

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

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

MUDr. Fialová Elena

2017

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Fyziologický ústav, 1. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova

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

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

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.

Elektrofyziologické 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 hypofyziárně-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

Příloha č. 3

Kapitoly:

1. Úvod
2. Hypotézy a cíle práce
3. Materiál a metodika
4. Výsledky
5. Diskuse
6. Závěry
7. Použitá literatura

1. Úvod

Diabetes mellitus (DM) je název heterogenní skupiny nemocí, jejichž společným znakem je hyperglykemie. 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 ¾ pacientů s diabetem umírají v důsledku kardiovaskulárních komplikací, jejichž vznik je v příčinné souvislosti s hyperglykemií a dalšími odchylkami typickými pro diabetes (36).

DM 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 (3, 4, 10, 30, 44) a je spojen se špatnou kardiovaskulární prognózou (30).

Jako ukazatel tonu sympatiku byly zvoleny vybrané elektrokardiografické parametry odvozené z variability srdeční frekvence a microwave alternans.

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 DM II a zvyšuje kardiometabolické riziko.

Aktivovaný centrální SNS vede ke zvyšování krevního tlaku. Na zvyšování krevního tlaku se podílí řada mechanismů způsobených

Příloha č. 3

hyperinzulinémií, která je kompenzatorním mechanismem inzulinové rezistence.

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 a také navíc odráží vliv vyšších úrovní regulace.

Jednou z možností ovlivnění zvýšené aktivity SNS, snížení rizika rozvoje DM a také kompenzace DM je lázeňská léčba (LL) jako součást komplexního přístupu k léčbě a rehabilitace těchto pacientů.

2. Hypotézy a cíle práce

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. 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 zlepší nastavení tonu autonomního nervového systému u pacientů s DM.

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 (22).
- b) zda lze detekovat pozitivní změny spektrálních parametrů HRV, vyvolaných pravidelnou fyzickou aktivitou a lázeňskými

Příloha č. 3

procedurami během balneoterapie, což by ukazovalo na zlepšení zdravotního stavu pacientů (27, 65).

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.

3. Materiál a 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 $62,7 \pm 9,2$ let, 38 pacientů s nekompenzovaným DM s hladinou glykémie 6,5-13,7mmol/l, vyššími hodnotami glykovaného hemoglobinu, průměrným věkem $62,7 \pm 8,0$ let) a kontrolní skupina 49 pacientů průměrného věku $60,4 \pm 7,4$ 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

Příloha č. 3

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 (65).

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.

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. $IC = (VLF+LF) / HF$ (HF – vysokofrekvenční fluktuace, LF – nízkofrekvenční fluktuace, VLF – fluktuace s velmi nízkou frekvencí a ULF – fluktuace s ultranízkou frekvencí). Kdy VLF charakterizují sympatickou aktivitu, LF – pomalé vln prvního řádu nebo vazomotorické vlny, charakterizují stav regulačního systému vaskulárního tonusu a z respiračních, vysokofrekvenční vlny HF charakterizují 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.

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 a podmínkách prostředí.

Pokles adaptačních schopností organismu je charakterizován růstem krevního tlaku, snížením vnější práce srdce. Nicméně, během

Příloha č. 3

donosologických stavů sledované změny fyziologických parametrů, zpravidla, nepřekračují hranice takzvaných klinických norem, a proto obvykle zůstávají mimo dohled lékařů během dispenzárních a preventivních prohlídek (7).

Změny vegetativní rovnováhy, ve formě aktivace SNS, 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.

Na základě analýzy hodnot lze stanovit 5 funkčních stavů: stav optimálního napětí regulačních systémů, stav mírného napětí, výrazné napětí regulačních systémů, stav přetížení regulačních systémů, a stav vyčerpání (astenizace) regulačních systémů. SI – stresový index, index napětí regulačních systémů, 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.

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 „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 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

Příloha č. 3

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 (29).

Genese oscilací s nízkou amplitudou je poměrně známa. Procesy de- a repolarizace myokardu jsou zajištěny fungováním iontových kanálů v membránách kardiomyocytů. 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 změřená.

Pravděpodobně, že patologické změny vedou 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 (25).

Microalternace EKG signálu v mnoha klinických situacích jsou účinné prediktory skryté patologické změny v srdečním svalu.

Měření microalternací není určeno k diagnostice typu patologie, ale

Příloha č. 3

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 vlastnosti 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. 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).

