

UTICAJ AEROBNOG TRENINGA NA BIOHEMIJSKE PARAMETRE INFLAMACIJE I KOAGULACIJE I FUNKCIONALNI STATUS KARDIOVASKULARNOG SISTEMA KOD BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2

Uvod

Skorašnjim istraživanjima je ukazano na važnost sistemske, subkliničke inflamacije u nastanku dijabetes melitusa tip 2 (1) kao i na potencijalni antiinflamatorni efekat koji se postiže primenom aerobnog treninga (2) koji modifikuje inflamatorni proces putem smanjenja vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i fibrinogena koji su označeni kao faktori inflamacije (3). Visok nivo CRP-a je predskazatelj razvoja dijabetes melitusa tip 2 (4). Dokazano je da dijabetičari imaju značajno veću vrednost CRP-a u odnosu na nedijabetičare, kao i da postoji značajna korelacija između vrednosti CRP-a i glikemije na štaš (5).

Ispitivanjem međusobne korelacije između vrednosti CRP-a, fibrinogena i kardiovaskularnog mortaliteta, pokazano je da kardiovaskularni mortalitet raste sa povećanjem nivoa faktora inflamacije (6). Ustanovljeno je da sistemska inflamacija uzrokuje endotelnu disfunkciju koja ima centralnu ulogu u razvoju aterosklerotskih promena i da je koncentracija CRP-a u plakovima dijabetičara veća nego kod nedijabetičara (7).

Fizički trening koji se sprovodi kombinacijom aerobnih vežbi u trajanju od četrnaest meseci, dovodi do smanjenja koncentracije CRP-a za 51% (8). Fizički trening primenjen kod dijabetičara koji imaju metabolički sindrom dovodi do značajne redukcije CRP-a i biomarkera insulinske rezistencije, nezavisno od gubitka telesne težine (9).

Dokazano je da postoji pozitivna korelacija između povišene vrednosti leukocita i sedimentacije eritrocita, sa jedne strane, i incidence nastanka dijabetes melitusa, sa druge strane (10), kao i da primena aerobnog treninga kod bolesnika sa zapaljenskim reumatizmom dovodi do smanjenja vrednosti sedimentacije eritrocita i ostalih markera sistemske inflamacije (11).

U dijabetes melitusu postoji stanje hiperkoagulabilnosti koje podrazumeva smanjenje nivoa antikoagulantnog proteina C i povećanje nivoa aktivatora koagulantne aktivnosti, plazminogen aktivator inhibitora 1 (PAI-1), fibrinogena, faktora koagulacije VII, VIII, XI i XII, kalikreina I von Willebrandovog faktora (12).

Stanje hronične inflamacije u dijabetesu, ukoliko je udruženo sa hiperinsulinemijom i dislipidemijom, doprinosi stanju hiperkoagulabilnosti (13). Trombotično stanje se razvija uporedo sa nastankom insulinske rezistencije i karakteriše se supresijom fibrinolize i povećanjem koncentracije inhibitora fibrinolize. Dokazano je da su protrombotični faktori rizika - faktor koagulacije VII i XII i fibrinogen pridruženi insulinskoj rezistenciji (14).

Primena fizičkog treninga ima inverzan, doznno-zavistan odnos sa nivoom CRP-a, fibrinogena, D-dimera, von-Willebrand-ovog faktora, VIII i IX faktora koagulacije, vrednostima leukocita i trombocita i viskoznošću plazme (15). Primena pojedinačnog aerobnog treninga visokog intenziteta (sa postizanjem preko 70% maksimalne srčane frekvence) stimuliše i trombozu i fibrinolizu, čime uzrokuje neutralan efekat na hemostazu (16), dok kontinuirana primena aerobnog treninga umerenog intenziteta (sa postizanjem od 50-70% maksimalne srčane

