hodnot amplitud microalternací EKG signálu, integrální index "myokardu" IM je menší než 15 % a gradace G1-G9 se blíží k nule. V případě, že IM má hraniční hodnoty (15 až 17%), a gradace G1-G9 mají malé výkyvy, to ukazuje na možnou přítomnost přechodného procesu, který může být buď začátkem patologických změn, anebo i důsledkem přechodných metabolických stavů. A zvýšené hodnoty IM a parametrů G1-G9 svědčí o značných elektrofyziologických abnormalitách. Přičemž struktura změn G1-G9 umožňuje nabízet klinické hypotézy interpretace zjištěných změn pro následné provádění kompletního diagnostického vyšetření (Ivanov et.al., 2008).

G9 – nejvíce citlivý indikátor kompenzačních a patologických změn myokardu komor, při vzniku elektrofyziologických odchylek od normy (čím větší je hodnota, tím větší je asymetrie vzniku vzruchu komor na počátku depolarizace).

Hodnoty IM jsou 0-100%, IM=0 – úplná nepřítomnost značných změn, IM <15% nejsou značné odchylky frekvenci mikroalternací EKG-signálu od normy, 15-21% jsou hraniční hodnoty. Kromě číselného vyjádření hodnoty plochy oblasti změn disperzních odchylek

parametrem IM, existuje jiná varianta znázornění mapy disperzních vlastností pomocí přístroje KARDIOVIZOR, kdy se promítá na povrch počítačového trojrozměrného anatomického modelu srdce, takzvaný "portrét srdce" nebo kvaziepickard. Obrázek srdce je tvořen dvěma způsoby: ze strany pravé předsíně a pravé komory (na obrázcích vlevo) a ze strany levé předsíně a levé komory (na obrázcích vpravo). Tyto dva druhy neodpovídají anatomické poloze srdce v hrudníku. Kvaziepickard v oblasti komor odráží integrální obraz disperzních změn, vypočítaný jak pro depolarizaci, tak i pro repolarizaci myokardu. Disperzní změny na kvaziepickardu v oblasti předsíní, odpovídající pouze fázi depolarizace, jsou barevně znázorněny od zelené do červené jako zóny patologických a normálních disperzí EKG signálu (obr. 4).

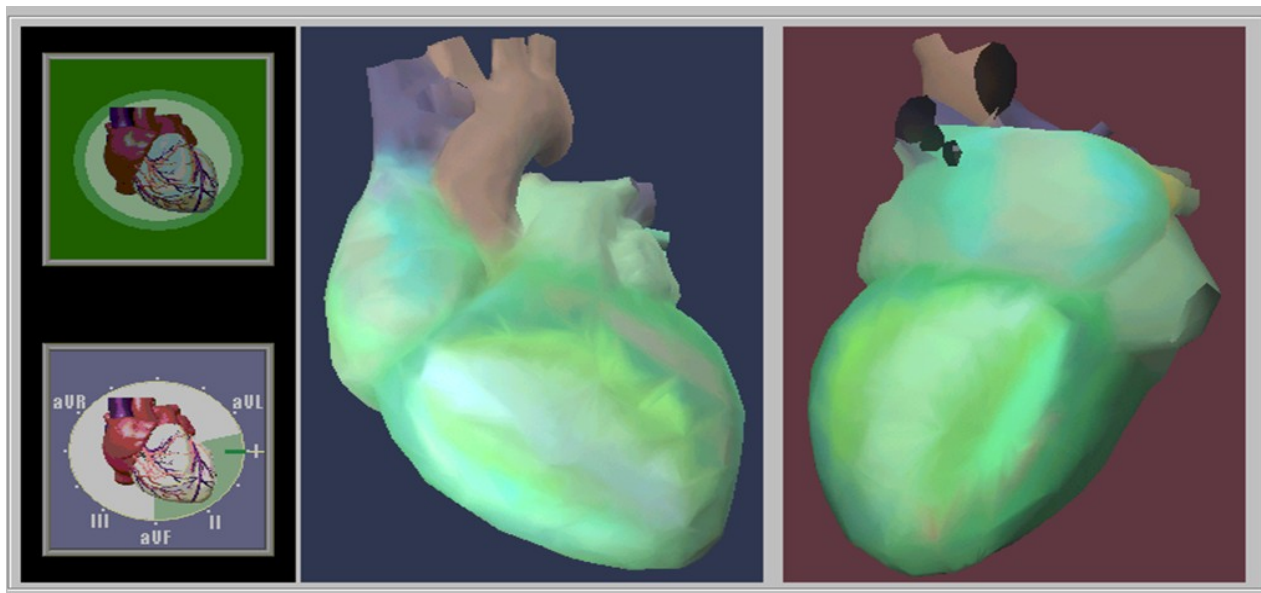
Barva kvaziepickardu se mění jak při odchylkách amplitudy disperzních vlastností, tak i při zpoždění, nebo předčasných disperzních vlastnostech, korelujících s hodnotami intervalů P-Q, Q-T, QRS. Zelená barva označuje oblast normální distribuce disperzních odchylek (Katelnitskaya et.al., 2008).



Obr.4 vizuální struktura pravých a levých oddílů portrétu srdce:

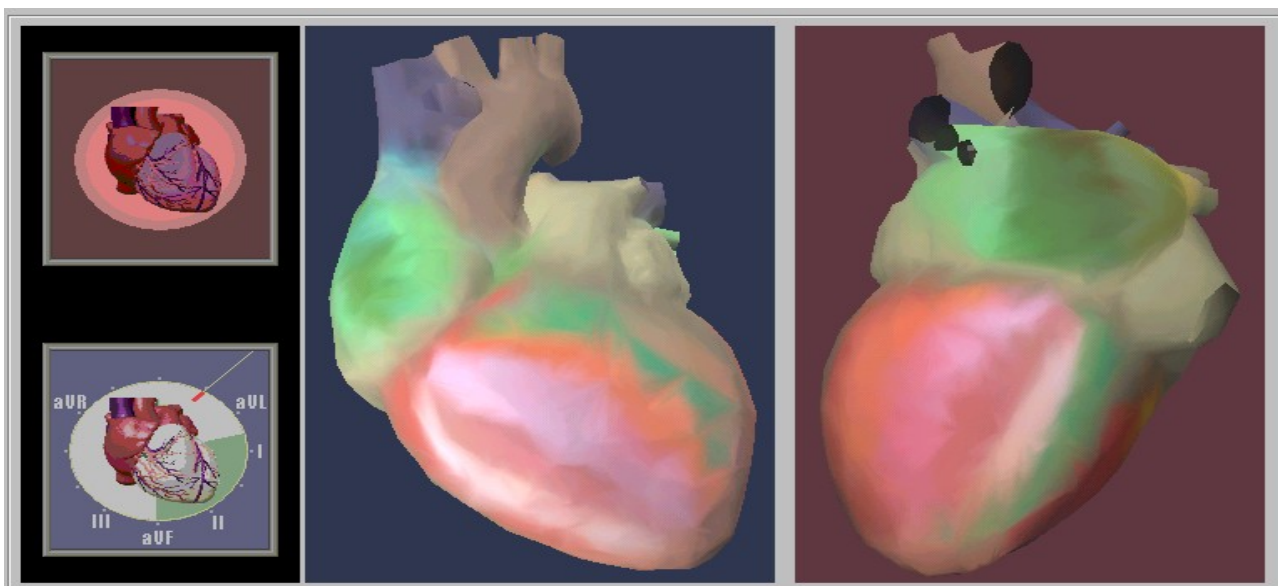
1- horní dutá žíla, 2-aorta, 3-integrální ukazatel rytmu, 4-indikátor stavu myokardu pravé předsíně, 5-indikátor anomálie intervalu PQ, 6- indikátor stability AV-provedení, 7-integrální indikátor stavu dvou předsíní (společné vlastnosti, spočívající ve společném zdroje excitace), 8-indikátor konečné fáze depolarizace pravé komory (projekce v oblasti interventrikulárního septa), 9- indikátor délky repolarizace komor (QT), 10-indikátor stavu myokardu pravé komory, 11-indikátor délky depolarizace komor (QRS), 12-indikátor stavu myokardu levé předsíně, 13-indikátor konečné fáze depolarizace levé komory, 14- indikátor stavu myokardu levé komory, 15-indikátor konečné fáze depolarizace pravé komory (projekce na zadní stěnu).