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 (IM). IM se mění v rozmezí od 0% do 100% a představuje relativní parametr odchylky od normy. Když IM se rovná 0% - stav s úplnou nepřítomností jakýchkoliv významných odchylek a umístěním všech ploch disperzních linek v mezích normy. IM <15% nejsou značné odchylky frekvenci microalternací EKG-signálu od normy a gradace

Příloha č. 3

G1-G9 se blíží k nule. IM 15-21% jsou hraniční hodnoty 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. Čím je větší hodnota IM, tím jsou větší odchylky od normy.

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 a ze strany levé předsíně a levé komory. 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.

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 (29).

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.

4. 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

Příloha č. 3

parametru IRSA. Statisticky významně vyšší hodnoty na hladině významnosti 0,01 byly po pobytu ($4,4 \pm 1,3$ vs. $3,8 \pm 1,4$; $p=0,006$). 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.

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. $6,3 \pm 1,9$; $p=0,001$).

5. 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. 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 ergo-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 adaptace, nebo disadaptace organismu k podmínkám okolního prostředí. Přejít od zdraví k nemoci, lze považovat za proces postupného poklesu schopnosti člověka se přizpůsobovat ke změnám v sociálním a pracovním prostředí, k okolním podmínkám. Podle teorie obecného adaptačního syndromu (H. Selye, 1961) reakce organismu na jakýkoli vliv obsahuje dvě základní

Příloha č. 3

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 je zajištěno prostřednictvím činností mechanismů regulace a mechanismů řízení. Mobilizace rezerv probíhá v důsledků změny úrovně aktivity regulačních systémů, zejména je to spojené se zvyšováním tonusu SNS. 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 adrenergních mechanismů a souvisejícími změnami hormonálního stavu.

Ve stavu funkčního napětí všechny základní funkce organismu nepřekračují rámec normy. Pouze jsou zvýšené náklady funkčních rezerv na udržení normální úrovně fungování systémů a orgánů. Tyto stavy, při kterých nespecifická složka obecného adaptačního syndromu se projevuje 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 jde řeč o nemocích, které organismus získává v průběhu života pod vlivem faktorů životního prostředí a (nebo) nesprávného životního stylu. 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,

Příloha č. 3

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.

Nejvíce jednoduchá a dostupná metoda, která umožňuje kontinuální dynamickou kontrolu a posuzování míry napětí regulačních systémů je matematická analýza tepové frekvence HRV. Změny HRV jsou univerzální operativní reakcí celého organismu na jakýkoliv vliv faktorů vnějšího prostředí (7). 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 (6).

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

Příloha č. 3

diagnosticky validním ukazatelem rizika ICHS a vypovídá o nepříznivé prognóze kardiaka (27).

Srdce je poměrně citlivý indikátor všech událostí probíhajících v organismu. Srdeční rytmus, ale také míra jeho změn ovlivněná SNS a PNS, velmi citlivě reaguje na jakýkoli stresový vliv. 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 SNS a PNS (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 (6).

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, pokles pod 2-3 % hovoří o převaze sympatické aktivity. Zvýšení podílu respiračních vln ve spektru R-R intervalů svědčí o zvýšení parasympatického tonu. 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. 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 nespecifických 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).

Příloha č. 3

VLF charakterizují podle názoru mnoha autorů (Pagani M., 1989, 1994, Maliani, 1991) sympatickou aktivitu. Podle údajů A.N.Fleischmana je VLF velmi dobrým indikátorem řízení metabolických procesů (1996). VLF charakterizuje vliv nejvyšších autonomních center na kardiiovaskulární subkortikální centrum a lze je použít jako spolehlivý marker stupně propojení mezi autonomními regulačními úrovněmi kardiiovaskulární regulace a suprasegmentální úrovní, včetně úrovně hypotalamicko-hypofyzární a korové. Při zvýšení sympatické aktivity způsobené vlivy vyšších vegetativních center může hodnota tohoto parametru dosáhnout až 60-70 %, když za normálních okolností činí energie VLF 15-30 % celkové energie spektra. (6).

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 mikroalternací 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 (1). 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 (29).

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 (7).

Díky pokrokům v kosmické medicíně, použití kardiiovaskulárního 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

Příloha č. 3

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 RSA. 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 (NSA). 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 (7). 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 úroveň řízení inhibují aktivitu nižších úrovní. Jako odpověď na zátěžové (stresorní) vlivy mohou být pozorovány různé reakce srdečního rytmu. Čím vyšší úroveň řízení jsou aktivovány, tím delší perioda odpovídajících pomalých vln srdečního rytmu. Toto se projevuje zesílením

Příloha č. 3

nerespirační složky sinusové arytmie, výskytem pomalých vln vyšších řádů (7).