frekvence) dovodi do smanjenja koagulacije i uzrokuje poboljšanje fibrinolitičke funkcije(17). Nizak funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema, izražen u metaboličkim ekvivalentima (MET), je predskazatelj kardiovaskularnih bolesti i mortaliteta kod odraslih sa dijabetesom. Povećanje kardiovaskularnog funkcionalnog kapaciteta smanjuje incidencu za nastanak dijabetes melitusa tip dva,poboljšava kardiovaskularnu funkciju kod pacijenata koji već imaju dijabetes melitus i produžava životni vek(18).Vrednost kardiovaskularnog kapaciteta je u inverznom odnosu sa vrednostima inflamatornih markera i protrombotičnih markera u dijabetes melitusu tip 2(19). Nakon primene programa aerobnog treninga kod bolesnika sa dijabetes melitusom dolazi do značajnog povećanja vrednosti HDL-C lipoproteina i smanjenja vrednosti glikoziranog hemoglobina(HbA1c), triglicerida,glikemije našte,insulinske rezistencije i sistolnog krvnog pritiska (20).

Promena životnog stila, koja podrazumeva redovnu primenu aerobnog treninga I kalorijsku restrikciju, smanjuje incidencu nastajanja dijabetesa za 50%.Zbog toga primena aerobnog fizičkog treninga treba da bude deo svake terapijske strategije za lečenje dijabetesa,usporavanje toka bolesti i odlaganje početka dijabetesa kod osoba koje su u preddijabetičkom stadijumu ili imaju visok rizik za razvoj ovog oboljenja(21).

Radna hipoteza

Nakon sprovedenog programa rehabilitacije kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 dolazi do smanjenja vrednosti CRP-a, fibrinogena,sedimentacije,faktora koagulacije II,V,VII i X, Ddimera, von-Willebrandovog faktora i parametara metaboličkog sindroma i povećanja vrednosti funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema. Postoji međusobna korelacija između vrednosti faktora inflamacije,faktora koagulacije, komponenti metaboličkog sindroma i funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema.

Ciljevi istraživanja:

1. Ispitati uticaj primene aerobnog treninga u trajanju od osam nedelja na vrednost faktora inflamacije,faktora koagulacije i nivo funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema
2. Ispitati međusobni odnos vrednosti faktora inflamacije,faktora koagulacije , komponenti metaboličkog sindroma i funkcionalnog kapaciteta pre i nakon primene programa rehabilitacije

Materijal i metode

Kliničkom prospektivo-retrospektivnom studijom, sprovedenom u Opštoj Bolnici u Užicu u periodu od jula 2010.godine do decembra 2011.godine, bilo bi obuhvaćeno 60 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 u starosnoj dobi između 40 i 60 godina, sa vrednostima glikemije naše ispod 10 mmol/L i glikoliziranog hemoglobina ispod 8 %. Pacijenti bi, strogo poštujući indikacije i kontraindikacije, u periodu od osam nedelja sprovodili intervalni aerobni trening umerenog intenziteta, pod supervizijom lekara, u trajanju od 45 minuta dnevno, pet puta nedeljno. Kao instrumenti merenja ispitanicima bi se, pre i nakon programa rehabilitacije, uradila sledeća ispitivanja: -test opterećenja submaksimalnog tipa radi merenja funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema, izražen u metaboličkim ekvivalentima i izveden na aparatu tredmil. -laboratorijske analize:

- vrednost sedimentacije, fibinogena i C-reaktivnog proteina
- vrednost II, V, VII i X faktora koagulacije, von-Willebrandovog faktora, D-dimera, trombinskog vremena, parcijalnog tromboplastinskog vremena i protrombinskog vremena
- vrednost glikemije i glikoliziranog hemoglobina
- vrednost ukupnog holesterola, HDL
- lipoproteina, LDL-lipoproteina, triglicerida, acidum uricum-a, body mass index-a (BMI) i centralne gojaznosti, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i pulsa
- nalaz kompletne krvne slike i urina
- radiografski nalaz srca i pluća

Statistička analiza

Brojne vrednosti će biti prikazane tabelarno i grafički u celim brojevima, procentima i kroz srednje vrednosti sa standardnom devijacijom. Statistička analiza bi obuhvatala primenu Studenovog te-testa, Wilcoxonovog testa, testa predznaka, ekvivalentnih parova i korelacije ranga.