KATELNITSKAYA L.I., GLOVA S.E., HAISHEVA L.A., BRAZHENSKY V.N.:
Neinvazivní metody screeningu chronických nepřenosných chorob: manuál pro lékaře. (v
ruštině) - Rostov na Donu: GOU VPO RostGMU Medical University, 2008. - 51 P:21 obr 5,6



Obr.5 Kviziepikard srdce bez patologie

KATELNITSKAYA L.I., GLOVA S.E., HAISHEVA L.A., BRAZHENSKY V.N.:
Neinvazivní metody screeningu chronických nepřenosných chorob: manuál pro lékaře. (v
ruštině) - Rostov na Donu: GOU VPO RostGMU Medical University, 2008. - 51 P:22, obr 7



Obr.6 Kviziepikard při chronické ischemické chorobě srdeční

KATELNITSKAYA L.I., GLOVA S.E., HAISHEVA L.A., BRAZHENSKY V.N.:
Neinvazivní metody screeningu chronických nepřenosných chorob: manuál pro lékaře. (v
ruštině) - Rostov na Donu: GOU VPO RostGMU Medical University, 2008. - 51 P:22, obr 8

Analýza dat byla prováděna pomocí následujících statistických metod: test normality Shapiro-Wilk, Wilcoxonův neparametrický test pro 2 závislé výběry, Kruskal-Wallisův neparametrický test pro 3 nezávislé výběry, test závislosti χ^2 chí-kvadrát.

Test normality Shapiro-Wilk byl publikován v roce 1965 Samuelem Sanfordem Shapiro a Martinem Wilkem (Shapiro et.al.,1965). Nejčastěji využívaným testem v případě malého až středního rozsahu dat ($n \leq 2000$) k posouzení normality dat. Na testovou statistiku W lze pohlížet jako na korelaci mezi pozorovanými hodnotami a jejich normálními skóry. Testová statistika dosahuje hodnoty 1 v případě, že data vykazují perfektní shodu s normálním rozdělením. Je-li W statisticky významně nižší než 1, zamítáme nulovou hypotézu o shodě s normálním rozdělením. Wilcoxonův test představuje neparametrickou variantu párového t -testu. Testujeme předpoklad shody dvou mediánů. Test není vázán na předpoklad normality výběrů. Předpokladem je pouze spojitost distribučních funkcí. Podstata Wilcoxonova testu spočívá ve vytvoření párových diferencí d_i . Nulové difference, tj. $d_i = 0$ dále v testu neuvažujeme. Nenulové difference uspořádáme od nejmenší absolutní hodnoty po největší absolutní hodnotu a takto seřazeným diferencím přiřadíme pořadí. Získaná pořadová čísla rozdělíme do dvou skupin dle znamének diferencí. Součet poradovaných čísel ve skupině kladných rozdílů označíme R^+ . Analogicky R^- označujeme součet pořadových čísel ve skupině záporných rozdílů. Testovou statistikou je hodnota R^+ . Překročí-li testová statistika kritickou hodnotu (pro malé rozsahy je tabelovaná) zamítáme nulovou hypotézu o shodě středních hodnot.

Kruskal-Wallisův neparametrický test je testem, který je zobecněním dvouvýběrového Wilcoxonova testu. Je používán na data, která se velmi liší od dat typu normálního. To je velmi citlivý test na případná posunutí v argumentech jednotlivých distribučních funkcí. Jestliže dojde k zamítnutí hypotézy H_0 , snažíme se dále rozhodnout, které dvojice se ve sdruženém výběru od sebe významně liší.

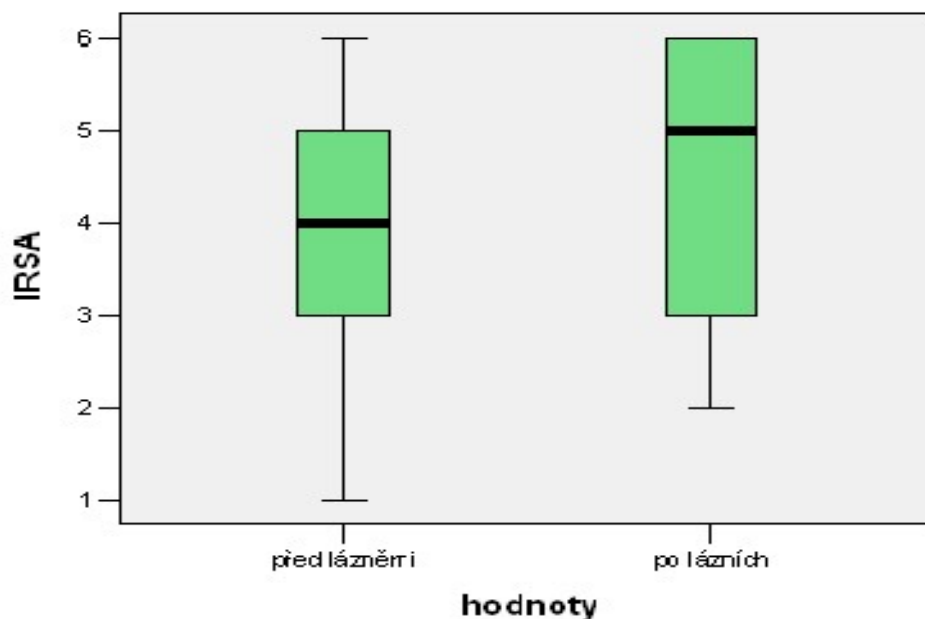
Test závislosti χ^2 chí-kvadrát je statistická neparametrická metoda, která se používá k zjištění, zda mezi dvěma znaky existuje prokazatelný výrazný vztah. Znaky mohou být: kvalitativní (kategorální), diskrétní kvantitativní, spojitě kvantitativní, ale s hodnotami sloučenými do skupin. Základní myšlenka chí-kvadrát testu spočívá v porovnání a očekávaných četností. Pozorované četnosti zjistíme z kontingentní tabulky. Očekávané četnosti je nutné vypočítat. Při výpočtu vycházíme z předpokladu, že platí nulová hypotéza. Tedy provádíme-li test

homogenity, předpokládáme, že rozložení hodnot sledované kategoriální veličiny je ve všech populacích shodné. Pokud provádíme test nezávislosti, nulová hypotéza předpokládá, že mezi dvěma kvalitativními veličinami není žádná závislost. V případě testu dobré shody předpokládáme, že sledovaná veličina má rozložení daného typu. Velikost rozdílu mezi pozorovanými a očekávanými četnostmi posuzujeme pomocí testové statistiky χ^2 . Na základě pravděpodobnostního rozložení chí-kvadrát se vypočítá pravděpodobnost výskytu takovéto nebo ještě extrémnější hodnoty. Tato pravděpodobnost se nazývá dosažená hladina významnosti statistického testu (p-hodnota). Pokud je menší než 0,05, nulovou hypotézu zamítáme. Znamená to, že pravděpodobnost, že by pozorované rozdíly i závislosti vznikly pouze náhodou, je menší než 5 %.

Výsledky

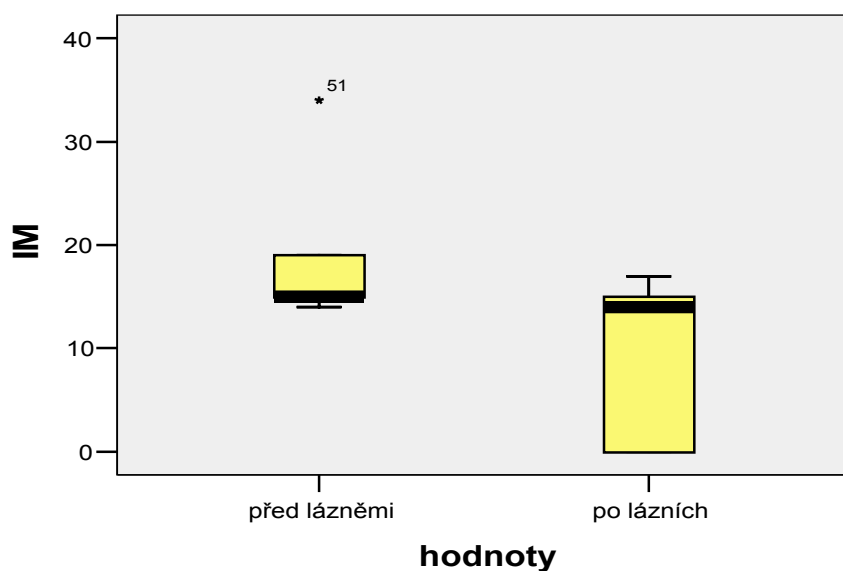
Ze sledovaných parametrů použitých metod došlo ke statistické významné změně jen 4 parametrů: HRV, IC, IM a IRSA.