Parametr index centralizace IC je jedním ze základních parametrů HRV, a ukazuje stupeň prevalence NSA v porovnání s RSA, a je kvantitativní charakteristikou poměru mezi centrální a autonomní úrovní regulace srdečního rytmu. A proto souběžně zvětšení parametrů HR a IC ukazuje na zvětšení prevalence nerrespiračních 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.

6. Závěry

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.

Příloha č. 3

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 balneoterapii, 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 (27). 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 (36).

Metoda mapování disperzních odchylek EKG signálu je nová technika, která se používá v kardiologické klinické praxi pro dočasnou detekci poruch elektrofyzilogických 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

Příloha č. 3

(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. Obzvláště se to týká vyhodnocení a predikce funkčního stavu osob, které trpí chronickými stresovými vlivy (25).

Proto můžeme říci, že provedený výzkum dodatečně dokazuje další možnost a účinnost použití této perspektivní metody v lázeňství. Komplexní lázeňská léčba zlepší 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.

7. Použitá literatura

1. A.AEL-GAILI, M.AHMED, T.V.PAVLUK, JU.N.STRELNKOVA, N.A.ZENOVA, M.JU.ORKVASOV, G.G.IVANOV: Dispersion mapping parameters of electrocardiograms 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.

Příloha č. 3

2. A.AEL-GAILI, M.AHMED, A.M.KAZHDAN, T.V.PAVLUK, M.JU.ORKVASOV, G.G.IVANOV: Estimation of current diabetes severity and long term prognosis of their acute coronary syndrome using the method of dispersion mapping of high resolution electrocardiogram. *Metody nelineární analýzy v kardiologii a onkologii: fyzický přístup klinické praxe*. Tisk 2 / redakce Nazirov R.R.: 36-41, Moskva 2010.
3. ALBERTI KG, ZIMMET P, DEFONZO RA: International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley, Ontario, 1978.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. BAEVSKY R.M., BERSENEVA A.P., LUCHITSKAYA E.S., SLEPCHENKOVA I.N., CHERNIKOV A.G.: Hodnocení úrovně zdraví při vyšetření prakticky zdravých lidí. Metodická příručka k programu mediko-ekologického výzkumu v experimentu "Mars 500". Moskva, firma „Slovo“, 2009. P 15-37.
8. BALABOLKIN M.I., CHERNYSHEVA T.E.: Diabetic autonomic neuropathy. Izhevsk 2001.
9. BARKAI L., MADASCY L.: Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes mellitus // *Archives of Disease in Childhood*. – 1995. – 73. – P. 515–518.
10. BECKMAN JA, CREAGER MA, LIBBY P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 287: 2570-2581, 2002.

Příloha č. 3

11. 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.
12. 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.
13. 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]
14. 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
15. 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
16. 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
17. FLEISHMAN A.N.: *Low hemodynamic oscillations: theory, practical application in clinical medicine and prevention* / A.N.Fleyshman. Novosibirsk: 264, 1999.
18. FLEISHMAN A.N.: *Heart rate variability and low oscillations of hemodynamic*. / Novokuznetsk: 65, 2003.
19. 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).

Příloha č. 3

20. GODSLANDI.F., WALTONC., FELTONC., PROUDLERA., PATEL A., WYNN F.: Insulin resistance, secretion and metabolism in users of oral contraceptives. *J.Clin.Endocrinol Metab.* 1992; 74: 64-70
21. HALUZÍK M, KEIL R, KREUZBERGOVÁ J, PERUŠIČKOVÁ J, RUŠAVÝ Z, ŠMAHELOVÁ A, SVAČINA S.: *Trendy soudobé diabetologie.* Galen, Praha 2003.
22. HENNERSDORF MG, KELM M, SCHANNWELL CM, RÖSEN P, STRAUER BE: Cardiac complications in diabetes mellitus, *Med Klin (Munich)* 95: 487-495, 2000.
23. HILSTED J. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension / J.Hilsted, H.-H.Parving, N.J. Christensen // *J. clin. Invest.* -1981.- Vol. 68. P. 1427-1434.
24. 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
25. IVANOV G.G., SULA A.S.: *Metoda disperzního mapování EKG v klinické praxi.* Moskva, 2008. P 7-22
26. 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)*
27. JANDOVA D: *Balneology.* (in Czech) Grada Publishing, Prague, 2009.
28. JONES T.H., SAAD F.: The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of atherosclerotic proces. *Atherosclerosis*, 2009; 207(2):318-27
29. 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:17-43
30. KANNEL WB, NEATON JD, WENWORTH D, THOMAS HE, STAMLER J, HULLEY SB, KJELSBERG MO: Overall and

Příloha č. 3

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.