Procena kandidata o potencijalnom naučnom doprinosu:

Ovim istraživanjem istovremeno bi se analizirao efekat primene osmonedeljnog intervalnog aerobnog treninga na biohemijske parametre inflamacije i koagulacije i funkcionalni status kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2, što je do sada praćeno u malom broju studija.

Mišljenja smo da bi potencijalni naučni doprinos bio u ispitivanju postojanja stanja inflamacije i hiperkoagulabilnosti u dijabetes melitusu tip 2 kao i u razmatranju međusobnog odnosa vrednosti faktora inflamacije, faktora koagulacije, parametara metaboličkog sindroma i funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema pre i nakon primene programa rehabilitacije u vidu aerobnog treninga.

Istraživanjem bi se ukazalo i na to da se pozitivni efekti primene aerobnog treninga, u vidu smanjenja vrednosti faktora inflamacije i koagulacije i povećanja vrednosti funkcionalnog kapaciteta kardiovaskularnog sistema kod bolesnika sa dijabetes melitusom, mogu registrovati

već nakon osam nedelja, čime bi se ukazalo na izrazitu protektivnu i terapijsku ulogu primene aerobnog treninga.

Takođe bi se ukazalo na neophodnost primene individualno propisanog, intervalnog aerobnog treninga kako pri postojanju metaboličkog sindroma i povišenih vrednosti faktora inflamacije i koagulacije, tako i u preddijabetičkom stadijumu, što bi bio nov pristup u terapiji dijabetes melitusa tip 2.

Literatura

1. Skrha J. Type 2 diabetes mellitus as a subclinical inflammation. *Cas Lek Cesk*, 2010;149(6):277-81
2. Belotto MF, Magdalon J, Rodrigues HG, Vinolo MA, et al. Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clin Exp Immunol*, 2010;162(2):237-43
3. Autenrieth C, Schneider A, Doring A, Meisinger C, et al. Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. *Med Sports Exerc*, 2009;41(9):1706-13
4. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*, 2010;33(4):804-10
5. Baba MM, Kolawole BA, Ikem RT, Arogundade FA, et al. Serum C-reactive protein in Nigerians with type II diabetes mellitus. *Nig Q J Hosp Med*, 2010;20(3):108-13
6. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, et al. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2008;15(3):278-284
7. Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Curr Diabetes Rev*, 2010;6(1):27-34
8. Martins RA, Neves AP, Coelho-Silva MJ, Verissimo, et al. The effect of aerobic versus strength-based training on high-sensitivity C-reactive protein in older adults. *Eur J Appl Physiol*, 2010;110(1):161-9
9. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010;20(8):608-17.

10. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol*, 2002;155(1):57-64
11. Lundberg IE, Nader GA. Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008;4(11):597-604
12. Carr ME. Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2001;5(1):44-45
13. Banga JD. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Semin Vasc Med*, 2002;2(1):75-86
14. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *Journal of Internal Medicine*, 2007;262(2):157-172
15. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, et al. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation*, 2002;105(15):1785-90
16. Menzel K, Hilberg T. Coagulation and fibrinolysis are in balance after moderate exercise in middle-aged participants. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2009;15(3):348-55
17. Hamalainen H, Ronnema T, Virtanen A, Lindstrom J, et al. Improved fibrinolysis by an intensive lifestyle intervention in subjects with impaired glucose tolerance. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*, 2005;48(11):2248-2253
18. Seyoum B, Estacio RO, Berhanu P, Schrier RW, et al. Exercise capacity is a predictor of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*, 2006;3(3):197-201
19. Jae Sy, Heffernan KS, Lee MK, Fernhall B, Park WH. Relation of cardiorespiratory fitness to inflammatory markers, fibrinolytic factors and lipoprotein(a) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2008;102(6):700-3
20. Zois CE, Tokmakidis SP, Volaklis K, Kotsa K, et al. Lipoprotein profile, glycemic control, and physical fitness after strength and aerobic training in post-menopausal women with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol*, 2009;106(6):901-7
21. Sanz C, Gautier JF, Hanaire H. Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2010;36(5):346-51