U kontrolní skupiny (49 pacientů průměrného věku $60,4 \pm 7,4$ let bez diabetu a jiných poruch metabolismu glukózy), po lázeňském pobytu došlo z 15 sledovaných parametrů, ke změně pouze jednoho, a to parametru IRSA. Statisticky významně vyšší hodnoty na hladině významnosti 0,01 byly po pobytu ($4,4 \pm 1,3$ vs. $3,8 \pm 1,4$; $p=0,006$) (Obr.7)

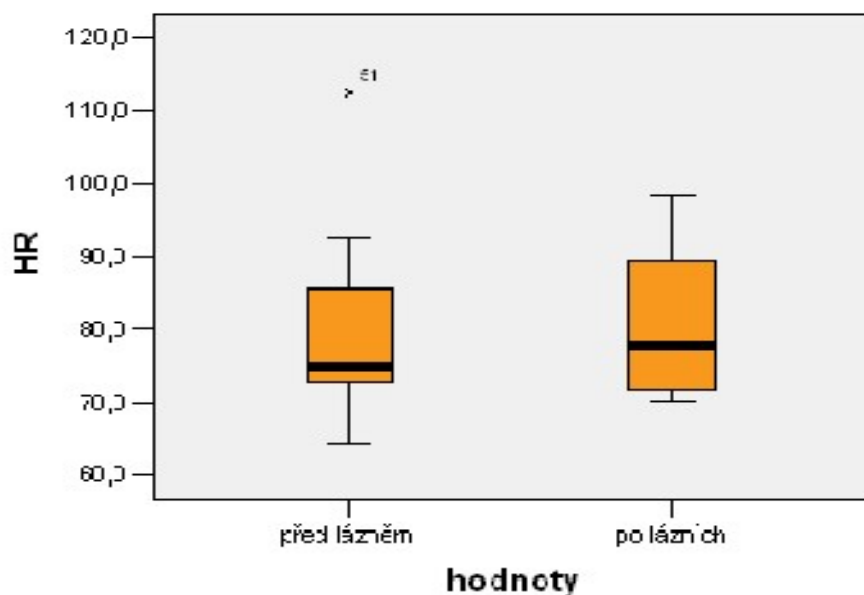


Obr.7 změny parametru IRSA kontrolní skupiny před a po lázeňské léčbě.

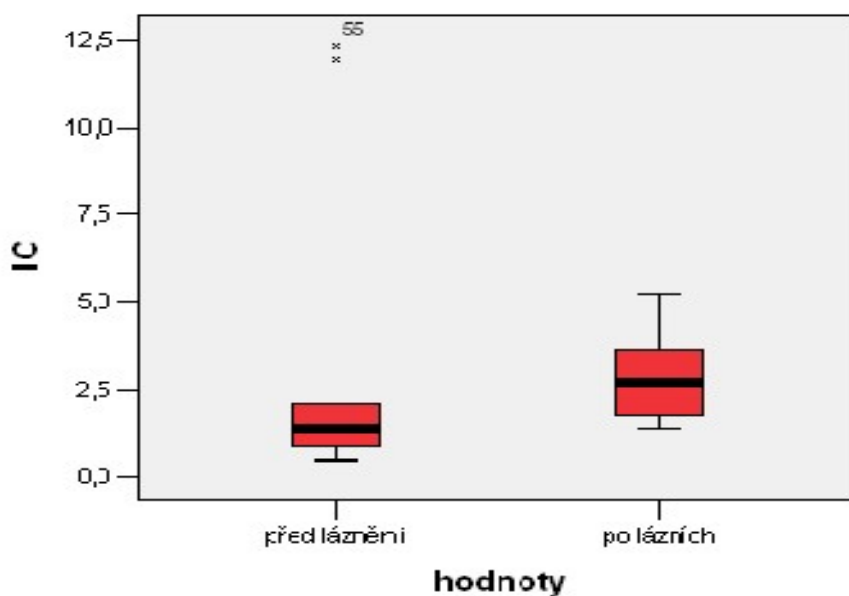
U kompenzovaných diabetiků (9 pacientů z 47 pacientů s DM, s maximální hladinou glykémie 6.5mmol/l, hladinou glykovaného hemoglobinu do 42.0 % a průměrným věkem $62,7 \pm 9,2$ let) po lázeňském pobytu došlo z 15 sledovaných parametrů ke statisticky významné změně, na zvolené hladině významnosti 0,05, u 3 parametrů: zvýšená tepová frekvence ($80,9 \pm 11,0$ vs. $74,6 \pm 9,6$; $p=0,028$), zvýšený index centralizace IC ($2,9 \pm 1,4$ vs. $1,3 \pm 0,6$; $p=0,027$) a snížený index myokardu IM ($9,9 \pm 7,4$ vs. $18,0 \pm 6,3$; $p=0,041$). IM, HR, IC (Obr.8, 9, 10).



Obr.8 Změny hodnot IM u kompenzovaných pacientů s DM před a po lázeňské léčbě

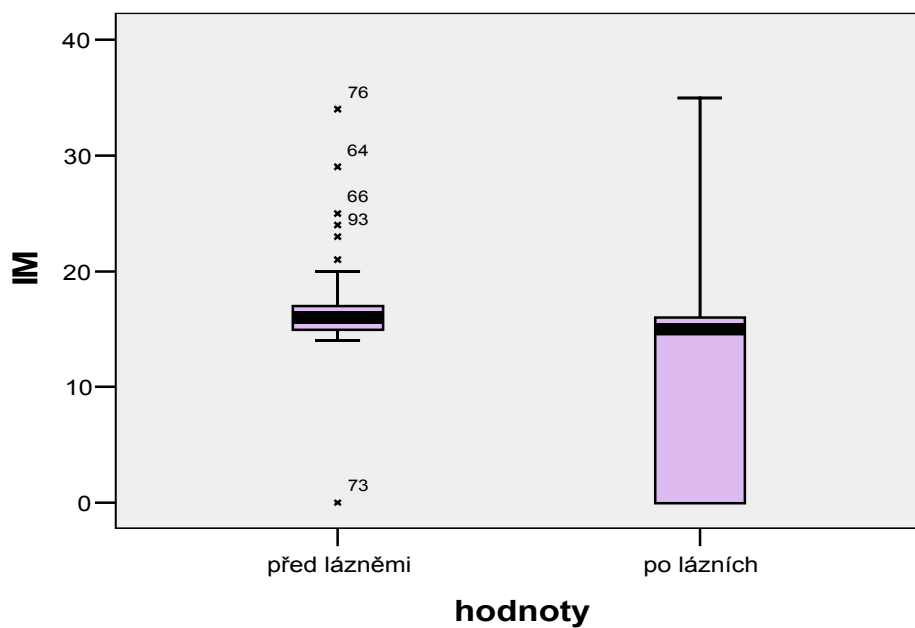


Obr.9 Změny parametrů HR u kompenzovaných pacientů s DM před a po lázeňské léčbě

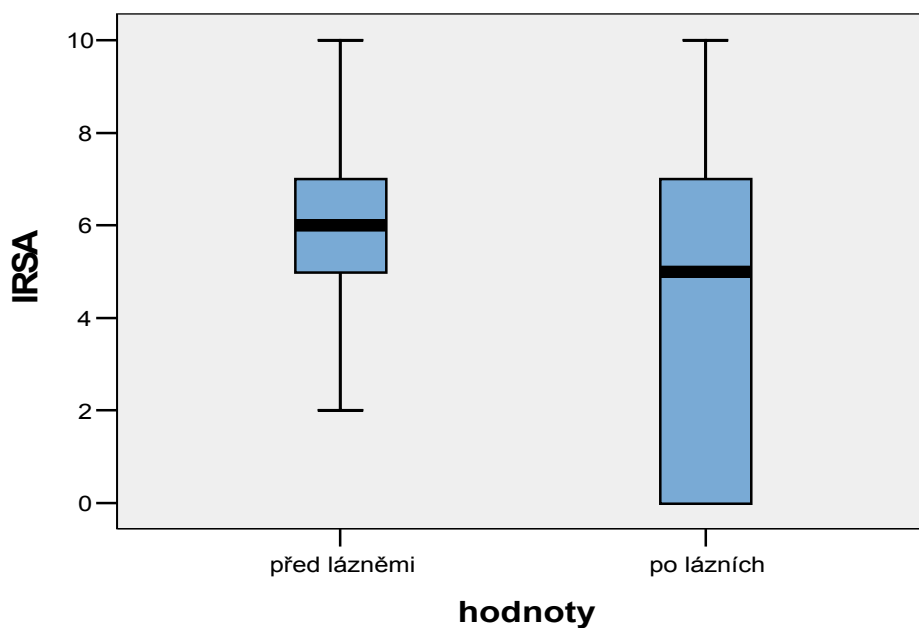


Obr.10 Změny parametrů IC u kompenzovaných pacientů s DM před a po lázeňské léčbě