31. KITTNAR O: Electrocardiographic changes in diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2015;64 Suppl 5:S559-66. Epub 2015 Dec 15.

32. 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.

33. KOTOV S.V., KALININ A.P., RUDAKOVA I.G. Diabetic polyneuropathy. *M. „Medicine“*: 232, 2000.

34. KOVALENKO V.N: Manual of Cardiology. Part 3, Kiev MORION 2008.

35. KUMAGAI S., HOLMANGA., BJORNTHORP P.: The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. *Acta Physiol.Scand.*, 1993; 149:91-7.

36. KVAPIL M ed.: Diabetology. (in Czech) Triton 2013.

37. LANG O.: Scintigrafie u diabetické kardiomyopatie. *Nukleární Medicina* 2013; 2:62-67

38. 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.

39. 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

40. 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

41. 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

Příloha č. 3

population-based study //Diabetes Care. – 2004. – 27. – P.2942–2947.

42. 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

43. 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.

44. PICKUP JC, WILLIAMS G: Handbook of Diabetes. Blackwell Publishing, Oxford, 2003.

45. 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

46. 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.

47. 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.

48. RETNAKARAN R, SHAH BR: Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *C.M.A.J.*181: 371-376, 2009.

49. SAYERS B. McA. Analysis of heart rate variability / B. McA.Sayers // *Ergonomics.* 1973. - Vol. 16. №1 - P. 17-32.

50. SAYERS B. McA. The analysis of cardiac interbeat interval sequences and the effect of mental workload/ B. McA.Sayers //

Příloha č. 3

Proceedings of the Royal Society for Medicine. -1971 Vol.64-P.707-710.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. SLAVÍKOVÁ J., MISTROVÁ E., DVOŘÁČKOVÁ CHOTTOVÁ M.: Diabetická kardiomyopatie: patofyziologické mechanismy strukturálních a funkčních změn. *Československá fyziologie* 65/2016 č. 2, 75-83
55. STANWORTH R.D., JONES T.H.: Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front.Horm.Res.*, 2009; 37:74-90
56. STUCKEY MI, PETRELLA RJ: Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Biomed Eng* 41: 137-147, 2013.
57. SVACÍNA Š.: *Obesita a diabetes.* Maxdorf, Prague 2000.
58. ŠKRHA J.: Oxidační stres a jeho vztah ke komplikacím diabetu. *Interní medicína* 2010; 12(9):414-418
59. VALENSI P., PARIÉS J., ATTALI J.R.: French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy // *Metabolism.* 2003 Jul; 52(7): P. 815–820.
60. VINIK AI, MASER RE, MITCHELL BD, FREEMAN R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553-1579, 2003.
61. VINIK A.I., ZIEGLER D.: Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy // *Circulation.* – 2007. – 115. – P. 387–397.

Příloha č. 3

62. 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
63. 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.
64. WOODWARD T.S., BURGHEEN 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
65. XHYHERI B, MANFRINI O, MAZZOLINI M, PIZZI C, BUGIARDINI R: Heart rate variability today. Prog Cardiovasc Dis 55: 321-331, 2012.
66. 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.
67. ZIEGLER D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev 10: 339-383, 1994
68. 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
69. 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
70. 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.

Příloha č. 3

Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání:

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem (1,461)

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

FIALOVA E., KITTNAR O.: The development of selected cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes mellitus during a spa treatment. *Physiol.Res.* 2015;64 Suppl 5:S661-7. Epub 2015 Dec 15.

b) bez IF

ТРЕФНИ З., ФИЛАТОВА Е. Медикоэкологические исследования по программе «Марс-500» в Чехии // Донозология –2009. Проблемы здорового образа жизни: Матер. 5-й Межд. конф. (17-18 декабря 2009 г., Санкт-Петербург). СПб., 2009. С. 260–261

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF (1,461)

TREFNÝ ZM¹, SVAČINKA J, KITTNAR O, SLAVÍČEK J, TREFNÝ M, FILATOVA E, TICHÝ JA, SMRČKA P, STORK M, LOUČKA M.: Quantitative ballistocardiography (Q-BCG) for measurement of cardiovascular dynamics. *Physiol Res.* 2011;60(4):617-25. Epub 2011 May 16.