U nekompenzovaných diabetiků (38 pacientů z 47 pacientů s DM, s hladinou glykémie 6,5-13,7mmol/l, vyššími hodnotami glykovaného hemoglobinu, průměrným věkem $62,7 \pm 8,0$ let) po lázeňském pobytu došlo rovněž ke snížení IM ($10,9 \pm 8,6$ vs. $16,9 \pm 5,2$; $p=0,001$) a dále ke snížení indexu aktivity regulačních systémů IRSA ($4,1 \pm 3,5$ vs. $6,3 \pm 1,9$; $p=0,001$) (Obr 11, 12).



Obr.11 Změny parametrů IM u nekompenzovaných pacientů s DM před a po lázeňské léčbě



Obr.12 Změny parametrů IRSA u nekompenzovaných pacientů s DM před a po lázeňské léčbě

Diskuse

U kontrolní skupiny po lázeňském pobytu došlo pouze ke statisticky významnému mírnému zvýšení hodnoty IRSA o jeden stupeň ($4,4 \pm 1,3$ vs. $3,8 \pm 1,4$) – což odpovídá tzv.

donosologickému stavu. Jak se zmiňovalo výše, to je stav, při kterém jsou optimální adaptační schopnosti organismu zajištěny vyšším napětím regulačních systémů než v normě. To vede ke zvýšeným nákladům funkčních rezerv organismu, zvýšení energo-informačního zajištění interakce fyziologických systémů organismu a udržování homeostázy. Na základě hodnot IRSA pozorujeme u kontrolní skupiny funkční stav s mírným napětím regulačních systémů, což vzniká během adaptace na pracovní zatížení, a v našem případě je to adaptace na pracovní zatížení při lázeňské léčbě.

Stav organismu (zdraví, nebo nemoc) - výsledek vztahu s vnějším prostředím, tj. výsledek adaptace, nebo disadaptace organismu k podmínkám okolního prostředí. Přechod od zdraví k nemoci, lze považovat za proces postupného poklesu schopnosti člověka se přizpůsobovat ke změnám v sociálním a pracovním prostředí, k okolním podmínkám.

V této souvislosti je nutno se obrátit k teorii obecného adaptačního syndromu (H. Selye, 1961), podle které reakce organismu na jakoukoli vliv obsahuje dvě základní komponenty – specifickou a nespecifickou. Počáteční fáze reakce se vždy vyvíjí s převahou nespecifické komponenty. Tady dominantním mechanismem je mechanismus mobilizace funkčních rezerv, což zajišťuje uvolnění dodatečné energie a kompenzace energetických nákladů organismu během adaptivní reakce. Energetická část adaptační reakce podle F.Z.Meersona [1983] je základní a realizuje se na buněčné úrovni ve formě aktivace genetického aparátu buňky, což má za následek zvýšení výkonnosti systému a následně vede ke zvýšení intenzity fungování struktur.

Dosažení určité úrovně fungování organismu, nebo jeho konkrétních struktur je zajištěno prostřednictvím činností mechanismů regulace a mechanismů řízení. Mobilizace rezerv probíhá v důsledku změny úrovně aktivity regulačních systémů, zejména je to spojené se zvyšováním tonusu sympatické části autonomního nervového systému. V případech, kdy organismus stále trpí nedostatkem funkčních rezerv pro dosažení stavu rovnováhy s vnějším prostředím, vzniká stav funkčního napětí, který je charakterizován posunem vegetativní rovnováhy směrem k převaze adrenergických mechanismů a souvisejícími změny hormonálního stavu.

Ve stavu funkčního napětí všechny základní funkce organismu nepřekračují rámeček normy. Pouze jsou zvýšené náklady funkčních rezerv na udržení normální úrovně fungování systémů a orgánů. Právě tyto stavy, při kterých nespecifická složka obecného adaptačního syndromu se projevují ve formě napětí regulačních systémů různého stupně, dostaly název

donosologické stavy (Baevsky, Kaznacheev, 1978). Na druhé straně výrazné zvýšení stupně napětí, vedoucí ke snížení funkčních rezerv, dělá biologický systém nestabilním, citlivým na různé vlivy a vyžaduje dodatečnou mobilizaci rezerv. Tento stav, spojený s přetížením regulačních mechanismů, byl nazván stavem neuspokojivé adaptace. V tomto stavu se nejvíce důležitými stávají specifické změny ze strany jednotlivých orgánů a systémů. Z tohoto důvodu, je docela možné hovořit o vývoji prvních projevů premorbidních stavů, při kterých změny již ukazují na druh pravděpodobné patologie. Tedy nejde řeč o akutních virových infekcích, které mohou vést k rozvoji onemocnění ve velmi krátkém časovém úseku, který odpovídá inkubační periodě vývoje viru, ale o nemocích, které organismus získává v průběhu života pod vlivem faktorů životního prostředí a (nebo) nesprávného životního stylu. To je většina poruch ze strany kardiovaskulárního, respiračního, trávicího, vylučovacího systému.

Na základě úrovně napětí regulačních mechanismů je možné posoudit funkční rezervy kardiovaskulárního systému a možnosti adaptability organismu. Stupeň napětí regulačních systémů představuje integrovanou reakci organismu na celý komplex ovlivňujících faktorů, bez ohledu na to, s čím souvisí. Při působení celého komplexu faktorů extrémního charakteru vzniká obecný adaptační syndrom, který představuje univerzální odpověď organismu na stresovou zátěž jakékoli povahy a projevuje se mobilizací funkčních rezerv organismu. Zdravý organismus reaguje na stresové vlivy obvyklým, normálním (pracovním) napětím regulačních systémů. Napětí regulačních systémů může být vysoké, dokonce i v podmínkách klidu, pokud daná osoba nemá dostatečné funkční rezervy. To je vyjádřeno zejména vysokou stabilitou srdečního rytmu, která je charakteristická pro zvýšený tonus sympatiku. Tato část regulačního mechanismu, zodpovídající za pohotovostní mobilizaci energetických a metabolických zdrojů při jakémkoli typu stresu, se aktivuje přes nervové a humorální kanály. Jde o součást hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy, která zajišťuje reakci organismu na stresové vlivy. Důležitá role patří centrálnímu nervovému systému, který koordinuje a řídí všechny procesy v organismu.

Posuzovat míru napětí regulačních systémů můžeme pomocí mnoha metod: zkoumáním obsahu v krve hormonů adrenalinu a noradrenalinu, změnou průměru zornice, intenzitou pocení atd. Ale nejvíce jednoduchá a dostupná metoda, a hlavně umožňující kontinuální dynamickou kontrolu, je matematická analýza tepové frekvence HRV. Jak je známo, změny HRV jsou univerzální operativní reakcí celého organismu na jakýkoliv vliv faktorů vnějšího prostředí (Baevsky et.al., 2009). Poznatky kosmické medicíny a fyziologické a klinické studie variability RR-intervalů ukázaly jejich závislost nejen na vegetativní rovnováze, ale také na

stavu různých úrovní regulace kardiovaskulárního systému a na celkových tělesných fyziologických funkcích. V současnosti jsou zformulované závěry o výrazně komplexním charakteru změn délky RR-intervalů, o jejich ovlivnění hormonální regulací, energetickými a metabolickými mechanismy, denní periodicitou funkcí, psychoemočními faktory atd. Přístupy k analýze HRV spočívají na prvním místě na principech vícerozměrné, víceúrovňové regulace srdečního rytmu. Analýza HRV je metoda hodnocení stavu mechanismů regulace fyziologických funkcí organismu, zejména celkové aktivity regulačních složek, neurohumorální regulace srdce a vztahu mezi sympatickou a parasympatickou složkou autonomního nervového systému (Baevsky a dal. 2004).

Fyziologické mechanismy změny HF a HRV závisí na respirační sinusové arytmii (RSA). Uplatňují se zde decelerační mechanismy vagu při výdechu s akceleračními vlivy sympatiku při inspiriu. RSA se u zdravých osob snižuje s věkem, snížení RSA s HRV změnami je diagnosticky validním ukazatelem rizika ICHS a vypovídá o nepříznivé prognóze kardiaka (Jandova, 2009).

Srdce je poměrně citlivý indikátor všech událostí probíhajících v organismu. Srdeční rytmus, ale také míra jeho změn ovlivněná sympatickou a parasympatickou částí autonomního nervového systému, velmi citlivě reaguje na jakýkoli stresový vliv. Nejjednodušší a nejdostupnější metodou umožňující nepřetržitou dynamickou kontrolu je HRV. Změny srdečního rytmu jsou univerzální reakcí organismu na jakýkoli vliv faktorů vnějšího prostředí. Tradičně používaná hodnota průměrné srdeční frekvence odráží pouze konečný účinek řady regulačních vlivů na kardiovaskulární aparát a charakterizuje některé znaky už složeného homeostatického řetězce. Jedním z výrazných úkolů tohoto mechanismu je zajištění rovnováhy mezi sympatickou a parasympatickou částí autonomního nervového systému (vegetativní homeostáza). Srdeční rytmus také navíc odráží vliv vyšších úrovní regulace. Proto jsou reakce sinusového uzlu považovány za citlivý indikátor adaptivních reakcí organismu během přizpůsobování na podmínky vnějšího prostředí (Baevsky a dal. 2004).

Respirační vlny HF zpravidla tvoří 15–25 % celkové energie spektra. Snížení tohoto podílu už na 8-10 % poukazuje na porušení vegetativní rovnováhy na stranu sympatiku. Jestliže hodnota HF klesne pod 2-3 %, je možné hovořit o pronikavé převaze sympatické aktivity. Naproti tomu zvýšení podílu respiračních vln ve spektru R-R intervalů svědčí o zvýšení parasympatického tonu.

Pomalé vlny prvního řádu, nebo vazomotorické vlny LF charakterizují především stav regulačního systému vaskulárního tonu. Za normálních okolností senzitivní receptory sinokarotického uzlu zóny detekují změny hodnot krevního tlaku a aferentní nervové impulzy postupují do vazomotorického centra v prodloužené míše. Zde dochází k aferentní syntéze a poté eferentní cestou je řízen cévní systém. Tento proces kontroly vaskulárního tonu se zpětnou vazbou na vlákna hladkých svalů cév je vazomotorickým centrem prováděn neustále. Čas nezbytný k tomu, aby příslušné vazomotorické centrum získalo, zpracovalo a převedlo informaci, kolísá od 7 do 20 sekund, průměrně činí 10 sekund. U srdečního rytmu je proto možné nalézt vlny s frekvencí blízkou 0,1 Hz, které byly nazvány vazomotorické vlny. Energie pomalých vln prvního řádu určuje aktivitu vazomotorického centra. Aktivita vazomotorického centra se snižuje s věkem a u starších osob není tento účinek prakticky přítomen. Namísto pomalých vln prvního řádu (LF) se zvyšuje energie pomalých vln druhého řádu (VLF). To znamená, že proces regulace kontroly krevního tlaku probíhá s podílem nespécifických mechanismů aktivací sympatické složky autonomního nervového systému. Při podstatném nárůstu energie vazomotorických vln je zjištěno zvýšení aktivity podkorového vazomotorického centra, což může být způsobeno jak probíhajícími reakcemi, například psychemočního charakteru, tak i sklonem k hypertenzi, nebo zvýšenou citlivostí vaskulárního centra na různé stresové faktory (vaskulární dystonie).

Pomalé vlny druhého řádu, nebo vlny spektra s velmi nízkou frekvencí VLF, charakterizují podle názoru mnoha autorů (Pagani M., 1989, 1994, Maliani, 1991) sympatickou aktivitu. Jedná se však o poněkud zjednodušenou interpretaci tohoto parametru. Údaje N.B. Chaspekova 1996 spolehlivě prokazují, že VLF odráží cerebrální ergotropní vlivy na nižší řídicí úrovni a umožňuje posoudit funkční stav mozku při psychogenních a organických patologických stavech mozku. Podle údajů A.N.Fleischmana je VLF velmi dobrým indikátorem řízení metabolických procesů (1996). VLF tak charakterizuje vliv nejvyšších autonomních center na kardiovaskulární subkortikální centrum a lze je použít jako spolehlivý marker stupně propojení mezi autonomními regulačními úrovněmi kardiovaskulární regulace a suprasegmentální úrovní, včetně úrovně hypotalamicko-hypofyzární a korové. Za normálních okolností činí energie VLF 15-30 % celkové energie spektra. Při zvýšení sympatické aktivity způsobené vlivy vyšších vegetativních center může hodnota tohoto parametru dosáhnout až 60-70 % (Baevisky et.al.2004).

Fyziologické mechanismy změny HF a HRV závisí na respirační sinusové arytmií (RSA). Uplatňují se zde decelerační mechanismy vagu při výdechu s akceleračními vlivy sympatiku

při inspiriu. RSA se u zdravých osob snižuje s věkem, snížení RSA s HRV změnami je diagnosticky validním ukazatelem rizika ICHS a vypovídá o nepříznivé prognóze kardiaka (Jandová, 2009). Srdeční rytmus v užším slova smyslu nelze charakterizovat jako stacionární, kauzální proces s ergodickými vlastnostmi, tj. opakovatelností jeho statistických charakteristik u každé arbitrární části. HRV poskytuje komplexní obraz rozmanitých řídicích vlivů na kardiovaskulární systém a interferencemi periodických komponent různé frekvence a amplitudy a nelineárním charakterem vzájemných vztahů různých úrovní řízení. Při použití krátkých záznamů (do 5 minut) uměle omezujeme počet vyšetřovaných regulačních mechanismů, zužujeme rozsah zkoumaných řídicích vlivů na srdeční rytmus. Sympatická a parasympatická nervová vlákna kromě ino- a chronotropného účinků na myokard zajišťují regulaci cévního tónu, proto můžeme říci, že myokardiálně-hemodynamická homeostáza je těsně spojena s autonomní regulace, interakce sympatického a parasympatického systémů, tj. s vegetativní homeostázou. V každém okamžiku svého života organismus je pod stálým vlivem faktorů, vychylovacích rovnováhu v jednom nebo jiném směru. Zároveň začínají fungovat regulační mechanismy, které předcházejí, nebo kompenzují již vzniklé změny nebo možné poruchy (Baevsky et.al., 2009).

U kompenzovaných diabetiků došlo ke změně tří parametrů: IM, HR a IC. Snížení IM ($10,9 \pm 8,6$ vs. $16,9 \pm 5,2$) ukazuje na zmenšení dispersní odchylky a zlepšení stability myokardu, tj. pozorujeme přechod od hraničních hodnot IM (15-21%) k hodnotám IM <15 %, kdy nejsou přítomné značné odchylky frekvenci mikroalternaci EKG-signálu od normy. Čím je větší hodnota IM, tím jsou větší odchylky od normy. Proto kromě screeningu, IM může být využit jako test pro zjištění změn repolarizace myokardu, což má význam v diagnostice ischemických změn a analýze elektrické stability myokardu (A.Ael-Gaili et.al., 2010). Parametr také ukazuje na metabolické poruchy jako odpověď na změny koronární mikrocirkulace, na cévní rezistenci i kolaterální oběh, na stupeň okluze epikardiálních arterií i heterogenost regionální perfuze, na kompenzační mechanismy myokardiální cirkulací i jejich vyčerpání, což vede ke změnám elektrofyziologických parametrů myokardu (Katelnitskaya et.al., 2008).

Na rozdíl od parametru IM u kompenzovaných diabetiků došlo ke zvětšení parametrů HR ($80,9 \pm 11,0$ vs. $74,6 \pm 9,6$; $p=0,028$) a IC ($2,9 \pm 1,4$ vs. $1,3 \pm 0,6$; $p=0,027$). Stejná HF může odpovídat různé kombinaci aktivity jednotek systému, řídicího autonomní homeostázu. Kromě toho srdeční rytmus je ovlivněn vyššími úrovní regulace. To dává možnost považovat

sinusový uzel za citlivý indikátor adaptivních reakcí organismu v procesu jeho adaptace k podmínkám vnějšího prostředí (Baevsky et.al., 2009).

Díky pokrokům v kosmické medicíně, použití kardiovaskulárního systému jako indikátoru adaptivních reakcí celého organismu, je nyní považováno za velmi opodstatněné. Základní informace o stavu systémů, regulujících srdeční rytmus, je obsažena v rozptylech délky kardiointervalů. Sinusová arytmie byla objevena Karlem Ludwigem v roce 1847. Odráží složité procesy vzájemného působení různých obrysů regulace srdeční frekvence. Ve 2. polovině minulého století bylo jejímu studiu věnováno mnoho publikací. V roce 1968 byl nabídnut model dvojitých kontur regulace srdečního rytmu (Baevsky, 1979). Zakládal se na kybernetickém přístupu, ve kterém se systém řízení sinusového uzlu skládal ze dvou vzájemně propojených kontur: centrální a autonomní, řídicí a řízené s kanály přímé a zpětné vazby. V současné době je tento model podstatně doplněn, na základě klinických a experimentálních dat. Sinusový uzel, nervus vagus a jeho jádra v prodloužené míše, jsou funkčními jednotkami řízené (nižší, autonomní) kontury regulace. Indikátorem aktivity této kontury je respirační sinusová arytmie. Současně dýchací systém může být považován za element zpětné vazby v autonomní kontuře regulace srdečního rytmu. Řídicí (vyšší, centrální) kontura regulace je charakterizována různými nízkofrekvenčními složkami srdečního rytmu. Jejím indikátorem je nerespirační sinusová arytmie. Přímý vztah mezi řídicí a řízenou konturou, se zprostředkovává prostřednictvím nervových (hlavně sympatických) a humorálních kanálů. Zpětná vazba se také zprostředkovává nervovým a humorálním způsobem, ale v tomto případě důležitou roli hraje aferentní informace z baroreceptorů srdce a cév, z chemoreceptorů a z rozsáhlých recepčních zón jiných orgánů a tkání. Řízená kontura v klidových podmínkách pracuje v autonomním režimu, který se charakterizuje přítomností výrazné respirační arytmie. Dýchací vlny se zesilují během spánku, nebo anestézie, kdy se snižují centrální vlivy na autonomní konturu regulace. Různé zátěže na organismus, potřebující začlenění do procesu řízení srdečním rytmem centrální kontury regulace, vedou k oslabení respirační komponenty sinusové arytmie a ke zvýšení její nerespirační složky (Baevsky et.al., 2009). Což pozorujeme u skupiny kompenzovaných diabetiků, tj. zvýšení parametru HR mohlo vzniknout jako reakce na zátěž lázeňské léčby bez přetížení kardiovaskulárního systému s ohledem na souběžné snížení hodnoty parametru IM. Obecné pravidlo hlásí, že vyšší úrovně řízení inhibují aktivitu nižších úrovní. Jako odpověď na zátěžové (stresorní) vlivy mohou být pozorovány různé reakce srdečního rytmu. Čím vyšší úrovně řízení jsou aktivovány, tím delší perioda odpovídajících pomalých vln srdečního

rytmu. Toto se projevuje zesílením nerespirační složky sinusové arytmie, výskytem pomalých vln vyšších řádů (Baevsky et.al., 2009).

Jak je uvedeno výše, parametr index centralizace IC je jedním ze základních parametrů HRV, a ukazuje stupeň prevalence nerespiračních sinusových arytmií v porovnání s respiračními, a je kvantitativní charakteristikou poměru mezi centrální a autonomní úrovní regulace srdečního rytmu. A proto souběžné zvětšení parametrů HR a IC ukazuje na zvětšení prevalence nerespiračních sinusových arytmií, v porovnání s respiračními a tím zvětšení poměru centrální regulace srdečního rytmu nad autonomní úrovní regulace. Při optimální regulaci – řízení probíhá s minimální účastí vyšších úrovní regulace, s minimální centralizací řízení. Při neoptimálním řízení je nutná aktivace vyšších úrovní regulace. Změna parametru IC není značně výrazná - $2,9 \pm 1,4$ v.s. $1,3 \pm 0,6$, proto toto můžeme považovat za reakce na zátěž lázeňské léčby bez přetížení kardiovaskulárního systému ohledně na HR ($80,9 \pm 11,0$ vs. $74,6 \pm 9,6$) a zlepšení stability myokardu – snížení IM ($10,9 \pm 8,6$ vs. $16,9 \pm 5,2$).

U nekompenzovaných diabetiků po LL došlo k současnému snížení dvou parametrů – IRSA ($4,1 \pm 3,5$ vs. $6,3 \pm 1,9$) a IM ($10,9 \pm 8,6$ vs. $16,9 \pm 5,2$). To ukazuje na přechod od funkčního stavu z výrazným napětím regulačních systémů, který souvisí s aktivní mobilizací ochranných mechanismů, včetně zvýšení aktivity sympaticko-adrenálního a hypofyzárně-adrenálního systému, k funkčnímu stavu z mírným napětím regulačních systémů a zmenšení dispersní odchylky myokardu. Toto potvrzuje, že v důsledku LL došlo ke snížení napětí regulačních systémů a posouvání vegetativní balance na stranu parasympatické části nervové soustavy, zlepšení perfuze a stability myokardu a tím k subjektivnímu zlepšení stavu pacientů a kompenzaci kardiovaskulárních a metabolických potíží.

Závěr

Výsledky prokázaly příznivé změny u pacientů s DM II po lázeňské léčbě, především ve smyslu snížení aktivity sympato-adrenálního systému (pokles IRSA), zlepšení stability myokardu a zvýšení centrálně řízené variability srdeční frekvence (zvýšení IC) bez přetížení kardiovaskulárního systému (pokles IM). Což ukazuje na to, že komplexní lázeňská léčba (procedury a pitná kúra) mohou ovlivnit míru tonu sympatiku u nemocných s DM II.

V současné době existuje dostatečné množství údajů o využití metody KARDIOVIZOR ve screeningu pro diagnostiku různých variant poruchy elektrických vlastností myokardu, včetně různých ischemických změn v myokardu.

Při dynamické kontrole zjišťujeme během 1–2 minut informaci o tendenci změn stavu srdce, které nejsou detekovány na EKG. Disperzní charakteristiky při vzniku a rozvoji patologie myokardu se začnou měnit dříve než na EKG. Proto, pokud chceme kontrolovat disperzní charakteristiky EKG, můžeme dostat informace o rozvoji patologického procesu dočasně, tzn. v ranních stádiích.

Metoda slouží ke speciálnímu vyšetření vegetativní nervové soustavy, k analýze rizikových faktorů, adaptačních schopností organismu, k možnosti řízení a kontroly medikamentózní a balneoterapie, k odhalení hraničních a patologických změn myokardu, pro kontrolu dynamiky.

Přínosem této metody je nejen aktuální nález, ale i přínos při diferenciální diagnostice chorob. V balneologii můžeme používat metodu nejen při vstupní prohlídce k stanovení skladby procedur, ale i při diskrepanci chování ANS na aplikované procedury. Metoda je v lázeňské medicíně indikována u celého spektra stavů a nemocí v kardiorehabilitaci, u metabolických onemocnění, u onemocnění endokrinologických, u některých neurologických indikací i u psychosomatických poruch. Pozitivní změny spektrálních parametrů HRV v průběhu LL a na konci před propuštěním, jsou důkazem zlepšení zdravotního stavu nemocného (Jandová 2009). Nejnovější vědecké poznatky jednoznačně potvrzují, že vznik a zhoršování komplikací je možno výrazně omezit včasnou intenzivní komplexní léčbou diabetu. Pokud je léčba vedena v souladu se současnou, moderní koncepcí terapie diabetu, je možné zabránit vzniku většiny komplikací, a pokud již vznikly, pak zpomalit jejich zhoršování. Intenzivní a komplexní léčba vedená odborníkem v delším časovém úseku prokazatelně snižuje i úmrtnost (Kvapil ed. 2013).

Metoda mapování disperzních odchylek EKG signálu je nová technika, která se používá v kardiologické klinické praxi pro dočasnou detekci poruch elektrofyziologických vlastností myokardu a předpověď pravděpodobnosti vzniku poruch srdečního rytmu. Tato metoda se obvykle používá u pacientů se závažnými kardiovaskulárními onemocněními, kde existuje riziko vzniku různých komplikací. Nicméně, vzhledem k vývoji donosologické (preklinické) diagnostiky, zaměřené na studium stavů, hraničních mezi normou a patologií, vzniká otázka o možnosti využití této metody pro určení stupně odchylky od normy. Hodnocení adaptačních schopností organismu vyžaduje hluboké pochopení procesů vztahů různých částí adaptivního

mechanismu. Adaptivní reakce kardiovaskulárního systému do značné míry závisí i na stavu myokardu, na jeho schopnosti adekvátně reagovat na různé zatížení. A proto analýza elektrofyziologických charakteristik myokardu, podle parametrů metody disperzního mapování EKG, je důležitá a perspektivní.

Existuje mnoho dalších možných oblastí použití této metody. To jsou v podstatě ty oddíly lékařství a fyziologie, ve kterých mluvíme o rozdělení donozologických a premorbidních stavů v zóně přechodu od normy k patologii, nebo patologie v normu. Obzvlášť se to týká vyhodnocení a predikce funkčního stavu osob, které trpí chronickými stresovými vlivy (Ivanov et.al., 2008).

Proto můžeme říci, že provedený výzkum dodatečně dokazuje další možnost a účinnost použití této perspektivní metody v lázeňství. Komplexní lázeňská léčba zlepšuje nastavení tonu autonomního nervového systému u pacientů s DM. Zde slouží ke sledování: průběhu lázeňské léčby na vzorku pacientů s diabetem, ke sledování balanců sympatického a parasympatického oddílu nervové soustavy a tím i elektromechanických vlastností srdce, k možnosti upravování kombinace léčebných procedur a medikamentózní léčby při delších pobytech. Metoda pomáhá detekovat pozitivní změny spektrálních parametrů HRV, vyvolaných pravidelnou fyzickou aktivitou a lázeňskými procedurami během balneoterapie, což vede ke zlepšení zdravotního stavu pacientů, a tím tyto parametry můžeme považovat za markery efektivity lázeňské léčby, v našem případě, pacientů s diabetem.

Použitá literatura:

A.AEL-GAILI, M.AHMED, T.V.PAVLUK, JU.N.STRELNIKOVA, N.A.ZENOVA, M.JU.ORKVASOV, G.G.IVANOV: Dispersion mapping parametrs of elektrocardiograms at carrying out loading tests. Metody nelineární analýzy v kardiologii a onkologii: fyzický přístup

a klinické praxe. Tisk 2 / redakce Nazirov R.R.: 42-52, Moskva 2010

A.AEL-GAILI, M.AHMED, A.M.KAZHDAN, T.V.PAVLUK, M.JU.ORKVASOV, G.G.IVANOV: Estimation of current diesise severity and long term prognosis of ther acute coronary syndrome using the metod of dispersion mapping of high resolution elektrocardiogram. Metody nelineární analýzy v kardiologii a onkologii: fyzický přístupa klinické praxe. Tisk 2 / redakce Nazirov R.R.: 36-41, Moskva 2010

ALBERTI KG, ZIMMET P, DEFRONZO RA: International Textbook of Diabetes Mellitus.

John Wiley, Ontario, 1978.

ALBERTI KG, ZIMMET PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report WHO Consultation. *Diabet Med* 15: 539-553, 1998.

AKSELROD S.D. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control / S.D. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel // *Science*. 1981. - Vol. 213, № 4503. - P. 220-222.

BAEVSKY R.M., BERSENEVA A.P.: Použití hardware-software komplexu KARDiVAR ke stanovení hladiny stresu a orientačnímu hodnocení adaptability organismu. *Standardy měření a fyziologická interpretace*. Moskva-Praha: 3-5, 8-9 2004.

BAEVSKY R.M., BERSENEVA A.P., LUCHITSKAYA E.S., SLEPCHENKOVA I.N., CHERNIKOV A.G.: Hodnocení úrovně zdraví při vyšetření praktický zdravých lidí. Metodická příručka k programu mediko-ekologického výzkumu v experimentu "Mars 500". Moskva, firma „Slovo“, 2009. P 15-37.

BALABOLKIN M.I., CHERNYSHEVA T.E.: Diabetic autonomic neuropathy. Izhevsk 2001.

BARKAI L., MADASCY L.: Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes mellitus // *Archives of Disease in Childhood*. – 1995. – 73. – P. 515–518.

BECKMAN JA, CREAGER MA, LIBBY P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 287: 2570-2581, 2002.

BISSINGER A, RUXER J, AHMED RB, LUBINSKI A: Heart rate turbulence in patients with poorly controlled diabetes mellitus type 2. *Arch Med Sci* 10: 1073-1077, 2014.

BOULTON AJ, VINIK AI, AREZZO JC, BRIL V, FELDMAN EL, FREEMAN R, MALIK RA, MASER RE, SOSENKO JM, ZIEGLER D: Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28: 956-962, 2005.

ERNEST C.P., LUPO M., THIBODAUX J., HOLLIER C., BUTITTA B., LEJEUNE E., JOHANNSEN N.M., GIBALA M.J., CHURÝCH T.S.: Interval training in men at risk for insulin resistance. *Int. J.Sports Med.*, 2012 Nov 23.[Epub ahead of print]

FARRELL T., NEALE L., CUNDY T.: Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet. Med.*, 2002; 19(4): 322-6

FAULDS M.H., DAHLMAN-WRIGHT K.: Estrogen receptors in glucose homeostasis. In Aimaretti G., Marzullo P., Proda F. (eds.): *Update on Mechanisms of hormone action – Focus on metabolism, growth and reproductions*. Rijeka: InTech, october 2011, s69-84

FAULDS M.H., ZHAO C., DAHLMAN-WRIGHT K., GUSTAFSSON J.A.: The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling. *J.Endocrinol.*, 2012; 212(1): 3-12

FLEISHMAN A.N.: Low hemodynamic oscillations: theory, practical application in clinical medicine and prevention / A.N.Fleyshman. Novosibirsk: 264, 1999.

FLEISHMAN A.N.: Heart rate variability and low oscillations of hemodynamic. / *Novokuznetsk*: 65, 2003.

FORYST-LUDWIG A., CLEMENZ M., HOHMANN S., HARTGE M., SPRANG C., FROST N., KRIKOV M., BHANOT S., BARROS R., MORANI A., GUSTAFSSON J.A.,

- UNGER T., KINTSCHER U.: Metabolic actions of estrogen receptor beta (ERbeta) are mediated by a negative cross-talk with PPARgamma. *PLoS Genet.*, 2008 Jun 27; 4(6)
- GODSLANDI F., WALTON C., FELTON C., PROUDLER A., PATEL A., WYNN F.: Insulin resistance, secretion and metabolism in users of oral contraceptives. *J.Clin.Endocrinol Metab.* 1992; 74: 64-70
- HALUZÍK M, KEIL R, KREUZBERGOVÁ J, PERUŠIČKOVÁ J, RUŠAVÝ Z, ŠMAHELOVÁ A, SVAČINA S.: *Trendy soudobé diabetologie*. Galen, Praha 2003
- HENNERSDORF MG, KELM M, SCHANNWELL CM, RÖSEN P, STRAUER BE: Cardiac complications in diabetes mellitus, *Med Klin (Munich)* 95: 487-495, 2000.
- HILSTED J. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension / J.Hilsted, H.-H.Parving, N.J. Christensen // *J. clin. Invest.* -1981.- Vol. 68. P. 1427-1434.
- HOLLINGSWORTH D.R.: Alteration of maternal metabolism in normal and diabetic pregnancies: difference in insulin dependent, non-insulin dependent and gestational diabetes. *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 1983; 146: 417-29
- IVANOV G.G., SULA A.S.: *Metoda disperzního mapování EKG v klinické praxi*. Moskva, 2008. P 7-22
- IVANOV G.G., TKACHENKO S.B., BAEVSKY R.M., KUDASHOVA I.A.: Diagnostika možnosti vlastnosti EKG signálu u infarktu myokardu (podle výsledků EKG analyzátoru Kardiovizor-06c., 2007 (v ruštině)
- JANDOVA D: *Balneology*. (in Czech) Grada Publishing, Prague, 2009.
- JONES T.H., SAAD F.: The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of atherosclerotic process. *Atherosclerosis*, 2009; 207(2):318-27
- KATELNITSKAYA L.I., GLOVA S.E., HAIŠEVA L.A., BRAZHENSKY V.N.: *Neinvazivní metody screeningu chronických nepřenositelných chorob: manuál pro lékaře*. (v ruštině) - Rostov na Donu: GOU VPO RostGMU Medical University, 2008. - 51 P:17-43
- KANNEL WB, NEATON JD, WENWORTH D, THOMAS HE, STAMLER J, HULLEY SB, KJELSBERG MO: Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325 348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 112: 825-836, 1986.
- KITTNAR O: Electrocardiographic changes in diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2015;64 Suppl 5:S559-66. Epub 2015 Dec 15.
- KOJDA G., HAMBRECHT R.: Molecular mechanism of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy. *Cardiovasc. Res.*, 2005 Aug 1; 67(2): 187-97.
- KOTOV S.V., KALININ A.P., RUDAKOVA I.G. Diabetic polyneuropathy. *M. „Medicine“*: 232, 2000.
- KOVALENKO V.N: *Manual of Cardiology*. Part 3, Kiev MORION 2008.
- KUMAGAI S., HOLMANGA., BJORNTHORP P.: The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. *Acta Physiol.Scand.*, 1993; 149:91-7.

- KVAPIL M ed.: Diabetology. (in Czech) Triton 2013.
- LANG O.: Scintigrafie u diabetické kardiomyopatie. Nukleární Medicina 2013; 2:62-67
- LARSEN J.R., JOHOLM H.S., BERG N.J., SANDVIC L., BREKKE M., HANSEN K.F., DAHL-JORGENSEN K.: Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in Type 1 Diabetes //Diabetes Care. – 2004. – 27. – P. 963–966.
- LENGYEL C, TOROK T, VARKONYI T, KEMPLER P, RUDAS L: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in insulin-dependent diabetics with polyneuropathy. Lancet 351: 1436-1437, 1998. 2015 Spa Treatment and Physiological Parameters in Diabetes Mellitus Type II S667
- LOUET J.F., LEMAY C., MAUVAIS-JARVIS F.:Antidiabetic actions of estrogen: insight from human and genetic mouse models. Curr. Atheroscler.Rep., 2004; 6(3): 180-5
- LOW P.A., BENRD-LARSON L.M., SLETTEN D.M., OPFER-GEHRKING T.L., WEIGAND S.D., BRIEN P.S., SUERES G.A., DYCK P.J.: Autonomic symptoms anddiabetic neuropathy: a population-based study //Diabetes Care. – 2004. – 27. – P.2942–2947.
- MEDOVA E., FIALOVA E., MLČEK M.,SLAVÍČEK J., DOHNALOVA A., CHARVÁT J., ŽÁKOVIČOVÁ E., KITTNAR O.: QT Dispersion and Electrocardiographic Changes in Women with gestational diabetes mellitus. Physiol. Res. 61 (Suppl.2): 49-55, 2012
- PALOVA S, SZABO K, CHARVAT J, SLAVÍČEK J , MEDOVÁ E, MLČEK M, KITTNAR O: ECG body surface mapping changes in type 1 diabetic patients with and without autonomic neuropathy. Physiol Res 59: 203-209, 2010.
- PICKUP JC, WILLIAMS G: Handbook of Diabetes. Blackwell Publishing, Oxford, 2003.
- POLDERMAN K.H., GOOREN L.J.G., ASSCHEMAN H., BAKKER A., HEINE R.J.: Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. J.Clin.Endocrinol. Metab., 1994; 79: 265-71
- RABLER S., DLUGASH J., YUCEOGLU Y.Z., KUVRAL T., BRANWOOD A.W., GRISHMAN A.: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis //Am. J. Cardiol. – 1972. – Vol. 30. – P. 595–602.
- REICHARD P., JENSEN-URSTAD K., ERICSSON M., JENSEN-URSTAD M., LINDBLAD L.E.: Autonomic neuropathy-a complication less pronounced in patient with Type 1 diabetes mellitus who have lower blood glucose levels //Diabet Med.. – 2000. – Dec.; 17(12). – P. 860–866.
- RETNAKARAN R, SHAH BR: Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohorty study. C.M.A.J.181: 371-376, 2009.
- SAYERS B. McA. Analysis of heart rate variability / B. McA.Sayers // Ergonomics. 1973. - Vol. 16. №1 - P. 17-32.
- SAYERS B. McA. The analysis of cardiac interbeat interval sequences and the effect of mental workload/ B. McA.Sayers // Proceedings of the Royal Society for Medicine. -1971 Vol.64-P.707-710.

- SCHWARTZ P.J., MALLIANI A.: Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. // *Am Heart J.* 1975 Jan;89(1):45-50.
- SEUNG-HYUN KO, SHIN-AE PARK, JAE-HYONG CHO, KI-HO SONG, KUN-HO YOON, BONG-YUN CHA, HO-YOUNG SON: Progression of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* – 2008. – 31. – P. 1832–1836.
- S. S. SHAPIRO; M. B. WILK: An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika*, Vol. 52, No. 3/4. Dec., 1965, pp. 591-611.
- SLAVÍKOVÁ J., MISTROVÁ E., DVOŘÁČKOVÁ CHOTTOVÁ M.: Diabetická kardiomyopatie: patofyziologické mechanismy strukturních a funkčních změn. *Československá fyziologie* 65/2016 č. 2, 75-83
- STANWORTH R.D., JONES T.H.: Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front.Horm.Res.*, 2009; 37:74-90
- STUCKEY MI, PETRELLA RJ: Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Biomed Eng* 41: 137-147, 2013.
- ŠVAČÍNA Š.: *Obesita a diabetes.* Maxdorf, Prague 2000.
- ŠKRHA J.: Oxidační stres a jeho vztah ke komplikacím diabetu. *Interní medicína* 2010; 12(9):414-418
- VALENSI P., PARIÉS J., ATTALI J.R.: French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy // *Metabolism.* 2003 Jul; 52(7): P. 815–820.
- VINIK AI, MASER RE, MITCHELL BD, FREEMAN R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553-1579, 2003.
- VINIK A.I., ZIEGLER D.: Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy // *Circulation.* – 2007. – 115. – P. 387–397.
- VRBÍKOVÁ J., STANICKÁ S., VONDRA K. et al.: Insulin resistance in endocrine disorders. In: *Insulin resistance new research.* Ed. E.B.Yao, Nova Sci.Publ. Inc., 2009, s.1-47
- WEILING W. Diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular laboratory testing and new developments/ W. Weiling, A.A.J. Smit, J.M.Karemaker // *Neuroscience Research Communications.* 1997. — Vol. 21, №1. - P.67-74.
- WOODWARD T.S., BURGHEN G.Z., KITABACHI A.E., WILIMAS J.A.: Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anaemia treated with oxymetholone. *J.Clin.Endocrinol. Metab.*, 1981; 53: 905-8
- XHYHERI B, MANFRINI O, MAZZOLINI M, PIZZI C, BUGIARDINI R: Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis* 55: 321-331, 2012.
- ZDARSKA D, PELISKOVA P, CHARVAT J, SLAVICEK J, MLCEK M, MEDOVA E, KITTNAR O: ECG body surface mapping (BSM) in type 1 diabetic patients. *Physiol Res* 56: 403-410, 2007.
- ZIEGLER D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 10: 339-383, 1994
- ZIRILLI L., ROCHIRA V., DIAZZI C., CAFFAGNI G., CARANI C.: Human models of aromatase deficiency. *J.Steroid Biochem. Mol.Biol.*, 2008; 109(3-5):212-18

ŽÁKOVIČOVÁ E, KITTNAR O, SLAVÍČEK J, MEDOVÁ E, ŠVÁB P, CHARVÁT J: ECG Body Surface Mapping in Patients with Gestational Diabetes Mellitus and Optimal Metabolic Compensation. *Physiol Res* 63: (Suppl. 4): 479-87, 2014

YEAP B.B., CHUBB S.A., HYDE Z. et al.: Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men. The health in men study. *Eur.J.Endocrinol.*, 2009; 161: 591-8.